

ANEKS

ELTROMBOPAG (REVOLADE®) W TERAPII DOROSŁYCH PACJENTÓW Z PRZEWLEKŁĄ PIERWOTNĄ MAŁOPŁYTKOWOŚCIĄ IMMUNOLOGICZNĄ, U KTÓRYCH WYKONANO SPLENEKTOMIĘ

Wersja 1.00



SPIS TREŚCI

INDEKS SKRÓTÓW	5
1. WYNIKI WYSZUKIWANIA.....	8
2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH	12
2.1. Charakterystyka badań dla eltrombopagu	12
2.2. Charakterystyka badań dla romiplostymu.....	16
2.3. Charakterystyka badań dla rytuksymabu.....	18
3. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH.....	24
4. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU	26
4.1. Odpowiedź na leczenie.....	26
4.2. Krwawienia.....	27
4.3. Zgony	29
5. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA	30
5.1. Eltrombopag.....	30
5.1.1. Populacja ogólna	30
5.1.2. Populacja po splenektomii	41
5.2. Romiplostym	42
5.2.1. Populacja po splenektomii	42
6. DODATKOWE DANE DO BADANIA EXTEND ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH WYSZUKIWANIA AKTUALIZACYJNEGO (9.01.2014 R.).....	43
7. WYNIKI METAANALIZ	44
8. PORÓWNANIE POŚREDNIE	58
8.1. Metodyka.....	58
8.2. Wyniki porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem w populacji pacjentów po splenektomii.....	59
9. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ.....	61
9.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych.....	61
9.2. Formularze do ekstrahowanych danych	62
10. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ.....	64
11. BADANIA KLINICZNE W TOKU	77

12. BIBLIOGRAFIA	78
13. SPIS TABEL	95

INDEKS SKRÓTÓW

AE	Zdarzenia niepożądane (<i>Adverse events</i>)
AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych
AZA	Azatiopryna
BD	Brak danych
BSC	Najlepsza terapia podtrzymująca (<i>Best Supportive Care</i>)
CFF	Cyklofosfamid
95%CI	95/5 przedział ufności (<i>Confidence Interval</i>)
CsA	Cyklosporyna A
CR	Odpowiedź całkowita (<i>Complete Response</i>)
CTCAE	Skala do oceny nasilenia AEs (<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>)
DAN	Danazol
DEX	Dexametazon
ELT	Eltrombopag
EXTEND	Akronim badania klinicznego (<i>Eltrombopag Extended Dosing Study</i>)
GKS	Glikokortykosteroidy
GRADE	Skala do oceny siły dowodów naukowych (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation</i>)
HBV	Wirus zapalenia wątroby typu B (<i>Hepatitis B Virus</i>)
HCT	Hydrokortyzon
HCV	Wirus zapalenia wątroby typu C (<i>Hepatitis C Virus</i>)

HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności (<i>Human Immunodeficiency Virus</i>)
IFNα2b	Interferon
INAHTA	Międzynarodowa Sieć Agencji HTA (<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>)
ITP	Przewlekła małopłytkowość immunologiczna (<i>Primary Immune Thrombocytopenia</i>)
i.v.	Dożylne podanie leku (<i>Intravenous</i>)
IVIG	Dożylne immunoglobuliny (<i>Intravenous immunoglobulin</i>)
LPH	Leki przeciwhistaminowe
metylPDN	Metyloprednizon
MFM	Mykofenolan mofetylu
MR	Odpowiedź minimalna (<i>Minimal Response</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił dany punkt końcowy
N	Liczebność grupy
NCI	Dział amerykańskich Narodowych Instytutów Zdrowia (<i>National Cancer Institute</i>)
NNH	Liczba pacjentów, u których dana interwencja doprowadza do wystąpienia jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego w określonym czasie; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zwiększenia ryzyka ARI (1/ARI) (<i>Number Needed to Harm</i>)
NNT	Liczba osób, które w określonym czasie należy poddać interwencji, aby uzyskać pożądany efekt zdrowotny lub uniknąć jednego negatywnego punktu końcowego u jednej z nich; obliczana jako odwrotność bezwzględnego zmniejszenia ryzyka (1/ARR) (<i>Number Needed To Treat</i>)
NR	Brak odpowiedzi (<i>No Response</i>)
nRCT	Badanie nierandomizowane (<i>Non-randomized controlled trial</i>)
NS	Wynik nieistotny statystycznie
OB	Okres obserwacji

OI	Okres interwencji
OR	Iloraz szans (<i>Odd ratio</i>)
p	Wartość p – miara prawdopodobieństwa popełnienia błędu I rodzaju (<i>p value</i>)
PAR	Paracetamol
PLC	Placebo
PLT	Płytki krwi (<i>Platelets</i>)
PR	Odpowiedź częściowa (<i>Partial Response</i>)
PRED	Prednizolon
RAISE	Akronim badania klinicznego (<i>Randomized Placebo-Controlled Idiopathic Thrombocytopenic Purpura (ITP) Study With Eltrombopag</i>)
RD	Różnica ryzyka (<i>Risk difference</i>)
REPEAT	Akronim badania klinicznego (<i>Repeated Exposure to Eltrombopag in Adults With Idiopathic Thrombocytopenic Purpura</i>)
ROM	Romiplostym
RR	Ryzyko względne (<i>Relative risk</i>)
RTX	Rytuksymab
SAE	Ciężkie zdarzenie niepożądane (<i>Serious adverse event</i>)
SD	Odchylenie standardowe (<i>Standard deviation</i>)
SPL	Splenektomia
VA	Alkaloidy vinca
WKR	Winkrystyna

1. WYNIKI WYSZUKIWANIA

Tabela 1.
Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed)

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	"Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"[Mesh]	4303
#2	"Purpura, Thrombocytopenic, Autoimmune"	7932
#3	ITP	9371
#4	"Thrombocytopenias, Autoimmune"	7016
#5	"Thrombocytopenia, Autoimmune"	9164
#6	"Disease, Werlhof's"	7169
#7	"Disease, Werlhof"	6974
#8	"Idiopathic Thrombocytopenic Purpura"	3939
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	12209
#10	Eltrombopag	260
#11	"Eltrombopag"[Supplementary Concept]	165
#12	Revolade	260
#13	Promacta	261
#14	romiplostim	272
#15	"Romiplostim"[Supplementary Concept]	203
#16	Nplate	273
#17	AMG531	274
#18	Rituximab	11188
#19	"Rituximab"[Supplementary Concept]	7429
#20	Mabthera	11194
#21	IDEC-C2B8	11195
#22	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18 OR #19 OR #20 OR #21	11577
#23	#9 AND #22	717
Data przeszukania: 2 września 2013 r.		

Tabela 2.
Wyniki wyszukiwania w bazie Embase

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	'purpura thrombocytopenic idiopathic'/exp	7493
#2	'purpura thrombocytopenic autoimmune'	1
#3	'itp'/exp	7493
#4	'thrombocytopenias autoimmune'	1

Lp.	Zapytanie	Wynik
#5	'thrombocytopenia autoimmune'/exp	847
#6	'disease werlhof'/exp	7493
#7	'idiopathic thrombocytopenic purpura'/exp	7493
#8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	8246
#9	'eltrombopag'/exp	683
#10	'revolade'/exp	683
#11	'promacta'/exp	683
#12	'romiplostim'/exp	760
#13	'nplate'/exp	760
#14	'amg531'/exp	760
#15	'rituximab'/exp	33107
#16	'mabthera'/exp	33107
#17	'idec-c2b8'/exp	33107
#18	#9 OR #10 #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17	33902
#19	#9 AND #18	1624
Data przeszukania: 2 września 2013 r.		

Tabela 3.
Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library

Lp.	Zapytanie	Wynik
#1	Purpura Thrombocytopenic Idiopathic	220
#2	Purpura Thrombocytopenic Autoimmune	30
#3	ITP	204
#4	Thrombocytopenias Autoimmune	2
#5	Thrombocytopenia Autoimmune	69
#6	Disease Werlhof's	0
#7	Disease Werlhof	2
#8	Idiopathic Thrombocytopenic Purpura	220
#9	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8	367
#10	Eltrombopag	49
#11	Revolade	1
#12	Promacta	3
#13	Romiplostim	32
#14	Nplate	4
#15	AMG531	4
#16	Rituximab	770
#17	Mabthera	46

Lp.	Zapytanie	Wynik
#18	IDEC-C2B8	12
#19	#10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15 OR #16 OR #17 OR #18	851
#20	#9 AND #19	73
Data przeszukania: 2 września 2013 r.		

Tabela 4.
Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznych

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe oraz wynik wyszukiwania
Strona internetowa producenta leku	
GlaxoSmithKline	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 53 Eltrombopag: 75
Amgen Inc.	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 5 Romiplostim: 12
Roche	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 7 Rituximab: 50
INAHTA (wraz z bazami najważniejszych instytucji stowarzyszonych w INAHTA)	
AHRQ Agency for Healthcare Research and Quality	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 10 Eltrombopag: 5 Rituximab: 95 Romiplostim: 2
AHTAPoL Agency for Health Technology Assessment in Poland	Pierwotna małopłytkowość immunologiczna: 20 Eltrombopag: 2 Rytuksymab: 21 Romiplostym: 7
CADTH Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 23 Eltrombopag: 1 Rituximab: 13 Romiplostim: 2
CRD Centre for Reviews and Dissemination	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Rituximab: 0 Romiplostim: 0
DAHTA @DIMDI German Agency for HTA at the German Institute for Medical Documentation and Information	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 2 Eltrombopag: 0 Rituximab: 0 Romiplostim: 0
HAS Haute Autorité de Santé	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 6 Eltrombopag: 4 Rituximab: 71 Romiplostim: 4
INAHTA International Network of Agencies for Health Technology Assessment	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Rituximab: 0 Romiplostim: 0
Inne	
NICE National Institute for Health and Clinical Excellence	Idiopathic thrombocytopenic purpura: 29 Eltrombopag: 26 Rituximab: 118 Romiplostim: 17

Baza informacji medycznej	Słowa kluczowe oraz wynik wyszukiwania
<p>FDA Food and Drug Administration</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 353 Eltrombopag: 84 Rituximab: 443 Romiplostim: 46</p>
<p>EMA European Medicines Agency</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 217 Eltrombopag: 148 Rituximab: 511 Romiplostim: 161</p>
<p>URPL Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych</p>	<p>Pierwotna małopłytkowość immunologiczna: 34 Eltrombopag: 2 Rytuksymab: 45 Romiplostim: 10</p>
<p>BCSH The British Committee for Standards in Haematology</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Rituximab: 0 Romiplostim: 0</p>
<p>ISPOR International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 3 Eltrombopag: 2 Rituximab: 73 Romiplostim: 5</p>
<p>BIOSIS Previews - Science - Thomson Reuters</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 2, Rituximab: 7 Romiplostim: 1</p>
<p>Health Canada</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 6 Eltrombopag: 3 Rituximab: 46 Romiplostim: 4</p>
<p>PTHIT Polskie Towarzystwo Hematologów i Transfuzjologów</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 0 Rituximab: 0 Romiplostim: 0</p>
<p>American Society of Hematology</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 70 Eltrombopag: 20 Rituximab: 150 Romiplostim 28</p>
<p>EHA European Hematology Association</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 1 Eltrombopag: 0 Rituximab: 1 Romiplostim 0</p>
<p>ISEH International Society for Experimental Hematology</p>	<p>Idiopathic thrombocytopenic purpura: 0 Eltrombopag: 2 Rituximab: 3 Romiplostim: 0</p>
<p>Data przeszukania: 4 września 2013</p>	

2. CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

2.1. Charakterystyka badań dla eltrombopagu

Busseł 2007	
Randomizowane, podwójnie zaślepione, wieloośrodkowe badanie kliniczne II fazy, zaprojektowane do oceny bezpieczeństwa eltrombopagu w porównaniu z PLC w terapii dodanej do BSC.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ITP ≥ 6 mies., 3. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP, 4. liczba płytek krwi $< 30\ 000/\text{mm}^3$, 5. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (leki immunosupresyjne, głównie GKS) pod warunkiem stałej dawki przez ≥ 1 mies. przed rozpoczęciem badania, 6. zakończenie innych terapii ITP na 2 tyg. przed włączeniem do badania, 7. prawidłowa antykoncepcja (kobiety w wieku rozrodczym), 8. prawidłowy poziom neutrofilii, retikulocytów, kreatyniny, enzymów wątrobowych. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. Wtórna ITP (HIV, HCV, toczeń rumieniowaty układowy), 2. poziom hemoglobiny $< 10\text{g/dL}$, 3. zastoinowa niewydolność serca, 4. arytmia, zakrzepica < 1 rok przed włączeniem do badania, 5. zawał serca w ciągu ostatnich 3 mies., 6. ciąża, karmienie piersią.
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi $\geq 50\ \text{tys.}/\text{mm}^3$ w 6. tyg. leczenia	
Pozostałe oceniane punkty końcowe: krwawienia, jakość życia, poziom tromboopetyny w surowicy, AE	
Typ badania	
Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA Testowana hipoteza: <i>superiority</i> Sponsor: GlaxoSmithKline Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (44 ośrodki)	
Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grup:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (30 mg/dobę): n = 30 • ELT (50 mg/dobę): n = 30 • ELT (75 mg/dobę): n = 28 • PLC: n = 29 <u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (30 mg/dobę): 51 (23–79) • ELT (50 mg/dobę): 45 (23–81) • ELT (75 mg/dobę): 55 (18–85) • PLC: 42 (18–85) <u>Płeć (M/K):</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (30 mg/dobę): 14/16 • ELT (50 mg/dobę): 9/21 • ELT (75 mg/dobę): 8/20 • PLC: 13/16 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (30 mg/dobę): 50% • ELT (50 mg/dobę): 50% • ELT (75 mg/dobę): 39% • PLC: 48% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT (30 mg/dobę): 23% • ELT (50 mg/dobę): 43% • ELT (75 mg/dobę): 53% • PLC: 24% <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> <ul style="list-style-type: none"> • leki immunosupresyjne, w tym GKS • inne (brak opisu) 	<u>Schemat leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 30 mg/dobę • ELT: 50 mg/dobę • ELT: 75 mg/dobę • PLC <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> <ul style="list-style-type: none"> • GKS <u>Okres leczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <u>Dodatkowe informacje:</u> <p>x</p>

Bussel 2009

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

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

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 w 6. tyg. leczenia

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako liczba płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 w okresie 2–6 tyg. leczenia, liczba płytek krwi ≥ 50 tys./ mm^3 z co najmniej 2-krotnym wzrostem liczby płytek od wartości *baseline*, krwawienia, AE

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA

Sponsor: GlaxoSmithKline

Testowana hipoteza: *superiority*

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

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: n = 76 • PLC: n = 38 <p><u>Wiek pacjentów (średnia + SD):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 51\pm17 • PLC: 48\pm16 <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 33/43 • PLC: 11/27 <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 41% • PLC: 37% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 32% • PLC: 21% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN, CsA, MFM 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 50 mg/dobę • PLC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN, CsA, MFM <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 6 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w 3. tyg., jeśli liczba płytek krwi $< 50\ 000/\text{mm}^3$ dawka ELT 75 mg

RAISE

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

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

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy punkt końcowy: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako liczba płytek krwi w zakresie 50 tys./ mm^3 do 400 tys./ mm^3 w trakcie 26 tyg. leczenia

Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź na leczenie zdefiniowana jako mediana liczby płytek u pacjentów z $\geq 75\%$ oznaczeń, czas trwania odpowiedzi, krwawienia, jakość życia, zmniejszenie dawek/zaprzestanie dodatkowych terapii ITP stosowanych w *baseline*, zmniejszenie zapotrzebowania na terapie ratunkowe, AE

Typ badania

Typ i podtyp badanie wg AOTM: IIA

Testowana hipoteza: *superiority*

Sponsor: GlaxoSmithKline

Lokalizacja badania: wielośrodkowe (Europa, USA, Azja, Nowa Zelandia, Ameryka południowa, Afryka)

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: n = 135 • PLC: n = 62 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 47 (18–85) • PLC: 52,5 (18–77) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 42/93 • PLC: 19/43 <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 36% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: 17% • PLC: 11% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS 89% 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ELT: doustnie 50 mg/dobę • PLC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • CsA, MFM, DAN <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 26 tyg. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jeśli PLT < 50 tys./mm^3, dawkę zwiększano do 75 mg (w lub po 22. dniu terapii), • jeśli PLT 200–400 tys./mm^3, redukcja dawki, • zaprzestanie leczenia PLT > 400 tys./mm^3, • wznowienie leczenia PLT ≤ 100 tys./mm^3.

EXTEND

Badanie typu *extension*, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii eltrombopagiem.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Pierwotna przewlekła ITP, 2. zakończone uczestnictwo w poprzednich badaniach dla ELT (Bussel 2007, Bussel 2009, RAISE lub REPEAT). 	<ol style="list-style-type: none"> 1. SAE związane z leczeniem ELT w trakcie poprzedniego badania.

EXTEND

Oceniane punkty końcowe

- Odpowiedź na leczenie, w tym także stosowanie terapii dodatkowych,
- Krwawienia, w tym także terapia ratunkowa,
- AE.

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: GlaxoSmithKline

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe

Populacja^b

Liczebność grupy: 302

Wiek pacjentów mediana (zakres): 50 (18–86)^a

Płeć (M/K): 101/198^a

Odsetek pacjentów po splenektomii: 38%^a

Odsetek pacjentów utraconych z badania: 48%

Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania: GKS, IVIG, RTX

Interwencja^b

Schemat leczenia: ELT 25–75 mg/dobę

Dodatkowe terapie ITP: GKS, DAN, AZA, IVIG, CsA

Okres leczenia mediana (zakres): 100 tyg. (0–181)

Okres obserwacji: BD

Dodatkowe informacje: badanie w toku (*ongoing study*)

a) Charakterystyka dotyczy 299 pacjentów;

b) dane pochodzą ze wstępnej analizy wyników (*interim analysis*).

REPEAT

Badanie obserwacyjne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa powtarzalnej, krótkoterminowej terapii eltrombopagiem.

Kryteria włączenia

1. Pierwotna przewlekła ITP,
2. wiek ≥ 18 lat,
3. ≥ 1 wcześniejsza terapia ITP,
4. PLT = 20–50 tys./mm³,
5. Liczba neutrofilii $\geq 1,5 \times 10^9/L$,
6. Hemoglobina LLN-100 g/L, jeśli anemia występowała w trakcie krwawienia związanego z ITP.

Kryteria wykluczenia

1. Wtórna ITP,
2. nowotwór złośliwy,
3. zakrzepica w wywiadzie i ≥ 2 czynniki ryzyka zakrzepicy,
4. choroby serca - zastoinowa niewydolność serca (*New York Heart Association Grade 3/4*), arytmia QTc > 450 ms),
5. wyniki badań laboratoryjnych odbiegające od normy.

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie
- Krwawienia, w tym leczenie ratunkowe
- AE

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: GlaxoSmithKline

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe

Populacja

Liczebność grupy: 66

- cykl 1: 66
- cykl 2: 55
- cykl 3: 51

Wiek pacjentów mediana (zakres): 50,5 (20–79)

Płeć (M/K): 21/45

Odsetek pacjentów po splenektomii: 30%

Odsetek pacjentów utraconych z badania: 27%

Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania: GKS, IVIG, RTX, Anty-D, DAN

Interwencja

Schemat leczenia: ELT 50 lub 75 mg/dobę

Dodatkowe terapie ITP: GKS, DAN, AZA, CsA

Okres leczenia: trzy cykle trwające 6 tyg.

Okres obserwacji: 30 tyg. (3 cykle leczenia po 6 tyg.; oraz 3 cykle okresu *follow-up* po 4 tyg.)

Dodatkowe informacje: BD

2.2. Charakterystyka badań dla romiplostymu

Kuter 2008a	
Randomizowane, podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe badanie kliniczne III fazy, zaprojektowane do oceny skuteczności i bezpieczeństwa romiplostymu w porównaniu z placebo w terapii dodanej do BSC.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. ITP, liczba płytek krwi < 30 tys./mm³, (u żadnego pacjenta liczba płytek krwi nie przekraczała 35 tys./mm³, 3. brak choroby nowotworowej oraz brak w wywiadzie chorób związanych z komórkami macierzystymi, 4. stężenie kreatyniny $\leq 176,8$ $\mu\text{mol/l}$, stężenie bilirubiny $\leq 1,5$x ULN oraz hemoglobiny ≥ 90 g/L, 5. pacjenci w wieku > 60 lat wymagane badanie szpiku kostnego potwierdzające diagnozę ITP, 6. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, AZA, DAN), pod warunkiem stosowania stałej dawki leków, 7. ukończenie innych terapii ITP (IVIg, Anty-D – 20 tyg., AV – 8 tyg., RTX – 14 tyg., inne – 4 tyg. przed rozpoczęciem badania). 	BD
Oceniane punkty końcowe	
<p>I-rzędowy punkt końcowy: czas trwania odpowiedzi, zdefiniowany jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³, utrzymujące się przez co najmniej 6 tyg. w czasie ostatnich 8 tyg. leczenia</p> <p>Pozostałe oceniane punkty końcowe: odpowiedź przejściowa, zdefiniowana jako uzyskanie liczby płytek ≥ 50 tys./mm³ przez co najmniej 4 tyg. pomiędzy 2. a 25. tyg. leczenia, odpowiedź na leczenie, zdefiniowana jako odpowiedź trwała i odpowiedź przejściowa, liczba pacjentów wymagająca stosowania terapii ratunkowej, częstość odpowiedzi na leczenie przy stałej dawce leku, zmiany w sposobie dawkowania dotychczasowej terapii dodatkowej, AE</p>	
Typ badania	
<p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IIA Testowana hipoteza: <i>superiority</i> Sponsor: Amgen Inc. Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (35 ośrodków);</p>	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grup:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: n = 42 • PLC: n = 21 <p><u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 51 (27–88) • PLC: 56 (26–72) <p><u>Płeć (M/K):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 15/27 • PLC: 10/11 <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 100% • PLC: 100% <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: 5% • PLC: 10% <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niejasne 	<p><u>Schemat leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ROM: dawka początkowa 1 $\mu\text{g/kg}$ • PLC <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • GKS, AZA, DAN (w stałych dawkach) <p><u>Okres leczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 24 tyg. <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • 12 tyg. <p><u>Dodatkowe informacje:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • w razie potrzeby dawkę zwiększano co tyg. o 1–2 $\mu\text{g/kg}$ lub zmniejszano co 2 tyg. o 1–2 $\mu\text{g/kg}$ na podstawie PLT i algorytmu opisanego w badaniu; dawka max. 15 $\mu\text{g/kg}$

Kuter 2013

Badanie obserwacyjne (typu *extension*), prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny długoterminowej skuteczności i bezpieczeństwa terapii romiplostyem.

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

Oceniane punkty końcowe

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

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: Amgen Inc.

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

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 292</p> <p><u>Wiek pacjentów średnia (SD):</u> 54 lat (17)</p> <p><u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 4,9 roku (1–46)</p> <p><u>Płeć (M/K):</u> 108/184</p> <p><u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 33%^b</p> <p><u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 15%</p> <p><u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> BD</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> pacjenci stosujący w poprzednim badaniu ROM – kontynuacja ustalonej dawki ; pacjenci z grupy kontrolnej – dawka początkowa 1 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$ z max 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{tydz.}$</p> <p><u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, AZA, DAN</p> <p><u>Okres leczenia:</u> 1–277 tyg.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> 5 lat</p> <p><u>Dodatkowe informacje:</u> dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej</p>

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

Khellaf 2009

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii romiplostyem w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. Przewlekła pierwotna ITP (3–12 mies.), 2. wiek ≥ 18 lat, 3. niepowodzenie wcześniejszych terapii ITP (GKS i/lub IVIG, RTX, SPL) lub przeciwwskazania. 	<ol style="list-style-type: none"> 1. ITP związana z innymi chorobami (wtórna ITP): HIV, HCV, choroby limfoproliferacyjne, trzustki lub wątroby, toczeń rumieniowaty układowy.

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (odpowiedź zdefiniowana poziomem PLT, zaprzestanie terapii dodatkowej ITP, niepowodzenie terapii),
- AE.

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB

Testowana hipoteza: BD

Sponsor: Amgen France

Lokalizacja badania: wieloośrodkowe (Francja)

Khellaf 2009	
Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 80^b <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 60 lat (20–91) <u>Czas trwania choroby mediana (zakres):</u> 72 tyg. (1,2–588) <u>Płeć (M/K):</u> 28/44 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 54%^c <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 10%^d <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, RTX, IVIG, SPL, AZA, CFF IV</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> ROM: dawka początkowa 1 µg/kg/ tydz.; dawka max: 10 µg/kg/ tydz. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, IVIG, ISS <u>Okres leczenia:</u> BD <u>Okres obserwacji:</u> ≥2 lata <u>Dodatkowe informacje:</u> dopuszczano stosowanie terapii ratunkowej (IVIG, GKS, anty-D i/lub transfuzja krwi)</p>

- a) Brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii,
b) charakterystyka dotyczy 72 pacjentów,
c) opisano wyniki dla pacjentów w podgrupie po splenektomii,
d) z analizy wykluczono 8 pacjentów, ze względu na inny cel terapii ROM (wtórna ITP).

2.3. Charakterystyka badań dla rytuksymabu

Case 2005	
Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> ITP, PLT < 30 tys./mm³, oporność na wcześniejszą terapię ITP (GKS, splenektomia) 	BD
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, PR), AE. 	
Typ badania	
<p>Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB Testowana hipoteza: BD Sponsor: BD Lokalizacja badania: jednośrodkowe</p>	
Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 22 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 58 (24–83) <u>Płeć (M/K):</u> 5/17 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 91% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, SPL</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> 208 tyg. <u>Dodatkowe informacje:</u> BD</p>

Cervinek 2010	
Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności terapii rytuksymabu.	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> ITP 	BD
Oceniane punkty końcowe	
<ul style="list-style-type: none"> odpowiedź na leczenie (CR, PR, NR) 	
Typ badania	

Cervinek 2010

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: BD
Lokalizacja badania: jednośrodkowe

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 36 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> BD <u>Płeć (M/K):</u> BD <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 47%^a <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> 0% <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> BD</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> BD <u>Dodatkowe informacje:</u> BD</p>

a) Opis dotyczy populacji ogólnej, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii,
 b) dostępne wyniki dla populacji pacjentów po splenektomii.

Cooper 2004

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. pierwotna ITP ≥ 3 mies. 2. dopuszczano stosowanie terapii rozpoczętych przed włączeniem do badania (GKS, DAN) pod warunkiem stałej lub zmniejszanej dawki 	<ol style="list-style-type: none"> 1. IVIG lub anti-D < 2 tyg. przed włączeniem do badania

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR, nawrót, czas trwania odpowiedzi),

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVB
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: Genetech Inc., IDEC Pharmaceutical Co., Roche, ITP Society of the Children's Blood Foundation
Lokalizacja badania: dwuśrodkowe (Włochy, USA)

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 57^b <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 46 (21–79) <u>Płeć (M/K):</u> 18/39 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 54%^c <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, SPL, inne</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, DAN <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> BD <u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PRED, LPH, PAR</p>

a) opis dotyczy populacji ogólnej, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii.
 b) 34 pacjentów z ośrodka włoskiego i 23 z ośrodka amerykańskiego
 c) dostępne wyniki dla populacji pacjentów po splenektomii

Garcia-Chavez 2007

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> 1. ITP, PLT < 30 tys./mm³, 2. Choroba oporna na wcześniejszą terapię (GKS, AZA, AV, DAN, DEX). 	BD

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR),
- AE.

Garcia-Chavez 2007

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: BD
Lokalizacja badania: jednośrodkowe

Populacja ^a	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 18 <u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 260 tyg. (108–1508) <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 43,5 (17–70) <u>Płeć (M/K):</u> 1/17 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 83%^b <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> GKS, AZA, AV, GKS, DAN, IVIG, IFNα2b, SPL</p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 113 tyg. (52–256) <u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PAR, LPH, HCT</p>

a) Opis dotyczy populacji ogólnej, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii,
 b) dostępne wyniki dla populacji pacjentów po splenektomii.

Giagounidis 2002

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ol style="list-style-type: none"> ITP, PLT <20 tys./mm³, brak odpowiedzi na leczenie GKS, przeciwwskazania do terapii sterydami (np. niekontrolowana cukrzyca, ciężkie infekcje), pacjenci wymagający leczenia niebezpiecznie wysokimi dawkami GKS, nie kwalifikowano pacjentów, u których wystąpił brak odpowiedzi na IVIG. 	BD

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR, MR, NR),
- AE.

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: *Bundesministerium für Bildung und Forschung, Kompetenznetz akute und chronische Leukämien and by the Leukämie-Liga ev*
Lokalizacja badania: wielośrodkowe

Populacja	Interwencja
<p><u>Liczebność grupy:</u> 12 <u>Wiek pacjentów (zakres):</u> (28–71) <u>Płeć (M/K):</u> 5/7 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 92% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> DEX, PRED, DAN, CsA, CP, IVIG, VA, , RIB, MFF, plazmafereza, eradykacja <i>H. pylori</i></p>	<p><u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m²/tyg. IV, przez 4 tyg. <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji mediana (zakres):</u> 41 (26–65) <u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja: LPH, PAR i DEX</p>

Mahevas 2013

Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wielośrodkowe, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem z wykorzystaniem dwóch schematów dawkowania.

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
--------------------	----------------------

Mahevas 2013

- | | |
|--|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1. Wiek ≥ 18 lat, 2. pierwotna ITP leczona wcześniej co najmniej terapią pierwszej linii. | <ol style="list-style-type: none"> 1. Wtórna ITP, 2. wcześniejsza terapia RTX z innego powodu niż ITP. |
|--|--|

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, R),
- krwawienia,
- AE.

Typ badania

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

Populacja^a

Liczebność grupy: 107
Czas trwania ITP mediana (zakres): BD
Wiek pacjentów średnia (SD) [lata]: 57 (19)
Płeć (M/K): 37/70
Odsetek pacjentów po splenektomii: 12%^b
Odsetek pacjentów utraconych z badania: 0%
Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania: GSK, IVIG, DAP, VA, SPL

Interwencja

Schemat leczenia: RTX 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg. lub 1000 mg/dobę 1. i 15. dnia leczenia
Dodatkowe terapie ITP: BD
Okres leczenia: 4 tyg. lub 15 dni
Okres obserwacji (zakres): 13–52 tyg.
Dodatkowe informacje: premedykacja MetylPDN

- a) Opis dotyczy populacji ogólnej, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii,
 b) dostępne wyniki dla populacji pacjentów po splenektomii.

Pasa 2009

Badanie obserwacyjne, prospektywne, jednoramienne, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem.

Kryteria włączenia

1. ITP oporna na leczenie standardowe oraz splenektomię,
2. pacjenci z PLT < 20 tys./mm³ lub > 20 i < 30 tys./mm³ i krwawieniami w wywiadzie.

Kryteria wykluczenia

BD

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR, MR, NR, czas trwania odpowiedzi),
- AE.

Typ badania

Typ i podtyp badania wg AOTM: IVA
Testowana hipoteza: BD
Sponsor: BD
Lokalizacja badania: jednośrodkowe

Populacja

Liczebność grupy: 17
Czas trwania ITP mediana (zakres): 19 mies. (9–41)
Wiek pacjentów (mediana i zakres): 37 (24–66)
Płeć (M/K): 6/11
Odsetek pacjentów po splenektomii: 100%
Odsetek pacjentów utraconych z badania: BD
Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania: GKS, WKR, CFF, IVIG, AZA, SPL

Interwencja

Schemat leczenia: RTX: 375 mg/m²/tyg. IV przez 4 tyg.
Dodatkowe terapie ITP: BD
Okres leczenia: 4 tyg.
Okres obserwacji: 26 tyg.
Dodatkowe informacje: premedykacja DEX, PAR i LPH

Patel 2012**Badanie obserwacyjne, retrospektywne, wieloośrodkowe, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii rytuksymabem**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Wiek ≥ 18 lat, 2. pacjenci z ITP, po niepowodzeniu ≥ 1 terapii z wyjściowym poziomem PLT < 30 tys./mm ³ , których poddano terapii RTX.	BD

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR),
- AE.

Typ badania**Typ i podtyp badania wg AOTM:** IVA**Testowana hipoteza:** BD**Sponsor:** National Institutes of Health grant NIH1U01HL72196-01-05 (for the Transfusion Medicine and Hemostasis Network), the Children's Cancer & Blood Foundation, and Dana Hammond Stubgen**Lokalizacja badania:** wieloośrodkowe

Populacja ^a	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 72 <u>Czas trwania ITP mediana (zakres):</u> 3 lata (1 mies–39 lat) <u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u> 39 (18–78) <u>Płeć (M/K):</u> 25/47 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 32% ^b <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> BD	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² /tyg. IV <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> BD <u>Okres leczenia:</u> 4 tyg. <u>Okres obserwacji:</u> ~5 lat <u>Dodatkowe informacje:</u> premedykacja PRED

a) Opis dotyczy populacji ogólnej, brak charakterystyki wyjściowej pacjentów po splenektomii,

b) dostępne wyniki dla populacji pacjentów po splenektomii.

Shanafelt 2003**Badanie obserwacyjne, retrospektywne, jednoramienne, jednoośrodkowe^a, przeprowadzone w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa terapii RTX.**

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
1. Pacjenci z ITP leczeni RTX z powodu opornej postaci choroby	1. Chłoniak nieziarniczy (<i>non-Hodgkin lymphoma</i>), 2. CLL.

Oceniane punkty końcowe

- odpowiedź na leczenie (CR, PR, NR),
- AE.

Typ badania**Typ i podtyp badania wg AOTM:** IVA**Testowana hipoteza:** BD**Sponsor:** BD**Lokalizacja badania:** jednoośrodkowe

Populacja	Interwencja
<u>Liczebność grupy:</u> 12 <u>Wiek pacjentów mediana (zakres):</u> 50 (21–79) <u>Płeć (M/K):</u> 8/4 <u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u> 83% <u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u> BD <u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u> DAN, DEX, GKS, CFF, WKR, IVIG, metylPDN, eradykacja <i>H. pylori</i> , anty-D, plazmafereza	<u>Schemat leczenia:</u> RTX: 375 mg/m ² /tyg. IV <u>Dodatkowe terapie ITP:</u> GKS, ISS, WKR, IVIG, DEX, metylPDN, DAN, HST, <u>Okres leczenia:</u> BD <u>Okres obserwacji:</u> 48 tyg. ^b <u>Dodatkowe informacje:</u> BD

a) W analizie uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy rozpoczęli leczenie w Mayo Clinic, również tych którzy terapię ukończyli w innym ośrodku, o ile długość okresu *follow-up* była wystarczająca do oceny odpowiedzi na leczenie,

b) najdłuższy okres obserwacji/odpowiedzi dla przynajmniej jednego pacjenta.

Tabela 5.
Podsumowanie charakterystyki badań nRCT włączonych do analizy dla rytuksymabu

Badanie	N	Populacja [% SPL]	Dawka [mg/m ² /tyg. przez 4 tyg.]	OB [tyg.]	Terapie dodatkowe	Ocena wiarygodności
Case 2005	22	91	375	208 ^a	BD	5/9
Cervinek 2010	36	47 ^b	375	BD	BD	2/9
Cooper 2004	57	54	375	BD	premedykacja PRED, LPH, PAR	7/9
Garcia-Chavez 2007	18	83	375	113 (52–256)*	premedykacja PAR, LPH, HCT	5/9
Giagounidis 2002	12	92	375	41 (26–65)*	premedykacja LPH, DEX, PAR	7/9
Mahevas 2013	107	12 ^b	375 lub 1000 mg/dobę 1. i 15. dnia leczenia	BD (13–52)*	premedykacja MetylPDN	7/9
Pasa 2009	17	100	375	26	premedykacja DEX, PAR, LPH	5/9
Patel 2012	72	32 ^b	375	260	premedykacja PRED	7/9
Shanafelt 2003	12	83	375 ^c	48 ^a	GKS, ISS, WKR, IVIG, DEX, metylPDN, DAN, HST	4/9

*mediana (zakres)

a) Najdłuższy okres obserwacji/odpowiedzi dla przynajmniej jednego pacjenta,

b) dostępne wyniki w podgrupie pacjentów po splenektomii,

c) liczba cykli wynosiła od 1 do 4.

3. OCENA WIARYGODNOŚCI BADAŃ KLINICZNYCH

Badania randomizowane

Tabela 6.
Ocena wiarygodności badań randomizowanych dotyczących eltrombopagu i romiplostymu

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

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

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

Badania nierandomizowane

Tabela 7.
Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu, romiplostymu i rytuksymabu

Ocena	ELT		ROM				RTX						
	EXTEND	REPEAT	Khellaf 2009	Kuter 2013	Case 2005	Cervinek 2010	Cooper 2004	Garcia- Chavez 2007	Giagoundis 2002	Mahevas 2013	Pasa 2009	Patel 2012	Shanafelt 2003
Czy badanie było wielośrodkowe?	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	0	1	0
Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy kryteria włączenia / wykluczenia były jasno sformułowane?	1	1	1	1	0	0	1	0	1	1	1	1	1
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	1
Czy badanie było prospektywne?	1	1	0	1	1	0	1	1	1	0	1	0	0
Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1
Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?	1	1	1	1	1	0	1	1	1	1	1	1	0
Czy badanie miało grupę kontrolną?	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Suma	7	7	7	7	5	2	7	5	7	7	6	7	4

4. DODATKOWE DANE DOTYCZĄCE SKUTECZNOŚCI KLINICZNEJ ELTROMBOPAGU

4.1. Odpowiedź na leczenie

Tabela 8.
Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania Busse 2007 z podziałem na dawki

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź na leczenie							
Busse 2007 50 mg	PLT > 50 tys./mm ³	6	19/27 (70)	3/27 (11)	6,33 [2,12; 18,92]	NNT = 2 [2; 3]	<0,001
Busse 2007 75 mg			21/26 (81)	3/27 (11)	7,27 [2,46; 21,47]	NNT = 2 [2; 2]	<0,001
Odpowiedź na leczenie ≥5 tyg.^a							
Busse 2007 50 mg	PLT > 50 tys./mm ³ ≥5 tyg.	6	7/30 (23)	0/29 (0)	14,52 [0,87; 243,14]	NNT = 5 [3; 14]	BD
Busse 2007 75 mg			5/28 (18)	0/29 (0)	11,38 [0,66; 196,67]	NNT = 6 [4; 35]	BD
Odpowiedź na leczenie bez konieczności stosowania terapii dodatkowej ITP							
Busse 2007 50 mg	PLT > 50 tys./mm ³ bez terapii dodatkowej	6	11/16 (69)	2/21 (10)	7,22 [1,85; 28,10]	NNT = 2 [2; 4]	BD
Busse 2007 75 mg			15/16 (94)	2/21 (10)	9,84 [2,62; 37,01]	NNT = 2 [1; 2]	BD

a) Analiza *post-hoc*.

Tabela 9.
Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania RAISE; analiza ITT (populacja ogólna)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź trwała lub przejściowa							
RAISE^a	Trwała lub przejściowa	26	91/135 (67)	8/62 (13)	5,22 [2,71; 10,08]	NNT = 2 [2; 3]	BD
Odpowiedź trwała							
RAISE^a	Trwała	26	63/135 (47)	4/62 (6)	7,23 [2,76; 18,98]	NNT = 3 [2; 4]	BD

a) Wyniki analizy *post-hoc*.

Tabela 10.
Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania RAISE; analiza ITT (populacja po splenektomii)

Badanie	Definicja punktu końcowego	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH†
			n/N (%)	n/N (%)			
Odpowiedź ogółem							
RAISE^a	Trwała lub przejściowa	26	30/50 (60)	2/21 (10)	6,30 [1,65; 24,00]	NNT = 2 [2; 4]	BD
Odpowiedź trwała							
RAISE^a	Trwała	26	20/50 (40)	1/21 (5)	8,40 [1,20; 58,61]	NNT = 3 [2; 6]	BD

a) Analiza *post-hoc*.

4.2. Krwawienia

Tabela 11.
Dodatkowe dane dotyczące ryzyka krwawień w trakcie terapii z badania Bussel 2007 z podziałem na dawki

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO						
Bussel 2007 35 mg	6	5/30 (17)	4/29 (14)	1,21 [0,36; 4,06]	0,03 [-0,15; 0,21]	BD
Bussel 2007 50 mg		2/30 (7)	4/29 (14)	0,48 [0,10; 2,44]	-0,07 [-0,23; 0,08]	BD
Bussel 2007 75 mg		1/28 (4)	4/29 (14)	0,26 [0,03; 2,18]	-0,10 [-0,25; 0,04]	BD
Krwawienia stopnia 1–5. wg CTCAE						
Bussel 2007 35 mg	6	5/30 (17)	4/29 (14)	1,21 [0,36; 4,06]	0,03 [-0,15; 0,21]	BD
Bussel 2007 50 mg		2/30 (7)	4/29 (14)	0,48 [0,10; 2,44]	-0,07 [-0,23; 0,08]	BD
Bussel 2007 75 mg		1/28 (4)	4/29 (14)	0,26 [0,03; 2,18]	-0,10 [-0,25; 0,04]	BD
Krwawienia stopnia ≥3. wg CTCAE						
Bussel 2007 35 mg	6	0/30 (0)	1/29 (3)	0,32 [0,01; 7,61]	-0,03 [-0,12; 0,06]	BD
Bussel 2007 50 mg		0/30 (0)	1/29 (3)	0,32 [0,01; 7,61]	-0,03 [-0,12; 0,06]	BD
Bussel 2007 75 mg		0/28 (0)	1/29 (3)	0,34 [0,01; 8,12]	-0,03 [-0,13; 0,06]	BD
Krwawienia ciężkie						
Bussel 2007 35 mg	6	0/30 (0)	1/29 (3)	0,32 [0,01; 7,61]	-0,03 [-0,12; 0,06]	BD
Bussel 2007 50 mg		0/30 (0)	1/29 (3)	0,32 [0,01; 7,61]	-0,03 [-0,12; 0,06]	BD
Bussel 2007 75 mg		0/28 (0)	1/29 (3)	0,34 [0,01; 8,12]	-0,03 [-0,13; 0,06]	BD

Tabela 12.
Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w chwili zakończenia terapii (RCT, populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO w chwili zakończenia terapii						
Bussel 2007 50 mg	6	4/16 (25)	11/22 (50)	0,50 [0,19; 1,29]	-0,25 [-0,55; 0,05]	BD
Bussel 2007 75 mg	6	3/12 (25)	11/22 (50)	0,50 [0,17; 1,45]	-0,25 [-0,57; 0,07]	BD
Bussel 2009	6	20/51 (39)	18/30 (60)	0,65 [0,42; 1,02]	-0,21 [-0,43; 0,01]	0,029
RAISE	26	24/135 (22)	29/62 (56)	0,38 [0,24; 0,60]	NNT = 4 [3; 7]	<0,001
Metaanaliza	6	27/79 (34)	29/52 (56)	0,60 [0,41; 0,89]	NNT = 5 [3; 19]	0,55
Metaanaliza	6–26	51/214 (24)	58/114 (51)	0,48 [0,36; 0,65]	NNT = 4 [3; 7]	0,24
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO w chwili zakończenia terapii						
Bussel 2007 50 mg	6	2/30 (6)	4/29 (14)	0,48 [0,10; 2,44]	-0,07 [-0,23; 0,08]	BD
Bussel 2009	6	5/51 (10)	4/30 (13)	0,74 [0,21; 2,53]	-0,04 [-0,18; 0,11]	BD
RAISE	26	8/135 (6)	8/62 (13)	0,46 [0,18; 1,17]	-0,07 [-0,16; 0,02]	BD
Metaanaliza	6	7/81 (8)	8/59 (13)	0,62 [0,23; 1,66]	-0,05 [-0,16; 0,06]	0,69
	6–26	15/216 (7)	16/121 (13)	0,53 [0,27; 1,05]	-0,06 [-0,13; 0,01]	0,83

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

Tabela 13.
Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w chwili zakończenia terapii (nRCT, populacja ogólna)

Badanie	Cykl	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia stopnia 1–4. wg WHO w chwili zakończenia terapii					
REPEAT	1	10	3	25	12
	2	20	4	26	15
	3	30	5	27	19
Krwawienia stopnia 2–4. wg WHO w chwili zakończenia terapii					
REPEAT	1	10	0	25	0
	2	20	4	26	15
	3	30	1	27	4
Krwawienia stopnia 3–4. wg WHO w chwili zakończenia terapii					
REPEAT	1	10	0	25	0
	2	20	0	26	0
	3	30	0	27	0

Tabela 14.
Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w okresie do 30 dni po zakończeniu leczenia (RCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Krwawienia stopnia 1–5. wg CTCAE						
Bussel 2007 35 mg	6	4/30 (13)	4/29 (14)	0,97 [0,27; 3,51]	-0,005 [-0,18; 0,17]	BD
Bussel 2007 50 mg	6	2/30 (7)	4/29 (14)	0,48 [0,10; 2,44]	-0,07 [-0,23; 0,08]	BD
Bussel 2007 75 mg	6	1/28 (4)	4/29 (14)	0,26 [0,03; 2,18]	-0,10 [-0,25; 0,04]	BD
Bussel 2009	6	6/76 (8)	1/38 (3)	3,00 [0,37; 24,03]	0,05 [-0,03; 0,13]	BD
RAISE	26	5/135 (4)	4/61 (7)	0,56 [0,16; 2,03]	-0,03 [-0,10; 0,04]	BD
Metaanaliza ^a	6–26	18/299 (6)	9/128 (7)	0,82 [0,38; 1,76]	-0,01 [-0,06; 0,04]	0,34
Krwawienia stopnia ≥3. wg CTCAE						
Bussel 2007 35 mg	6	0/30 (0)	0/29 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
Bussel 2007 50 mg	6	1/30 (3)	0/29 (0)	2,90 [0,12; 68,50]	0,03 [-0,06; 0,12]	BD
Bussel 2007 75 mg	6	1/28 (4)	0/29 (0)	3,10 [0,13; 73,12]	0,04 [-0,06; 0,13]	BD
Bussel 2009	6	1/76 (1)	0/38 (0)	1,52 [0,06; 36,44]	0,01 [-0,03; 0,06]	BD
RAISE	26	1/135 (<1)	0/61 (0)	1,37 [0,06; 33,10]	0,01 [-0,02; 0,04]	BD
Metaanaliza ^a	6–26	4/299 (1)	0/128 (0)	1,53 [0,25; 9,26]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,996
Ciężkie krwawienia ogółem						
Bussel 2007 35 mg	6	0/30 (0)	0/29 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
Bussel 2007 50 mg	6	2/30 (7)	0/29 (0)	4,84 [0,24; 96,66]	0,07 [-0,04; 0,17]	BD
Bussel 2007 75 mg	6	1/28 (4)	0/29 (0)	3,10 [0,13; 73,12]	0,04 [-0,06; 0,13]	BD

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Busseł 2009	6	0/76 (0)	0/38 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD
RAISE	26	1/135 (<1)	0/61 (0)	1,37 [0,06; 33,10]	0,01 [-0,02; 0,04]	BD
Metaanaliza^a	6–26	4/299 (1)	0/128 (0)	1,45 [0,23; 9,01]	0,01 [-0,01; 0,04]	0,82

a) W metaanalizach uwzględniono wyniki badania Busseł 2007 dla dawek 35, 50 i 75 mg.

Tabela 15.

Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w okresie do 30 dni po zakończeniu leczenia (nRCT; populacja ogólna)

Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Krwawienia ogółem				
EXTEND	195	5	299	2
REPEAT	30	0	66	0
Krwawienia stopnia ≥3. wg CTCAE				
EXTEND	195	1	299	<1
REPEAT	30	0	66	0
Ciężkie krwawienia ogółem				
EXTEND	195	0	299	0
REPEAT	30	0	66	0

4.3. Zgony

Tabela 16.

Dodatkowe dane dotyczące ryzyka zgonu z badania Busseł 2007 z podziałem na dawki

Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD/NNT [95%CI]	p/TH [†]
		n/N (%)	n/N (%)			
Busseł 2007 50 mg	12	1/30 (1)	0/29 (0)	2,90 [0,12; 68,50]	0,03 [-0,06; 0,12]	BD
Busseł 2007 75 mg	12	0/28 (0)	0/29 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	BD

5. SZCZEGÓŁOWA ANALIZA BEZPIECZEŃSTWA

5.1. Eltrombopag

5.1.1. Populacja ogólna

Badania randomizowane

Dane dotyczące AEs z podziałem na zdarzenia w publikacjach głównych raportowano z uwzględnieniem pacjentów, u których występowały one z częstością $\geq 3\%$ (Busse 2009) oraz $\geq 5\%$ (Busse 2007, RAISE).

Tabela 17.

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

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Anemia	Busse 2007	12	3/88 (3)	2/29 (7)	0,494 [0,086; 2,814]	-0,035 [-0,135; 0,065]	ns	4
	Busse 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	Metaanaliza	12	5/164 (3)	2/67 (3)	0,863 [0,207; 3,590]	-0,002 [-0,057; 0,053]	ns	x
Astenia	Busse 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Bezsenność	RAISE	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,166; 0,015]	ns	5
Biegunka	Busse 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]	ns	4
	Busse 2009	12	4/76 (5)	1/38 (3)	2,000 [0,231; 17,280]	0,026 [-0,045; 0,098]	ns	4
	RAISE	30	17/135 (13)	6/61 (10)	1,280 [0,531; 3,087]	0,028 [-0,066; 0,121]	ns	5

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
	Metaanaliza	12-30	22/299 (7)	9/128 (7)	1,090 [0,525; 2,265]	0,006 [-0,047; 0,060]	ns	x
Ból brzucha	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
	RAISE	30	6/135 (4)	5/61 (8)	0,542 [0,172; 1,708]	-0,038 [-0,115; 0,040]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	7/211 (3)	6/99 (6)	0,535 [0,186; 1,544]	-0,028 [-0,081; 0,024]	ns	x
Ból gardłowo-krtaniowy	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
	RAISE	30	9/135 (7)	3/61 (5)	1,356 [0,380; 4,833]	0,017 [-0,051; 0,086]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	10/211 (5)	4/99 (4)	1,147 [0,369; 3,566]	0,006 [-0,042; 0,054]	ns	x
Ból głowy	Bussel 2007	12	13/88 (15)	6/29 (21)	0,714 [0,299; 1,707]	-0,059 [-0,224; 0,106]	ns	4
	Bussel 2009	12	6/76 (8)	4/38 (11)	0,750 [0,225; 2,499]	-0,026 [-0,141; 0,089]	ns	4
	RAISE	30	41/135 (30)	20/61 (33)	0,926 [0,596; 1,439]	-0,024 [-0,165; 0,117]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	60/299 (20)	30/128 (23)	0,858 [0,590; 1,248]	-0,033 [-0,118; 0,051]	ns	x
Ból kończyn	Bussel 2007	12	2/88 (2)	1/29 (3)	0,659 [0,062; 7,005]	-0,012 [-0,085; 0,062]	ns	4
	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]	ns	4
	RAISE	30	9/135 (7)	6/61 (10)	0,678 [0,252; 1,820]	-0,032 [-0,117; 0,054]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	11/299 (4)	8/128 (6)	0,589 [0,249; 1,392]	-0,025 [-0,073; 0,023]	ns	x
Ból mięśni	Bussel 2009	12	3/76 (4)	0/38 (0)	3,545 [0,188; 66,934]	0,039 [-0,019; 0,098]	ns	4
	RAISE	30	8/135 (6)	2/61 (3)	1,807 [0,395; 8,261]	0,026 [-0,033; 0,086]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	11/211 (5)	2/99 (2)	2,145 [0,560; 8,210]	0,031 [-0,012; 0,075]	ns	x
Ból pleców	RAISE	30	7/135 (5)	3/61 (5)	1,054 [0,282; 3,940]	0,003 [-0,063; 0,069]	ns	5
Ból stawów	Bussel 2007	12	1/88 (1)	3/29 (10)	0,110 [0,012; 1,015]	-0,092 [-0,205; 0,021]	ns	4
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	1/38 (3)	1,000 [0,094; 10,683]	0,000 [-0,062; 0,062]	ns	4
	RAISE	30	9/135 (7)	3/61 (5)	1,356 [0,380; 4,833]	0,017 [-0,051; 0,086]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	12/299 (4)	7/128 (5)	0,745 [0,306; 1,809]	-0,014 [-0,060; 0,032]	ns	x

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Ból szyi	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]	ns	5
Brodawczak	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Dzwonienie w uszach	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Grypa	RAISE	30	7/135 (5)	3/61 (5)	1,054 [0,282; 3,940]	0,003 [-0,063; 0,069]	ns	5
Hemoroidy	Bussel 2007	12	0/88 (0)	2/29 (7)	0,067 [0,003; 1,365]	-0,069 [-0,172; 0,034]	ns	4
Hiperglikemia	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Infekcje górnych dróg oddechowych	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	RAISE	30	14/135 (10)	7/61 (11)	0,904 [0,384; 2,126]	-0,011 [-0,106; 0,084]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	16/211 (8)	7/99 (7)	1,009 [0,445; 2,284]	0,003 [-0,060; 0,066]	ns	x
Infekcje układu moczowego	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	RAISE	30	9/135 (7)	4/61 (7)	1,017 [0,326; 3,174]	0,001 [-0,074; 0,076]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	11/211 (5)	4/99 (4)	1,180 [0,410; 3,390]	0,011 [-0,040; 0,062]	ns	x
Kaszel	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]	ns	4
	RAISE	30	6/135 (4)	4/61 (7)	0,678 [0,198; 2,315]	-0,021 [-0,092; 0,050]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	6/211 (3)	5/99 (5)	0,543 [0,178; 1,651]	-0,023 [-0,074; 0,027]	ns	x
Katarakta	RAISE	30	4/135 (3)	4/61 (7)	0,452 [0,117; 1,747]	-0,036 [-0,104; 0,032]	ns	5
Krwawienia	Bussel 2009	12	7/76 (9)	5/38 (13)	0,700 [0,238; 2,060]	-0,039 [-0,165; 0,086]	ns	4
Krwawienia spojówkowe	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]	ns	5
Krwawienia z nosa	Bussel 2007	12	4/88 (5)	0/29 (0)	3,034 [0,168; 54,712]	0,045 [-0,019; 0,110]	ns	4
	RAISE	30	7/135 (5)	6/61 (10)	0,527 [0,185; 1,503]	-0,047 [-0,130; 0,037]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	11/223 (5)	6/90 (7)	0,735 [0,285; 1,898]	-0,015 [-0,075; 0,044]	ns	x
Letarg	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Nadciśnienie	RAISE	30	4/135 (3)	3/61 (5)	0,602 [0,139; 2,610]	-0,020 [-0,081; 0,042]	ns	5

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Nieokreślone uczucie bólu głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Niepokój	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]	ns	4
	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	2/211 (1)	4/99 (4)	0,258 [0,056; 1,196]	-0,031 [-0,075; 0,012]	ns	x
Niesercowy ból w klatce piersiowej	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]	ns	5
Niestrawność	RAISE ^a	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,116; 0,015]	ns	5
Nieżyt górnych dróg oddechowych	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Nudności	Bussel 2009	12	6/76 (8)	0/38 (0)	6,584 [0,381; 113,890]	0,079 [0,008; 0,150]	NNH = 12 [6; 133]	4
	RAISE	30	16/135 (12)	4/61 (7)	1,807 [0,631; 5,181]	0,053 [-0,030; 0,136]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	22/211 (10)	4/99 (4)	2,321 [0,874; 6,165]	0,063 [0,004; 0,121]	NNH = 15 [8; 232]	x
Obrzęk obwodowy	Bussel 2007	12	2/88 (2)	2/29 (7)	0,330 [0,049; 2,236]	-0,046 [-0,144; 0,051]	ns	4
	RAISE	30	2/135 (1)	6/61 (10)	0,151 [0,031; 0,725]	-0,084 [-0,161; -0,006]	NNT = 12 [7; 165]	5
	Metaanaliza	12-30	4/223 (2)	8/90 (9)	0,198 [0,060; 0,659]	-0,071 [-0,132; -0,010]	NNT = 15 [8; 101]	x
Obrzęk oczu	RAISE	30	0/135 (0)	3/61 (5)	0,065 [0,003; 1,242]	-0,049 [-0,108; 0,010]	ns	5
Obrzęk twarzy	RAISE	30	1/135 (1)	3/61 (5)	0,151 [0,016; 1,419]	-0,042 [-0,098; 0,014]	ns	5
Parestezja	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
Siniaki	RAISE	30	2/135 (1)	3/61 (5)	0,301 [0,052; 1,757]	-0,034 [-0,092; 0,024]	ns	5
Świąd	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]	ns	4
	RAISE	30	4/135 (3)	5/61 (8)	0,361 [0,101; 1,300]	-0,052 [-0,127; 0,022]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	4/211 (2)	6/99 (6)	0,318 [0,098; 1,034]	-0,043 [-0,095; 0,010]	ns	x
Trudności w połykaniu	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Uczucie zatkanego nosa	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Uraz głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
Uraz twarzy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Wybroczyny	RAISE	30	2/135 (1)	4/61 (7)	0,226 [0,043; 1,200]	-0,051 [-0,116; 0,015]	ns	5
Wymioty	Bussel 2009	12	4/76 (5)	0/38 (0)	4,558 [0,252; 82,535]	0,053 [-0,011; 0,116]	ns	4
	RAISE	30	10/135 (7)	1/61 (2)	4,519 [0,592; 34,517]	0,058 [0,003; 0,112]	NNH = 17 [8, 311]	5
	Metaanaliza	12-30	14/211 (7)	1/99 (1)	4,532 [0,858; 23,932]	0,056 [0,014; 0,098]	NNH = 17 [10, 71]	x
Wyciek wodnisty z nosa	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,091; 0,038]	ns	4
Wysypka	Bussel 2007	12	3/88 (3)	1/29 (3)	0,989 [0,107; 9,138]	0,000 [-0,077; 0,076]	ns	4
Wzdęcia	Bussel 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]	ns	4
	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
	RAISE	30	1/135 (1)	3/61 (5)	0,151 [0,016; 1,419]	-0,042 [-0,098; 0,014]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	3/299 (1)	6/128 (5)	0,211 [0,054; 0,820]	-0,038 [-0,076; 0,001]	ns	x
Wzrost poziomu ALT	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	RAISE	30	10/135 (7)	4/61 (7)	1,130 [0,369; 3,460]	0,009 [-0,068; 0,085]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	12/211 (6)	4/99 (4)	1,280 [0,451; 3,634]	0,015 [-0,037; 0,067]	ns	x
Wzrost poziomu AST	Bussel 2007	12	3/88 (3)	0/29 (0)	2,360 [0,125; 44,373]	0,034 [-0,027; 0,095]	ns	4
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	RAISE	30	7/135 (5)	2/61 (3)	1,581 [0,338; 7,392]	0,019 [-0,039; 0,077]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	12/299 (4)	2/128 (2)	1,873 [0,542; 6,474]	0,025 [-0,010; 0,060]	ns	x
Wzrost poziomu białka	Bussel 2009	12	3/76 (4)	1/38 (3)	1,500 [0,161; 13,942]	0,013 [-0,054; 0,080]	ns	4
Zaburzenia smaku	Bussel 2007	12	1/88 (1)	2/29 (7)	0,165 [0,016; 1,751]	-0,058 [-0,152; 0,037]	ns	4
Zaburzenia równowagi	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,028; 0,081]	ns	4
Zapalenie gardła	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
	RAISE	30	8/135 (6)	1/61 (2)	3,615 [0,462; 28,270]	0,043 [-0,008; 0,094]	ns	5

Zdarzenia niepożądane	Badanie	OB [tyg.]	ELT n/N (%)	BSC n/N (%)	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT/NNH [95%CI]	Jadad
	Metaanaliza	12-30	9/211 (4)	2/99 (2)	2,083 [0,452; 9,594]	0,022 [-0,017; 0,060]	ns	x
Zapalenie nosogardzieli	Bussel 2009	12	5/76 (7)	3/38 (8)	0,833 [0,210; 3,304]	-0,013 [-0,115; 0,089]	ns	4
	RAISE	30	14/135 (10)	8/61 (13)	0,791 [0,350; 1,785]	-0,027 [-0,127; 0,072]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	19/211 (9)	11/99 (11)	0,802 [0,398; 1,617]	-0,022 [-0,095; 0,051]	ns	x
Zapalenie spojówek	RAISE	30	1/135 (1)	4/61 (7)	0,113 [0,013; 0,990]	-0,058 [-0,122; 0,006]	ns	5
Zapalenie tkanki łącznej	RAISE	30	0/135 (0)	4/61 (7)	0,051 [0,003; 0,926]	-0,066 [-0,132; 0,001]	NNT = 16 [8; 5071]	5
Zapalenie zatok	Bussel 2009	12	1/76 (1)	1/38 (3)	0,500 [0,032; 7,777]	-0,013 [-0,070; 0,044]	ns	4
Zaparcia	Bussel 2007	12	3/88 (3)	2/29 (7)	0,494 [0,087; 2,814]	-0,035 [-0,135; 0,065]	ns	4
	Bussel 2009	12	2/76 (3)	0/38 (0)	2,532 [0,125; 51,471]	0,026 [-0,027; 0,079]	ns	4
	RAISE	30	6/135 (4)	5/61 (8)	0,542 [0,172; 1,708]	-0,038 [-0,115; 0,040]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	11/299 (4)	7/128 (5)	0,654 [0,269; 1,589]	-0,019 [-0,065; 0,028]	ns	x
Zawroty głowy	Bussel 2009	12	0/76 (0)	1/38 (3)	0,169 [0,007; 4,049]	-0,026 [-0,089; 0,037]	ns	4
	RAISE	30	5/135 (4)	6/61 (10)	0,377 [0,120; 1,186]	-0,061 [-0,143; 0,020]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	5/211 (2)	7/99 (7)	0,336 [0,115; 0,982]	-0,048 [-0,104; 0,008]	ns	x
Zmęczenie	Bussel 2007	12	3/88 (3)	5/29 (17)	0,198 [0,050; 0,777]	-0,138 [-0,281; 0,004]	ns	4
	Bussel 2009	12	3/76 (4)	0/38 (0)	3,545 [0,188; 66,934]	0,039 [-0,019; 0,098]	ns	4
	RAISE	30	13/135 (10)	8/61 (13)	0,734 [0,321; 1,679]	-0,035 [-0,133; 0,063]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	19/299 (6)	13/128 (10)	0,621 [0,326; 1,185]	-0,039 [-0,099; 0,021]	ns	x
	Bussel 2007	12	9/88 (10)	4/29 (14)	0,741 [0,247; 2,29]	-0,036 [-0,176; 0,105]	ns	4
AE stopnia 3–4.	RAISE	30	20/135 (15)	7/61 (11)	1,291 [0,577; 2,890]	0,033 [-0,067; 0,133]	ns	5
	Metaanaliza	12-30	29/223 (13)	11/90 (12)	1,08 [0,566; 2,060]	0,01 [-0,072; 0,091]	ns	x

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

Tabela 18.
Szczegółowa analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (RCT; populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC
			n/N (%) [n związane z leczeniem]	n/N (%) [n związane z leczeniem]
SAEs w trakcie terapii				
SAEs niezakończone zgonem	Bussel 2007	12	3/88 (3) [3]	3/29 (10) [2]
	Bussel 2009	12	2/76 (3) [0]	2/38 (5) [1]
	Łącznie	12	5/164 (3) [3]	5/67 (7) [3]
SAEs zakończone zgonem	Bussel 2007	12	1/88 (3) [2]	0/29 (0) [0]
	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	0/38 (0) [0]
Ból głowy	RAISE	30	3/135 (2) [2]	0/61 (0) [0]
Katarakta	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	2/61 (3) [2]
Utrata przytomności	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Wzrost poziomu ALT	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	1/61 (2) [0]
Wzrost poziomu AST	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Wzrost poziomu transaminaz	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Infekcja dróg moczowych	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Tętniak aorty	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zakrzepica żył głębokich	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Zakrzepowe zapalenie żył powierzchniowych	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Krwawienie wrzodu dwunastnicy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Kompresyjne złamanie kręgosłupa	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Hipokalemia	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Zawał płuc	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Anemia krwotoczna	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Rak odbytnicy i esicy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zaćma podtorebkowa	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [1]
Krwotok siatkówki	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Wzrost tętna	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [1]
Nieprawidłowe wyniki testów dotyczących funkcjonowania nerek	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Zapalenie tkanki łącznej	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Zapalenie jąder	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Krwawienia żołądkowo-jelitowe	Bussel 2009	12	1/76 (1) [0]	1/38 (3) [1]
	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
	Łącznie	12-30	1/211 (<1) [0]	2/99 (2) [1]
Złamanie ręki	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	ELT	BSC
			n/N (%) [n związane z leczeniem]	n/N (%) [n związane z leczeniem]
Hyperkalemia	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Krwawienie z dróg moczowych	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Krwotok układu moczowo-płciowego	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Krwotok dróg oddechowych	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Obfite i przedłużające się krwawienia miesiączkowe	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Toksyczne zapalenie wątroby	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [1]
Pęknięcie żyłaków	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [0]
Drgawki	Bussel 2007	12	0/88 (0) [0]	1/29 (3) [1]
Półpasiec	Bussel 2007	12	1/88 (1) [0]	0/29 (0) [0]
Zapalenie wątroby	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]
Niewydolność nerek	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]
Pokrzywka	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]
Krwotok mózgowy	Bussel 2009	12	1/76 (1) [0]	1/38 (3) [1]
Hematuria	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	1/38 (3) [1]
Obrażenia twarzy	Bussel 2009	12	0/76 (0) [0]	1/38 (3) [0]
Niewydolność krążeniowa*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [2]	0/29 (0) [0]
Zator*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]
Zatorowość płucna*	Bussel 2007	12	1/88 (1) [1]	0/29 (0) [0]
Krwotok pnia mózgu*	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
SAEs z podziałem na zdarzenia w okresie 2–30 dni po zakończeniu terapii				
Katarakta	RAISE	30	1/135 (<1) [1]	0/61 (0) [0]
Krwotok w obrębie jamy brzusznej	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
SAEs z podziałem na zdarzenia >30 dni po zakończeniu terapii				
Ból klatki piersiowej	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Krwotok mózgowy	RAISE	30	1/135 (<1) [0]	0/61 (0) [0]
Krwotok do jamy otrzewnej	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Zapalenie oskrzeli	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]
Ostra białaczka szpikowa	RAISE	30	0/135 (0) [0]	1/61 (2) [0]

* - zakończony zgonem

Badania nierandomizowane

Tabela 19. Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Bezsenność	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
Biegunka	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	7	66	11
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	4	65	6
	EXTEND	100 ^c	41	299	14
	Łącznie^a	30–100	48	365	13
Ból głowy	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	14	66	21
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	5	65	8
	EXTEND	121 ^b	81	302	27
	Łącznie^a	30–121	95	368	26
Ból pleców	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	5	65	8
	EXTEND	100 ^c	31	299	10
	Łącznie^a	30–100	34	365	9
Ból stawów	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
	EXTEND	100 ^c	41	299	14
	Łącznie^a	30–100	45	365	12
Infekcje górnych dróg oddechowych	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	3	65	5
	EXTEND	121 ^b	66	302	22
	Łącznie^a	30–121	69	368	19
Nudności	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
	EXTEND	100 ^c	33	299	11
	Łącznie^a	30–100	37	365	10
Ból kończyn	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	3	66	5
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
Wymioty	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	4	66	6
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	1	65	2
Zakażenie dróg moczowych	EXTEND	100 ^c	30	299	10

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Zapalenie nosogardzieli	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	6	66	9
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	6	65	9
	EXTEND	121 ^b	72	302	24
	Łącznie^a	30–121	78	368	21
Zmęczenie	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	6	66	9
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	6	65	9
	EXTEND	100 ^c	45	299	15
	Łącznie^a	30–100	51	365	14

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

b) mediana (zakres): 121 tyg. (0,3–287),

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

Tabela 20.

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

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AE ogólnie	EXTEND	195	83	299	28
Trombocytopenia	EXTEND	195	7	299	2
Zwiększony poziom ALT	EXTEND	195	6	299	2
Zmęczenie	EXTEND	195	6	299	2
Ból kończyn	EXTEND	195	5	299	2
Anemia	EXTEND	195	4	299	1
Zwiększony poziom AST	EXTEND	195	4	299	1
Ból pleców	EXTEND	195	4	299	1
Nadciśnienie	EXTEND	195	4	299	1
Zawał mięśnia sercowego	EXTEND	195	4	299	1
Ból brzucha	EXTEND	195	3	299	1
Hiperbilirubinemia	EXTEND	195	3	299	1
Katarakta	EXTEND	195	3	299	1
Duszności	EXTEND	195	3	299	1
Menorrhagia	EXTEND	195	3	299	1
Zapalenie płuc	EXTEND	195	3	299	1
Zapalenie stawów	EXTEND	195	2	299	<1
Ból w klatce piersiowej	EXTEND	195	2	299	<1
Zakrzepica żył głębokich	EXTEND	195	2	299	<1
Biegunka	EXTEND	195	2	299	<1
Zawroty głowy	EXTEND	195	2	299	<1
Krwawienie z przewodu pokarmowego	EXTEND	195	2	299	<1
Ból głowy	EXTEND	195	2	299	<1
Bezsenna	EXTEND	195	2	299	<1

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Migrena	EXTEND	195	2	299	<1
Niewydolność nerek	EXTEND	195	2	299	<1

Tabela 21.

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

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
Ból brzucha	REPEAT	30	1	66	2
Katarakta	EXTEND	100 ^a	15	299	5
Krwawienie z nosa	REPEAT	30	1	66	2
Krwotok jamy ustnej	REPEAT	30	1	66	2
Krwotok z ucha	REPEAT	30	1	66	2
Rak trzustki	REPEAT	30	1	66	2
Wzrost poziomu ALT	EXTEND	100 ^a	5	299	2
Zakrzepica żył głębokich	EXTEND	100 ^a	5	299	2
Zapalenie płuc	EXTEND	100 ^a	5	299	2
	REPEAT	30	1	66	2
	Łącznie	30–100	6	365	2

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

Tabela 22.

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

Punkt końcowy	Badanie	OB [tyg.]	n	N	%
AE (1. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	31	66	47
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	22	65	34
AE (2. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	12	66	18
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	17	65	26
AE 1–2. stopnia	EXTEND	100 ^a	176	299	59
AE (3. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	2	66	3
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	2	65	3
AE ≥3. stopnia	EXTEND	100 ^a	83	299	28
AE (4. stopnia)	REPEAT <i>on-therapy</i>	30	0	66	0
	REPEAT <i>off-therapy</i>	30	0	65	0

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

5.1.2. Populacja po splenektomii

Badania randomizowane

Tabela 23.

Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–4. wg CTCAE z podziałem na rodzaj AEs (populacja po splenektomii)

Punkt końcowy	Badanie	OB. [tyg.]	ELT	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNT [95%CI]	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)				
AEs stopnia 3–4. wg CTCAE								
Anemia	RAISE	30	0/50 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	nd	5
Ból głowy	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
Katarakta	RAISE	30	0/50 (0)	1/21 (5)	0,144 [0,006; 3,394]	-0,048 [-0,156; 0,061]	ns	5
Nudności	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
Utrata przytomności	RAISE	30	0/50 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	nd	5
Wzrost stężenia ALT	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
Wzrost stężenia AST	RAISE	30	2/50 (4)	0/21 (0)	2,157 [0,108; 43,102]	0,040 [-0,046; 0,126]	ns	5
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
Zmęczenie	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
SAEs stopnia 3–4. wg CTCAE								
Ból głowy	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5
Katarakta	RAISE	30	0/50 (0)	1/21 (5)	0,144 [0,006; 3,394]	-0,048 [-0,156; 0,061]	ns	5
Utrata przytomności	RAISE	30	0/50 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	nd	5
Wzrost stężenia ALT	RAISE	30	0/50 (0)	0/21 (0)	0% vs 0%	0% vs 0%	nd	5
Zatorowość płucna	RAISE	30	1/50 (2)	0/21 (0)	1,294 [0,055; 30,543]	0,020 [-0,058; 0,098]	ns	5

ALT – aminotransferaza alaninowa; AST – Aminotransferaza asparaginianowa.

5.2. Romiplostym

5.2.1. Populacja po splenektomii

Badania randomizowane

W publikacji Kuter 2008 dane dotyczące profilu bezpieczeństwa raportowano łącznie dla Kuter 2008a (pacjenci po splenektomii) i Kuter 2008b (pacjenci z zachowaną śledzioną). Opisano zdarzenia niepożądane, które wystąpiły u co najmniej 10% pacjentów z grupy badanej lub grupy kontrolnej.

Tabela 24.
Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla romiplostymu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)

Punkt końcowy	OB. [tyg]	Badanie	ROM	BSC	RR [95%CI]	RD [95%CI]	NNH [95%CI]	Jadad
			n/N (%)	n/N (%)				
Ból głowy	36	Kuter 2008	18/42 (43)	7/21 (33)	1,29 [0,64; 2,59]	0,10 [-0,16; 0,35]	x	5
Krwawienie z nosa	36	Kuter 2008	16/42 (38)	7/21 (33)	1,14 [0,56; 2,34]	0,05 [-0,20; 0,30]	x	5
Zmęczenie	36	Kuter 2008	13/42 (31)	5/21 (24)	1,30 [0,53; 3,16]	0,07 [-0,16; 0,30]	x	5
Ból mięśni	36	Kuter 2008	9/42 (21)	0/21 (0)	9,72 [0,59; 159,38]	0,21 [0,08; 0,35]	NNH = 4 [2; 13]	5
Zawroty głowy	36	Kuter 2008	7/42 (17)	0/21 (0)	7,67 [0,46; 128,27]	0,17 [0,04; 0,30]	NNH = 6 [3; 26]	5
Ból gardłowo-krtaniowy	36	Kuter 2008	6/42 (14)	0/21 (0)	6,65 [0,39; 112,73]	0,14 [0,02; 0,27]	NNH = 7 [3; 52]	5
Gorączka	36	Kuter 2008	6/42 (14)	0/21 (0)	6,65 [0,39; 112,73]	0,14 [0,02; 0,27]	NNH = 7, [3; 52]	5
Ból stawów	36	Kuter 2008	12/42 (29)	3/21 (14)	2,00 [0,63; 6,33]	0,14 [-0,06; 0,35]	x	5
Bezsenność	36	Kuter 2008	8/42 (19)	1/21 (5)	4,00 [0,54; 29,91]	0,14 [-0,01; 0,29]	x	5
Biegunka	36	Kuter 2008	9/42 (21)	2/21 (10)	2,25 [0,53; 9,50]	0,12 [-0,06; 0,30]	x	5

6. DODATKOWE DANE DO BADANIA EXTEND ZIDENTYFIKOWANE W RAMACH WYSZUKIWANIA AKTUALIZACYJNEGO (9.01.2014 R.)

Tabela 25.

Wyniki dodatkowe do badania EXTEND na podstawie doniesienia Busset 2013 (nRCT; populacja ogólna)

Punkt końcowy	OB [tyg.]	n	N	%
Odpowiedz na leczenie				
≥50 tys./mm ³ bez stosowania terapii ratunkowej	122 ^a	258	302	85
Zaprzestanie stosowania terapii dodatkowych				
Trwałe zmniejszenie dawki terapii dodatkowej lub zaprzestanie ≥1 terapii dodatkowej bez stosowania terapii ratunkowej	122 ^a	40	101	40
Zaprzestanie stosowania GKS	122 ^a	35	40	88
Zaprzestanie stosowania DAN	122 ^a	4	40	10
Zaprzestanie stosowania AZA	122 ^a	4	40	10
Krwawienia				
Krwawienia wg WHO				Ryzyko krwawień stopnia 1-4 wg WHO w trakcie badania uległo redukcji. Wartości wyjściowe (N = 302): stopień 1 (40%); stopień 2 (15%), stopień 3 (1%) Wartości po 208 tyg. (N = 16): stopnia 1 (13%)
Zdarzenia niepożądane ogółem				
AEs	122 ^a	277	302	92
SAEs	122 ^a	94	302	31
AEs prowadzące do utraty z badania	122 ^a	44	302	15
SAEs prowadzące do utraty z badania	122 ^a	29	302	10
SAEs związane z leczeniem ^b	122 ^a	22	302	7
Zdarzenia niepożądane z podziałem na rodzaj AEs				
Zdarzenia zakrzepowo zatorowe ^c	122 ^a	19	302	6
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych oceniających funkcjonowanie wątroby i dróg żółciowych ^d	122 ^a	37	302	12
Zwłóknienie retikuliny szpiku (stopnia ≥2)	>104	2	115	2

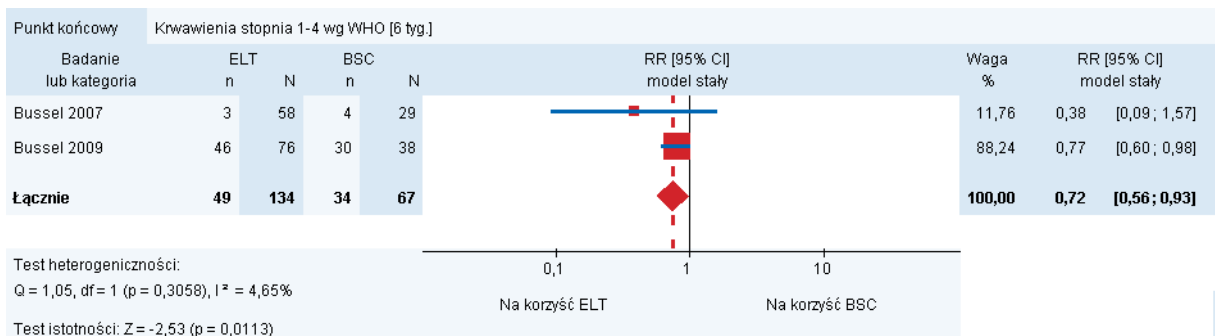
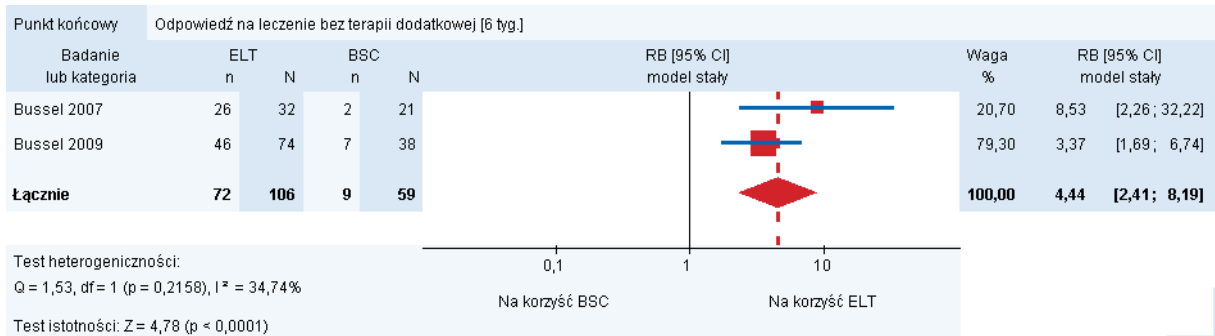
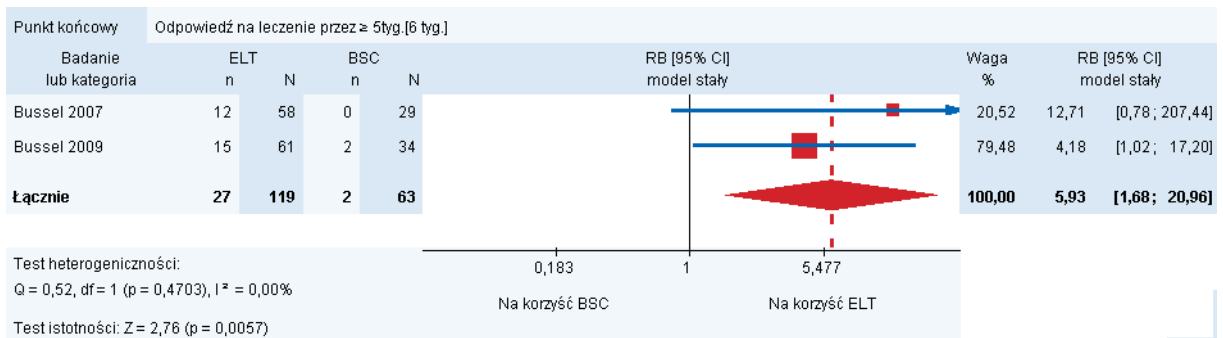
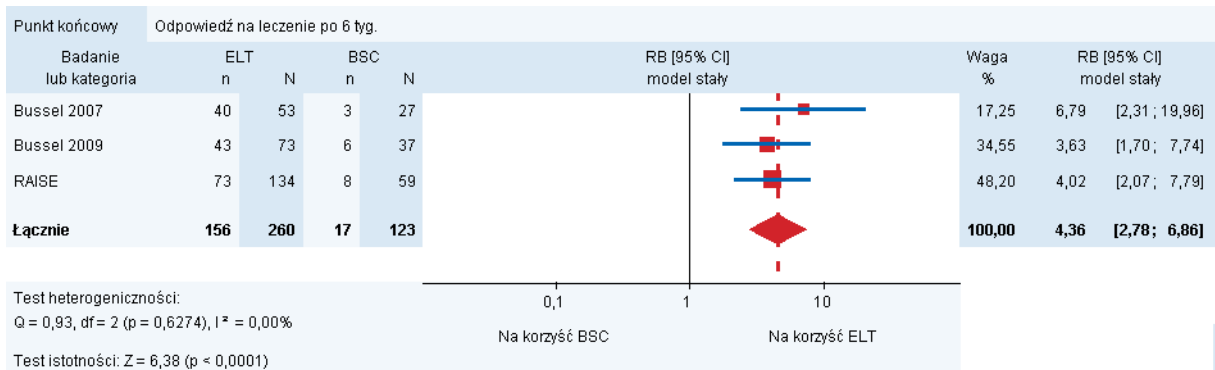
a) mediana [zakres]: 122 tyg. [0,3-336]

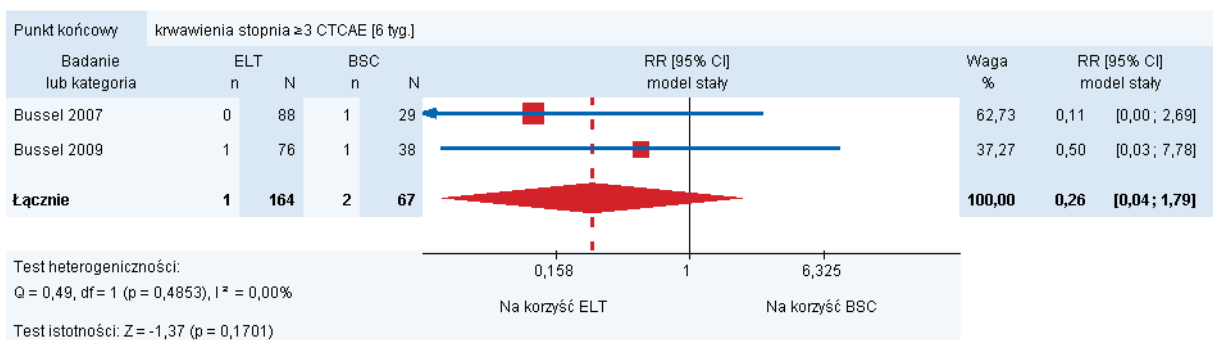
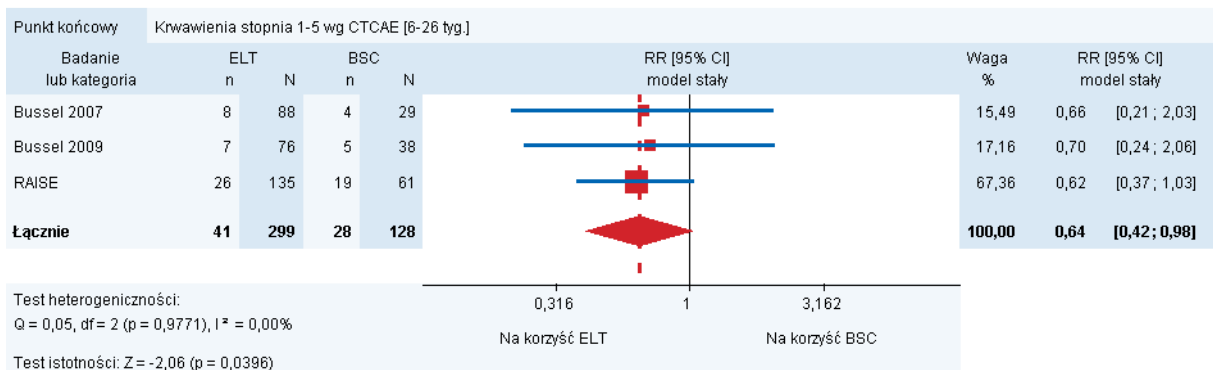
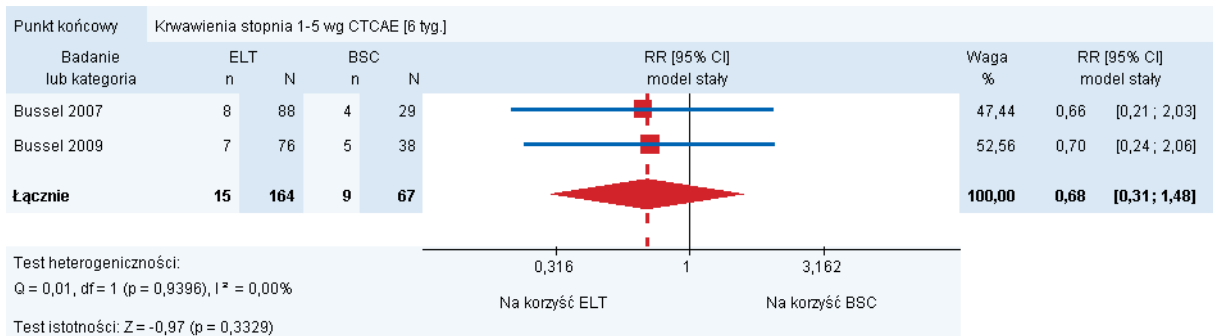
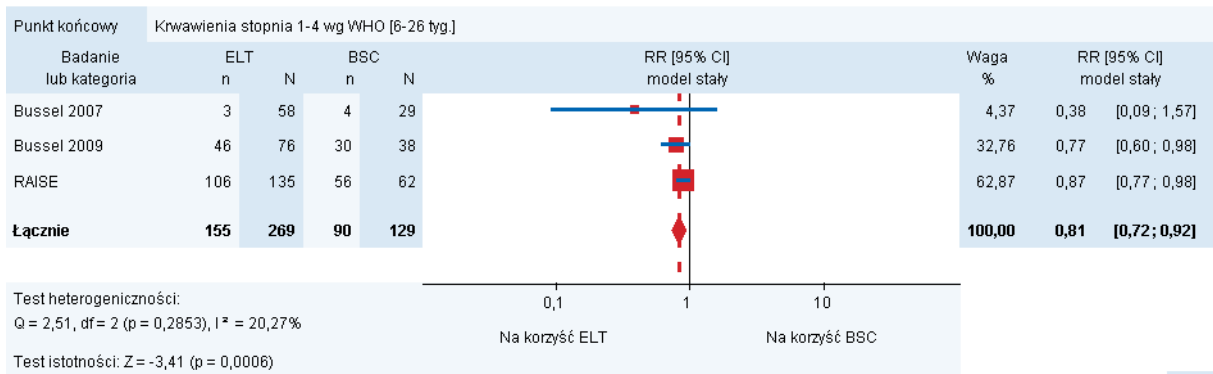
b) w tym katarakta, wzrost poziomu ALT, wzrost poziomu AST, zakrzepica żył głębokich, wzrost poziomu bilirubiny, zawał serca, zatorowość płucna.

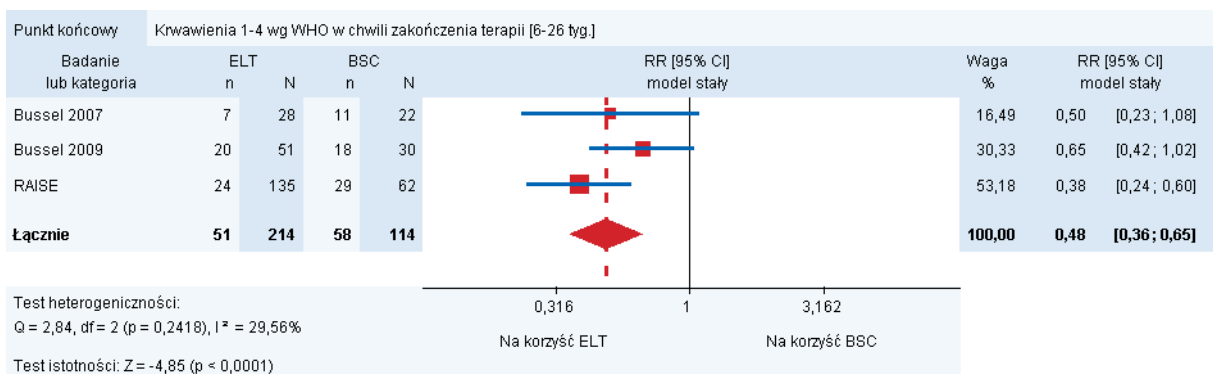
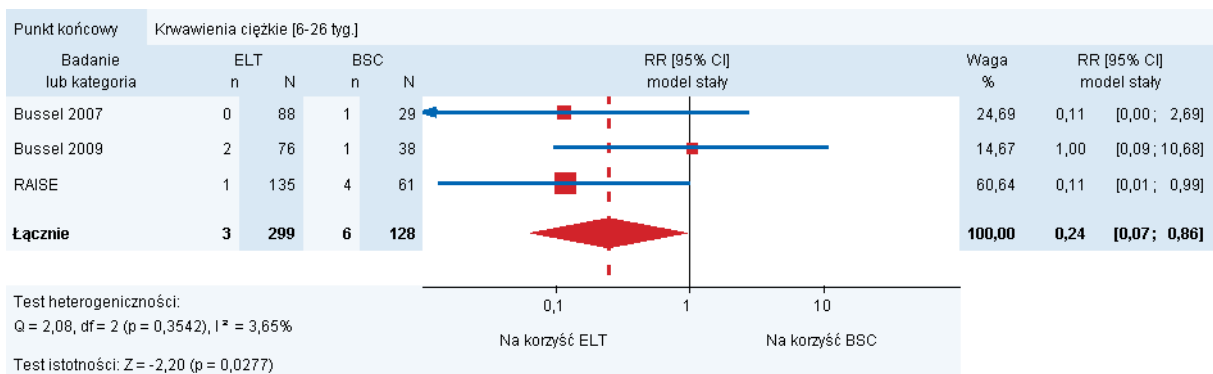
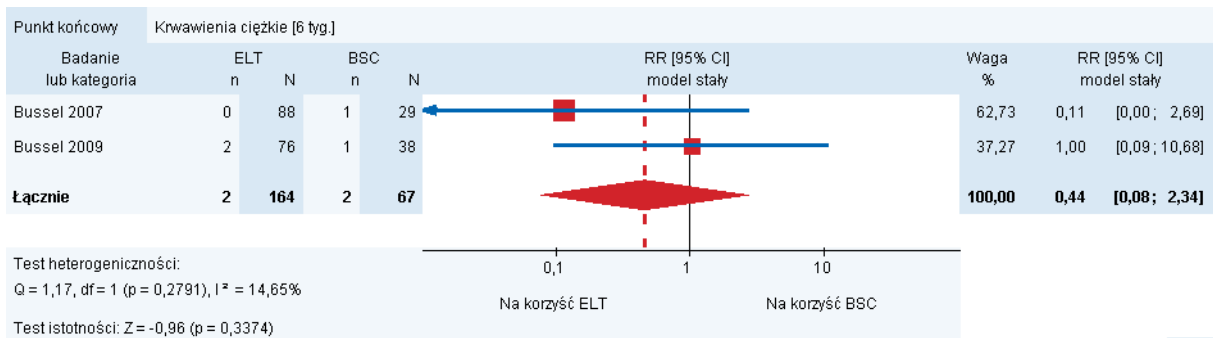
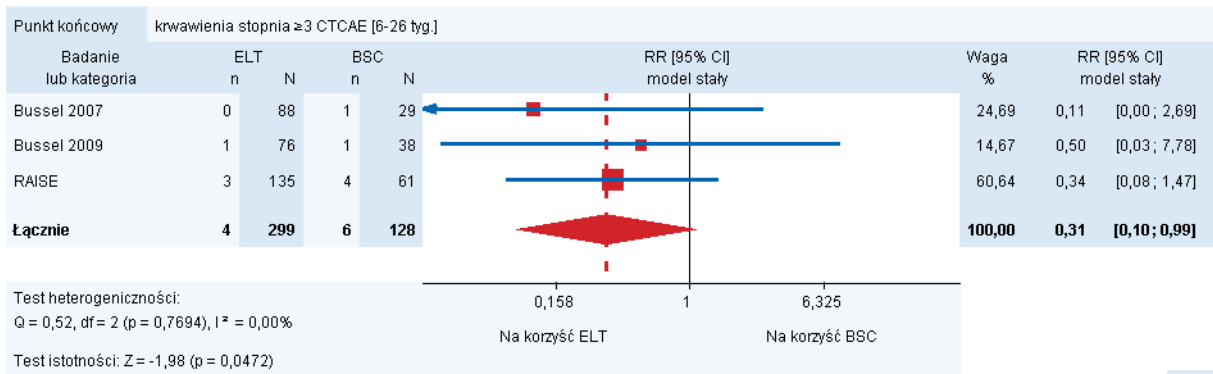
c) w tym zakrzepica żył głębokich, zdarzenia prowadzące do niedokrwienia centralnego układu nerwowego, zawał serca, zatorowość płucna.

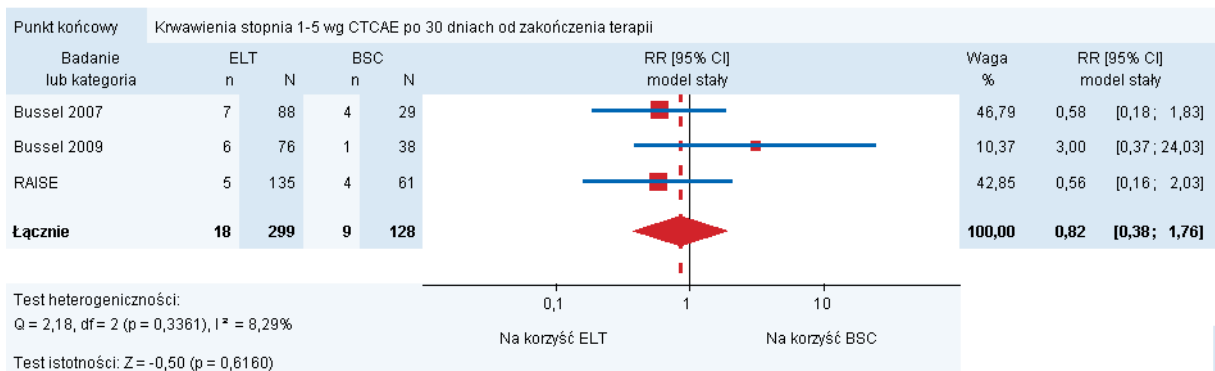
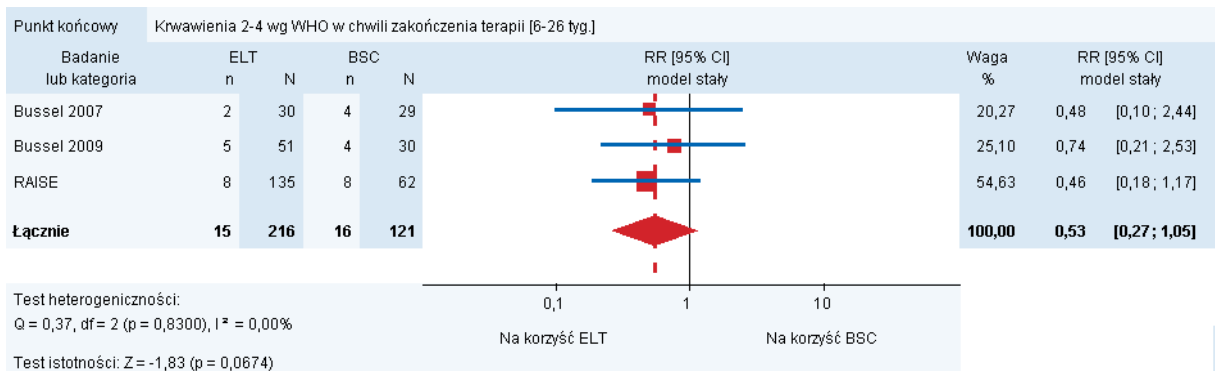
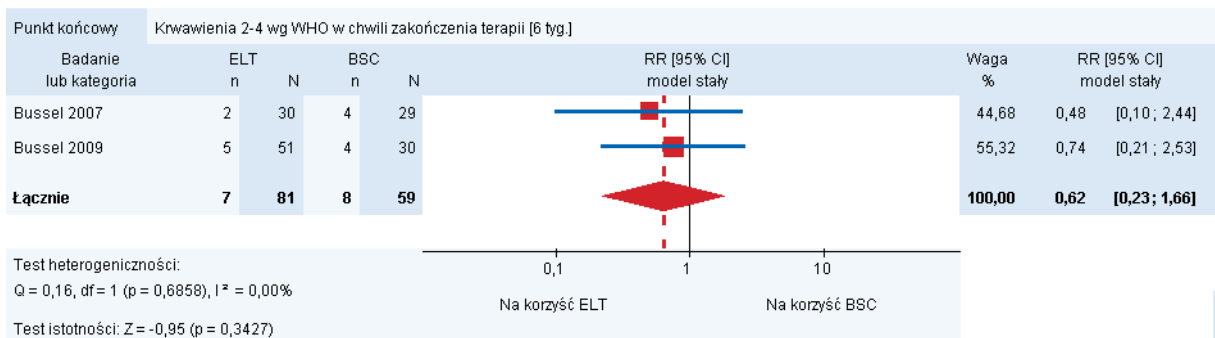
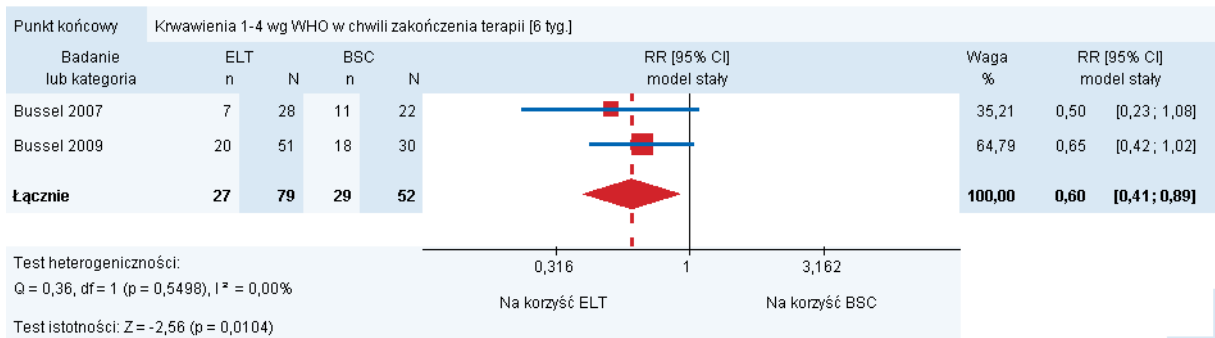
d) w 8 przypadkach prowadzące do wycofania z badania. Raportowane zdarzenia w żadnym przypadku nie były związane z zaburzeniami czynności wątroby, wyleczone w trakcie terapii lub bezpośrednio po zakończeniu terapii.

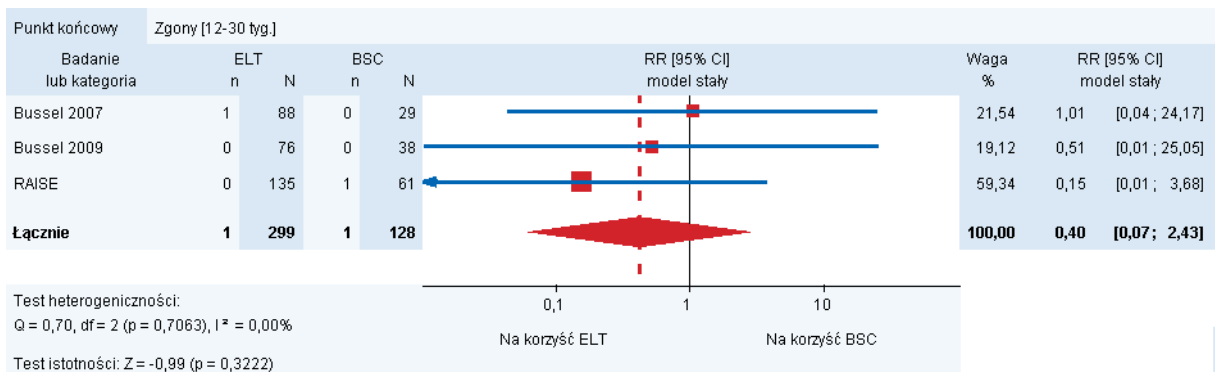
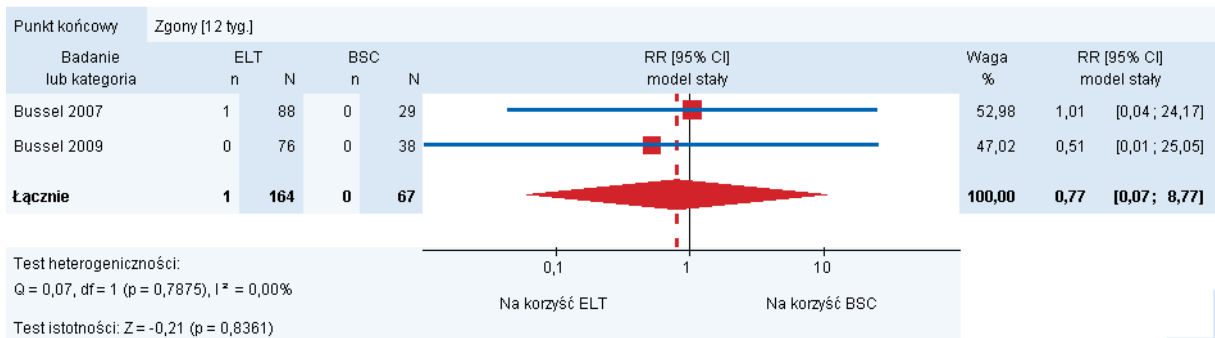
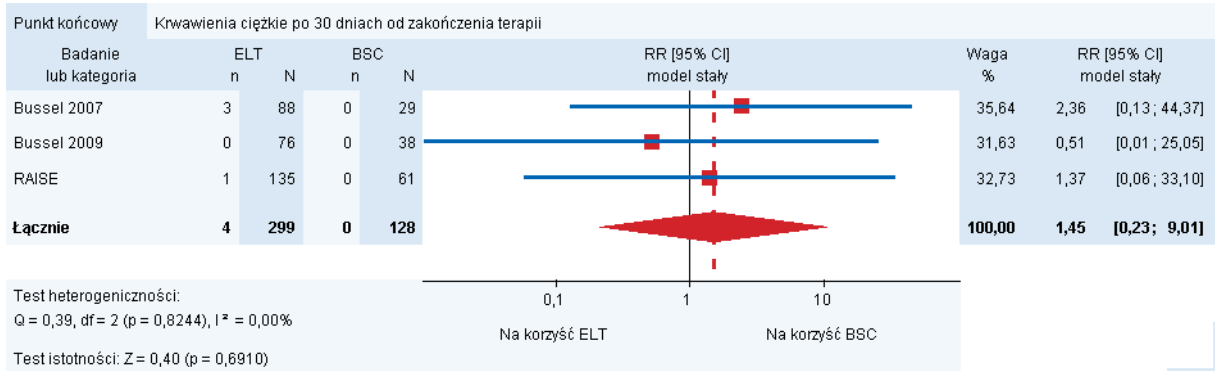
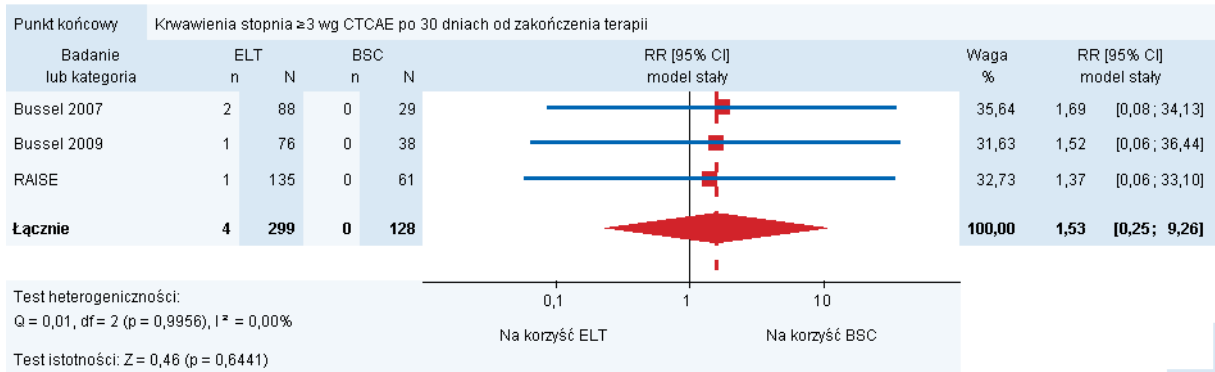
7. WYNIKI METAANALIZ

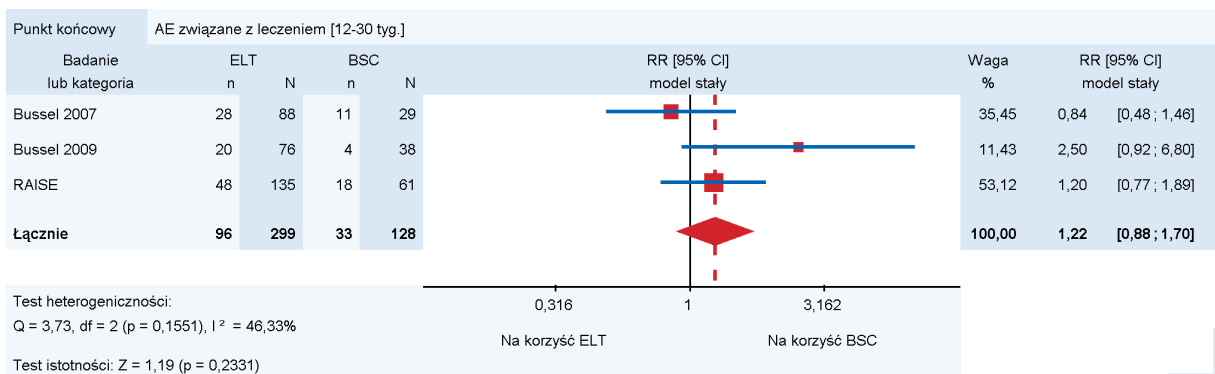
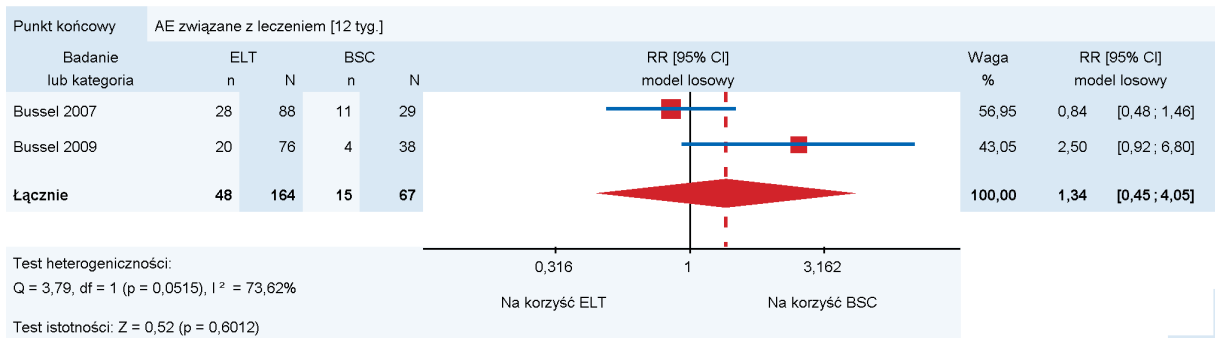
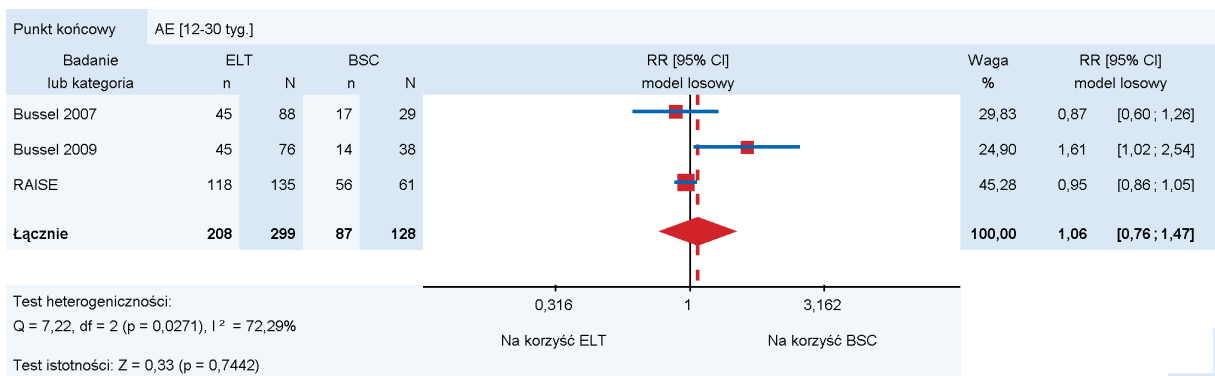
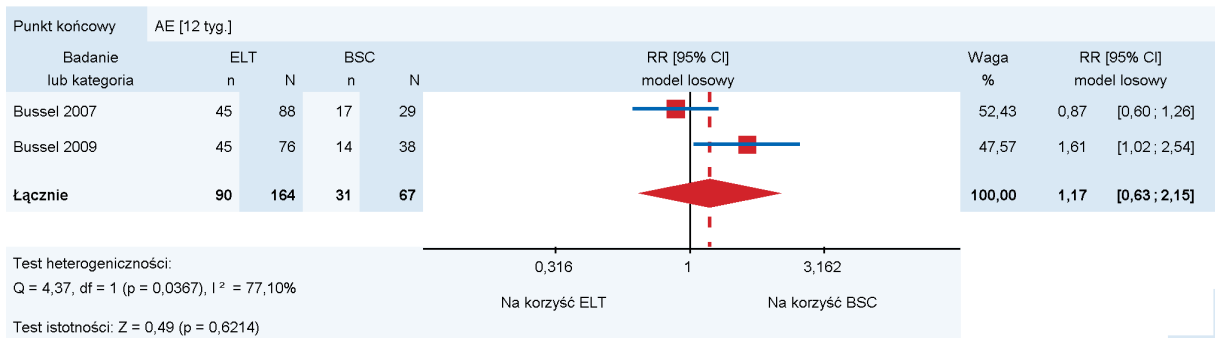


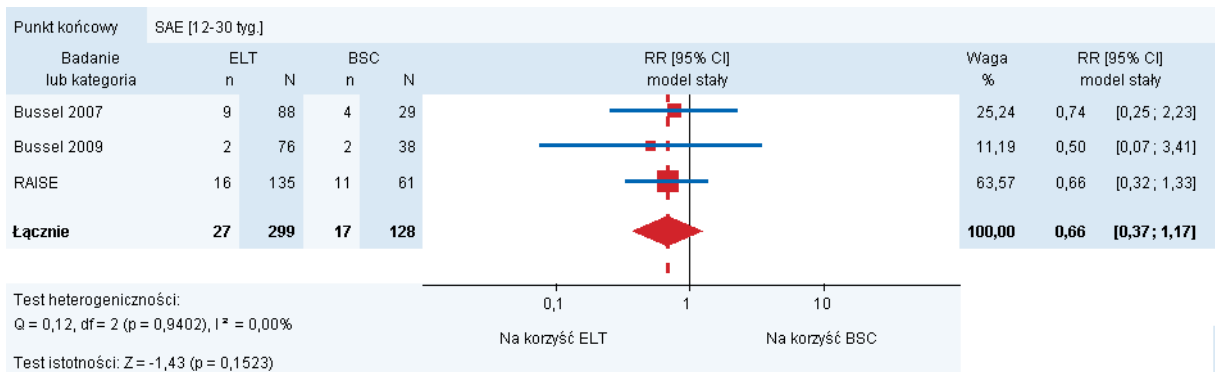
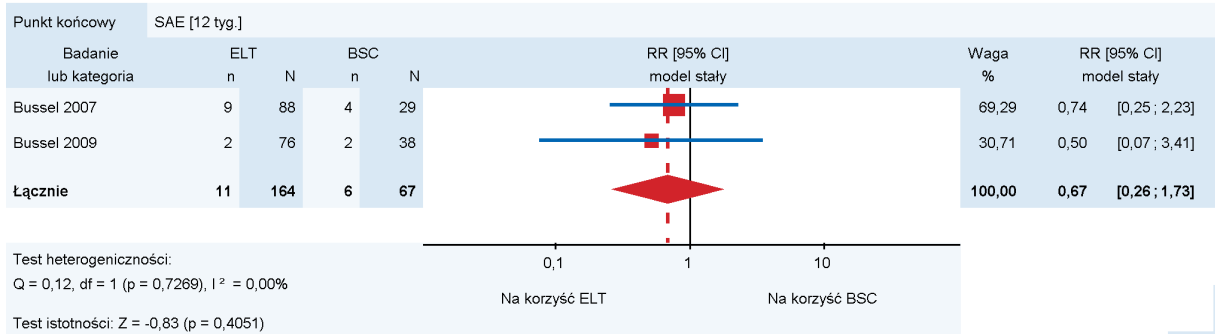
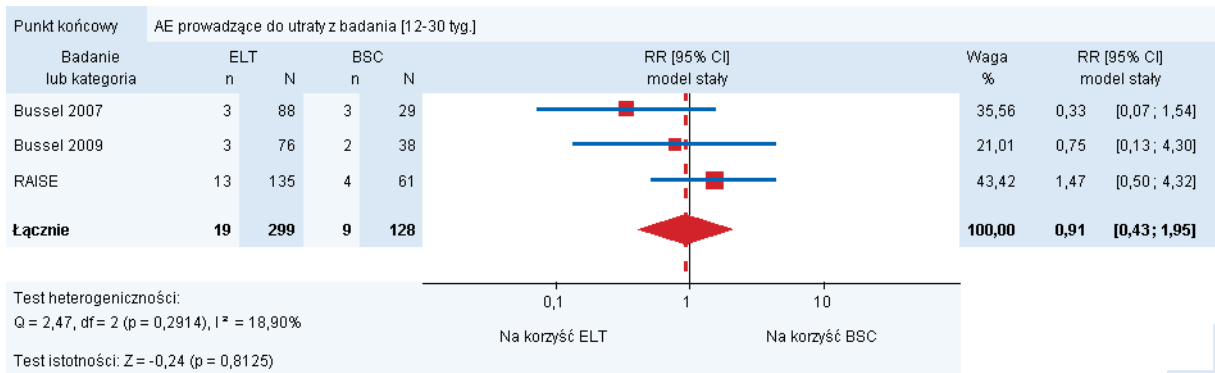
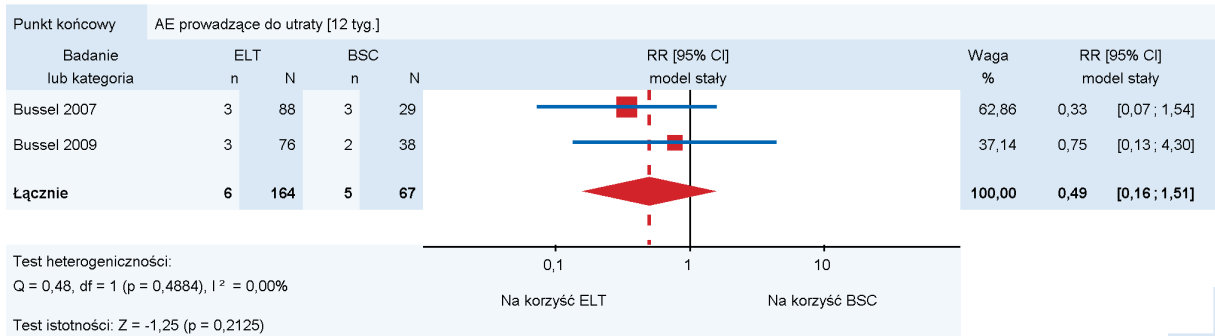


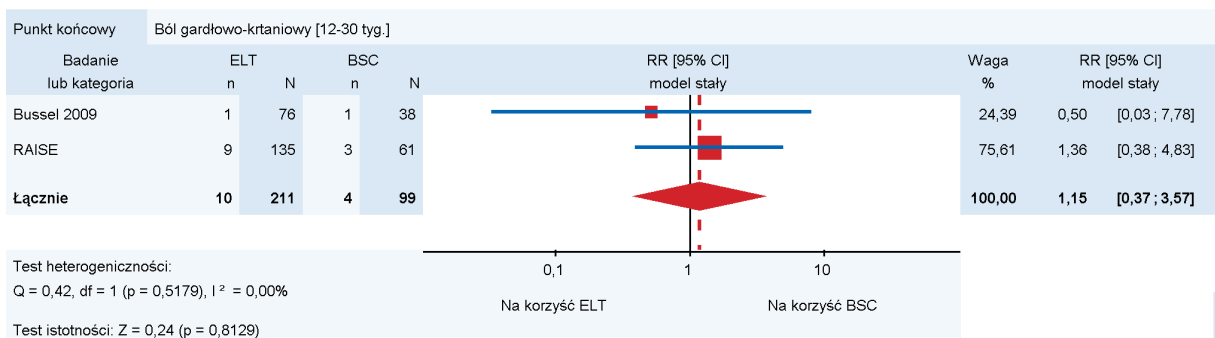
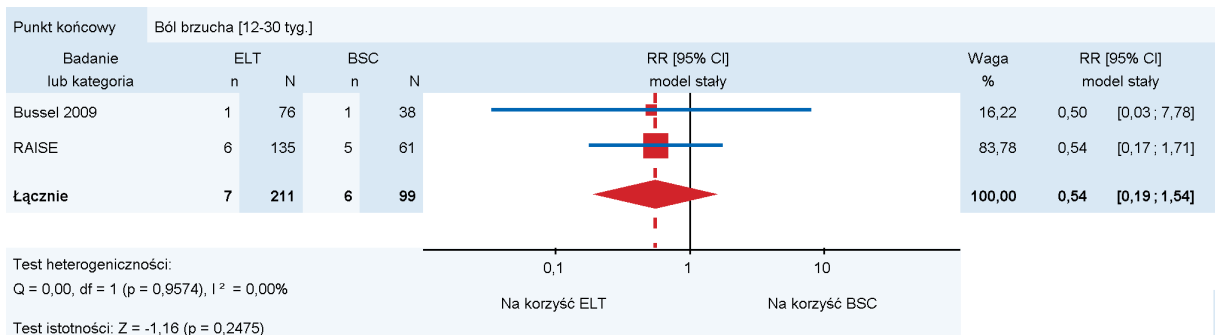
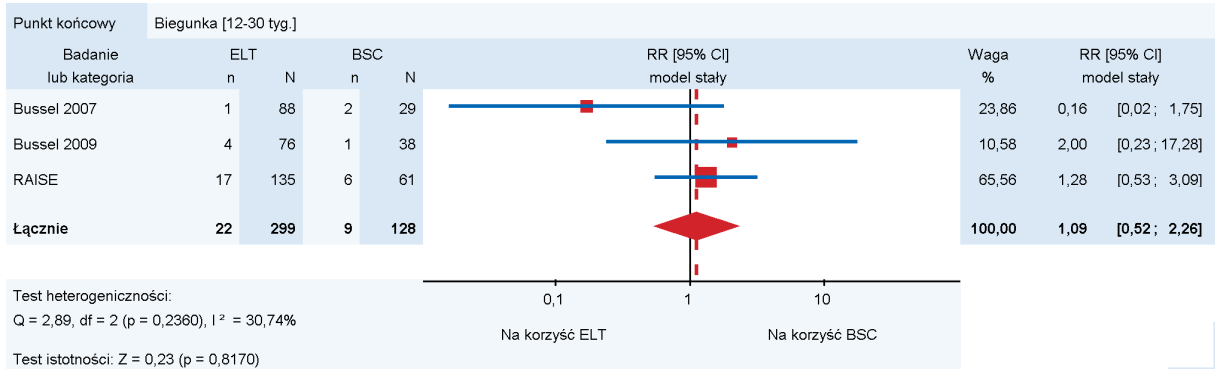
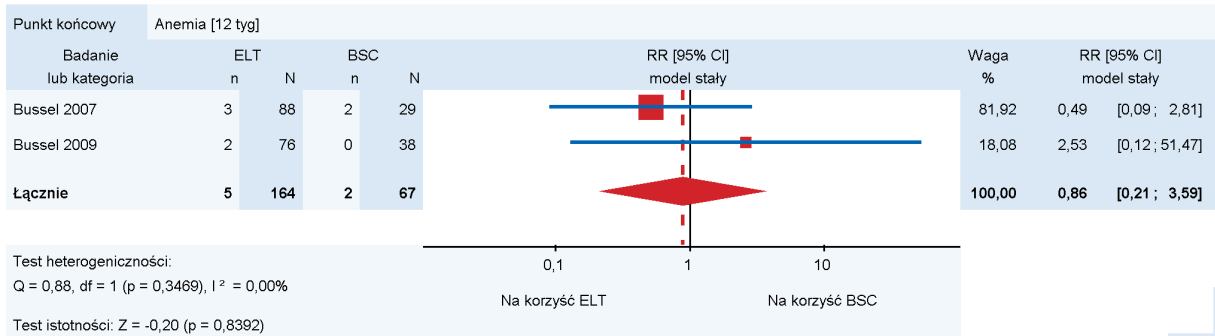


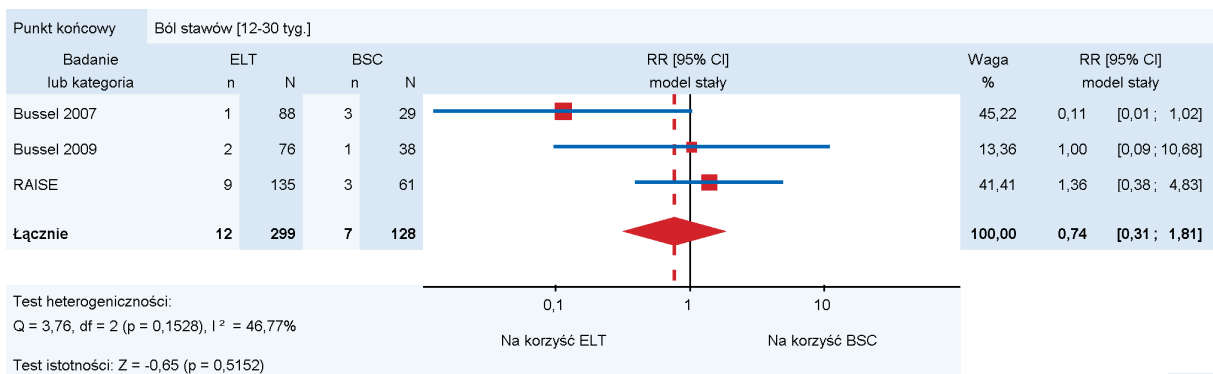
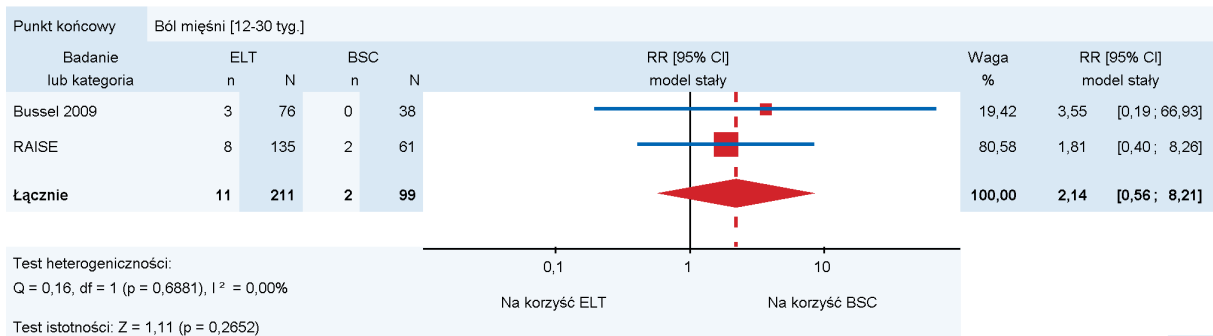
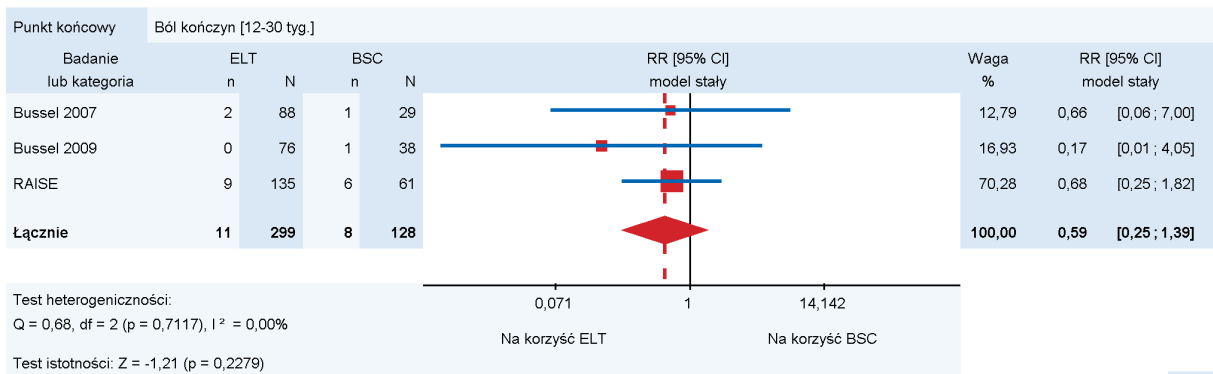
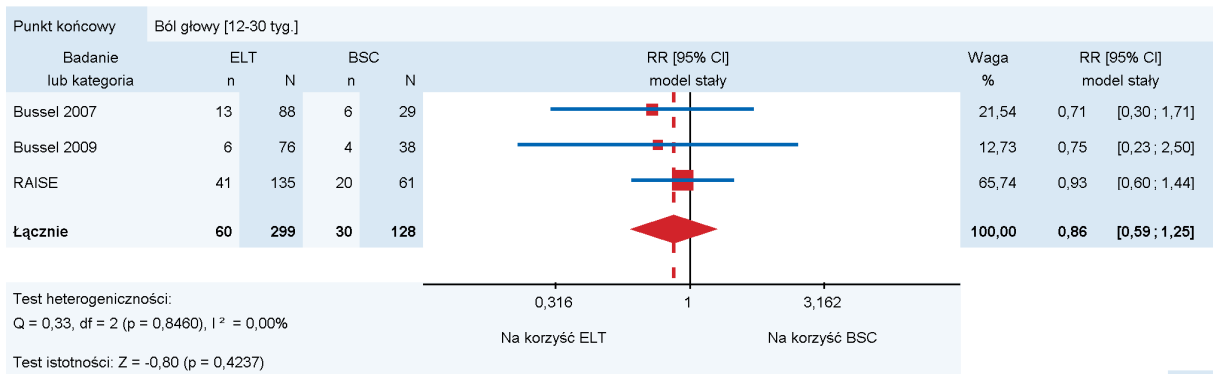


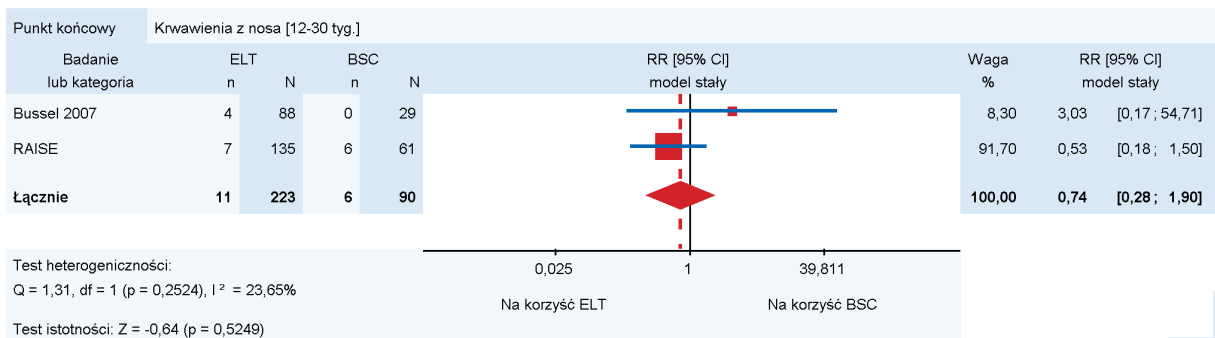
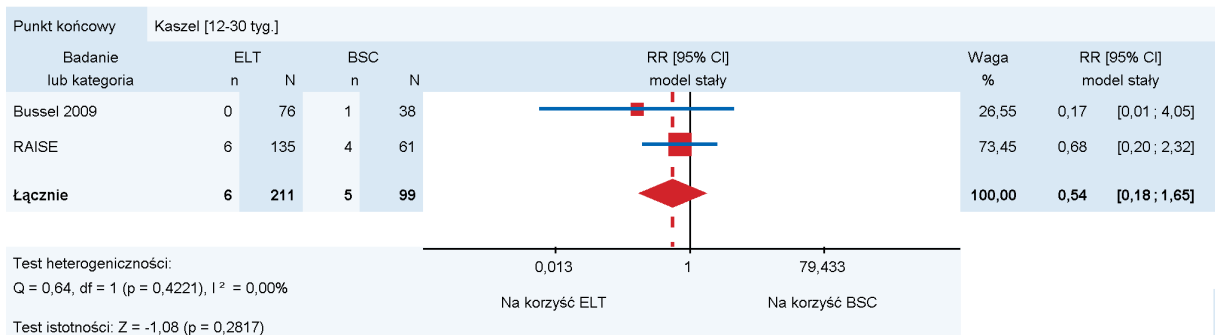
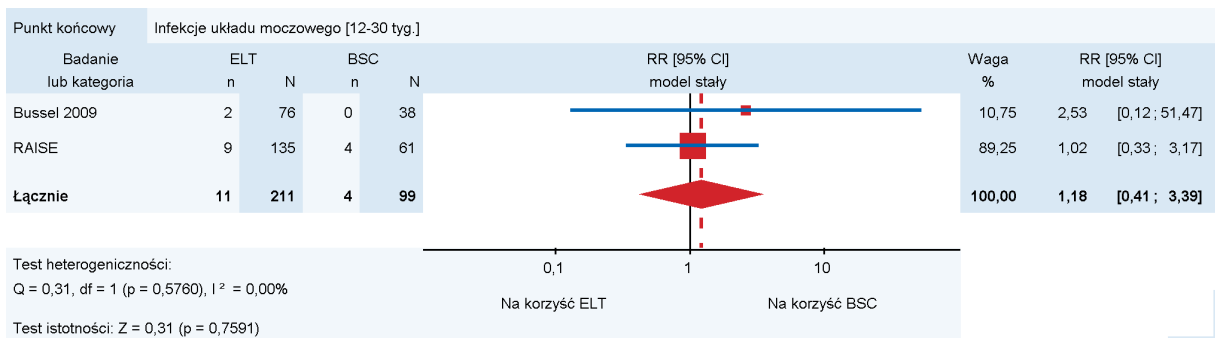
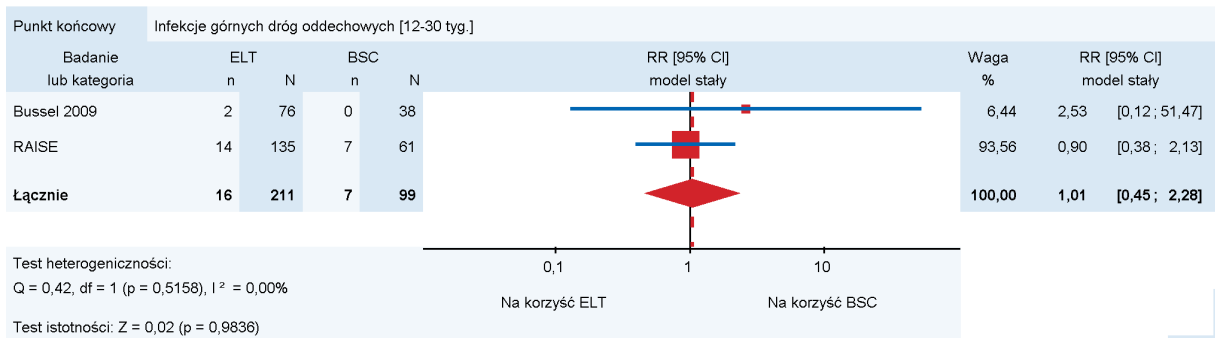


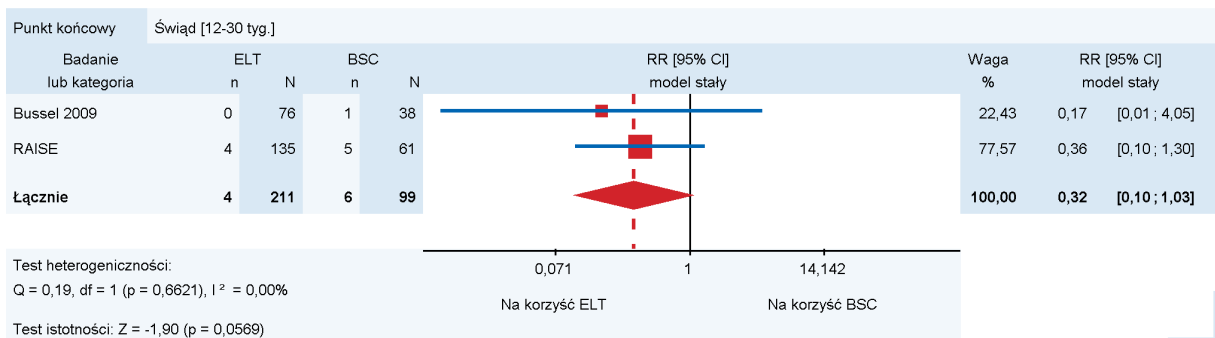
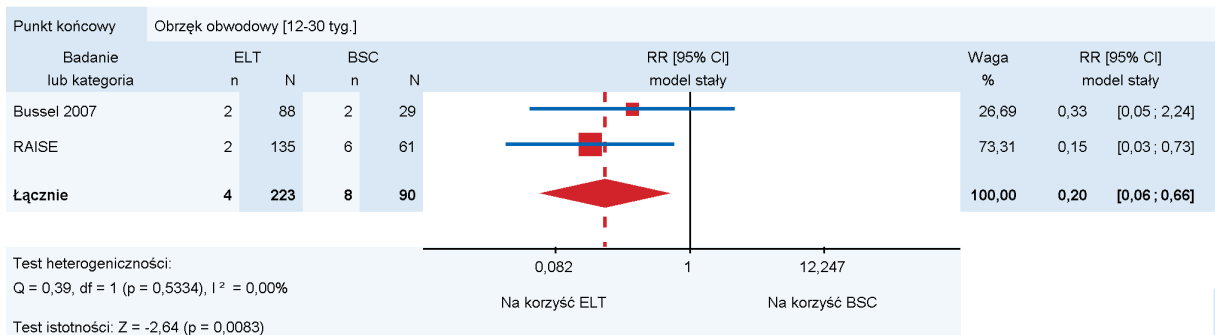
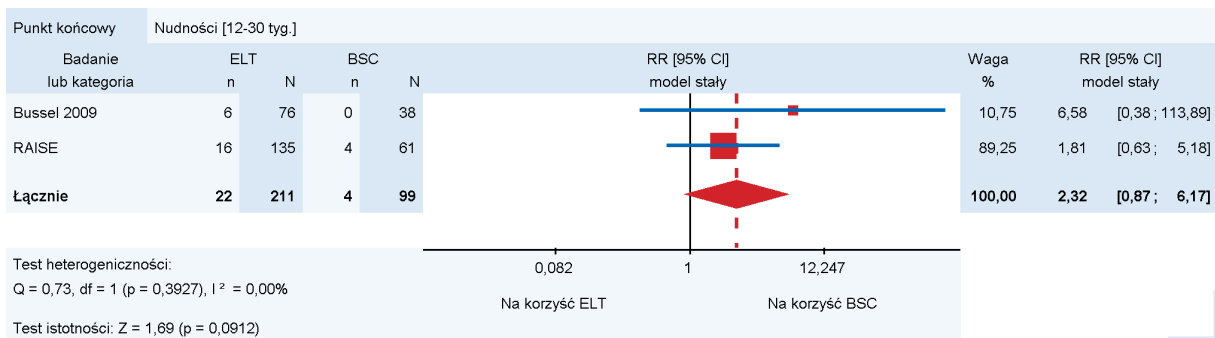
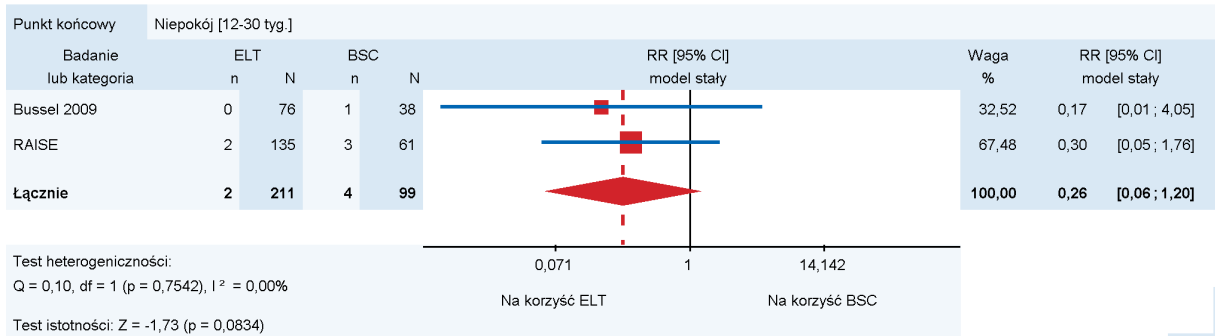


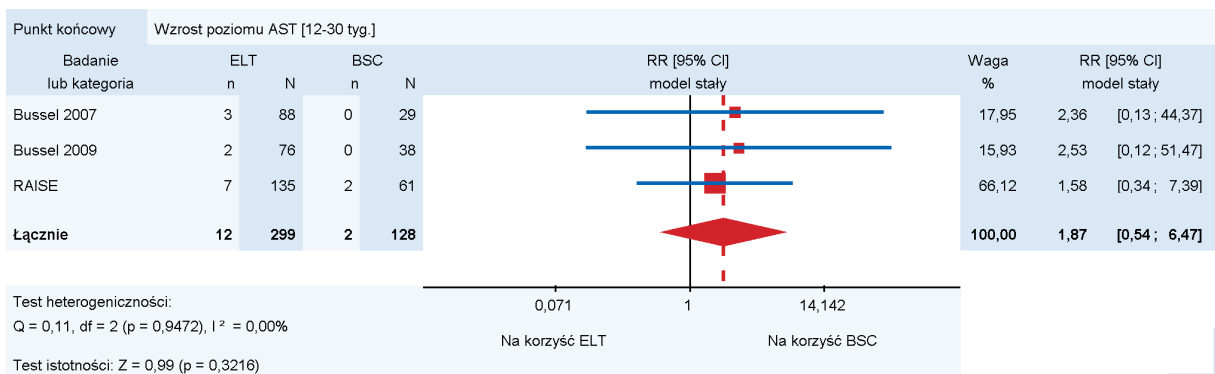
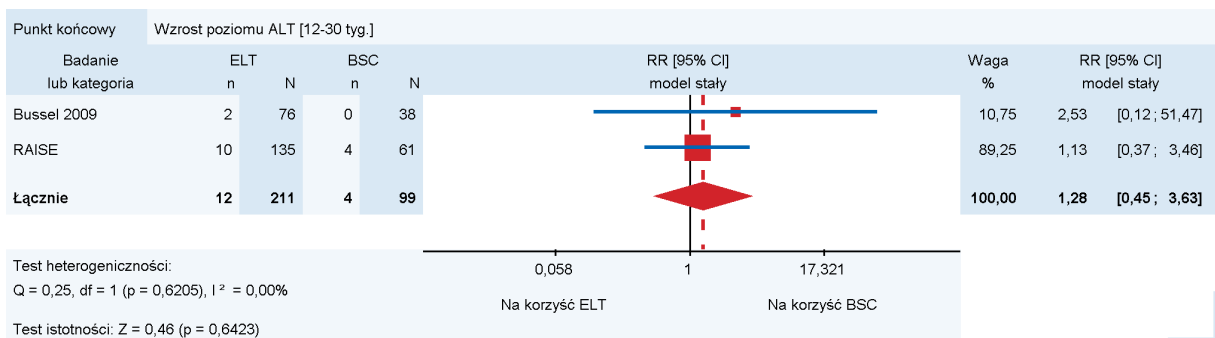
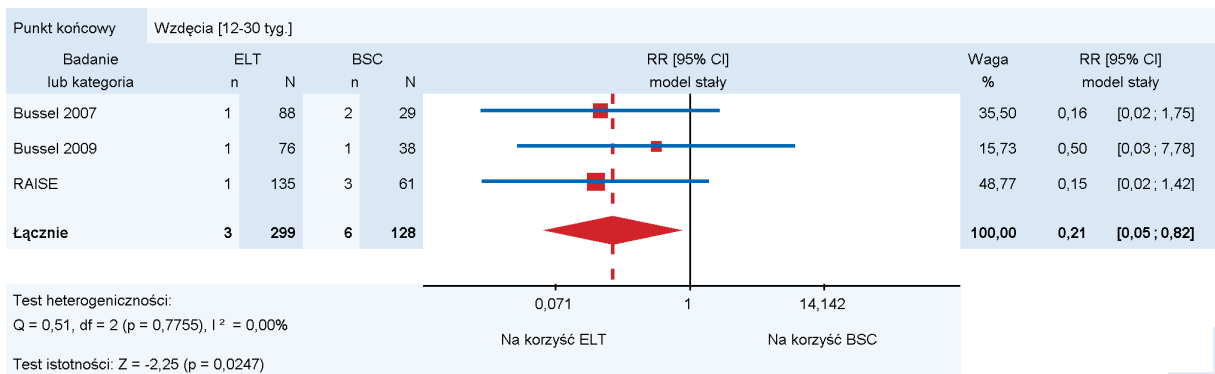
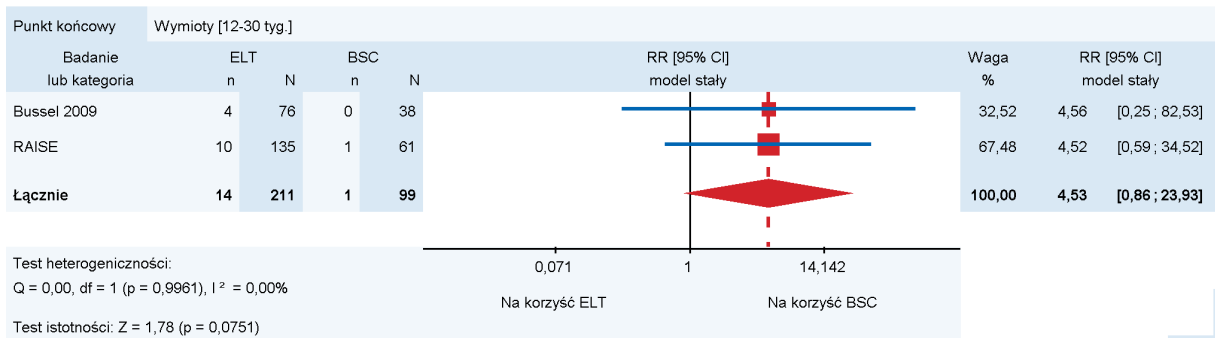


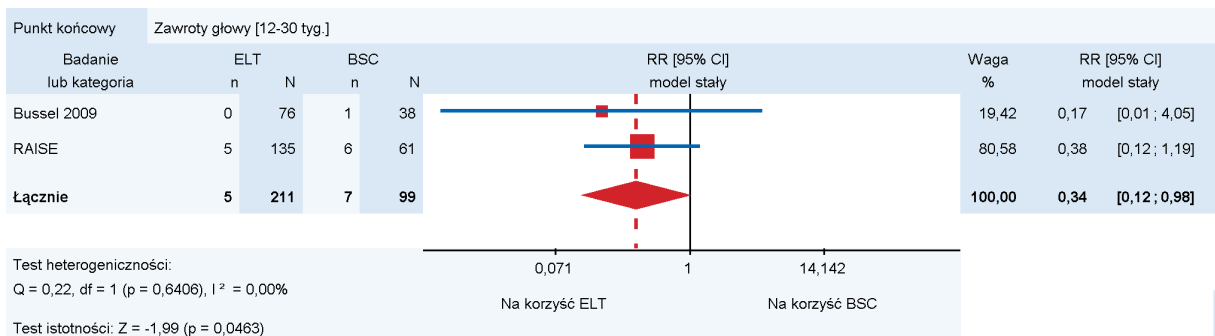
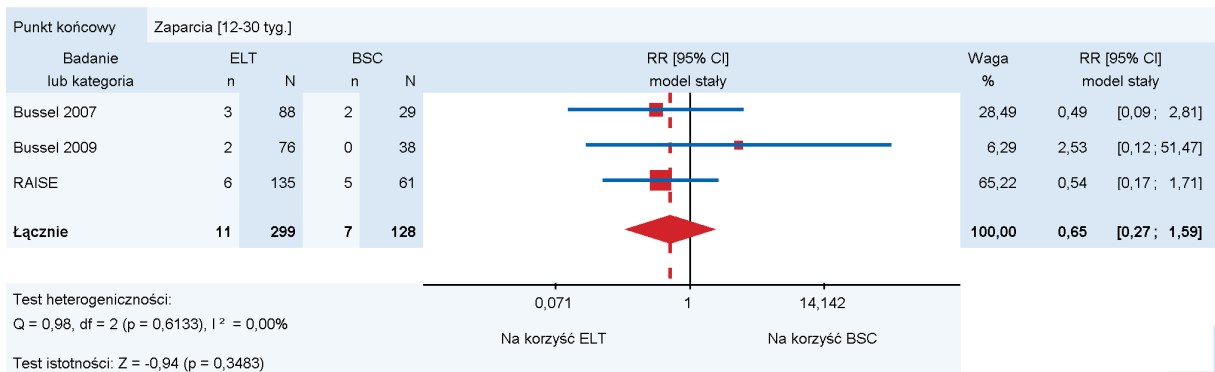
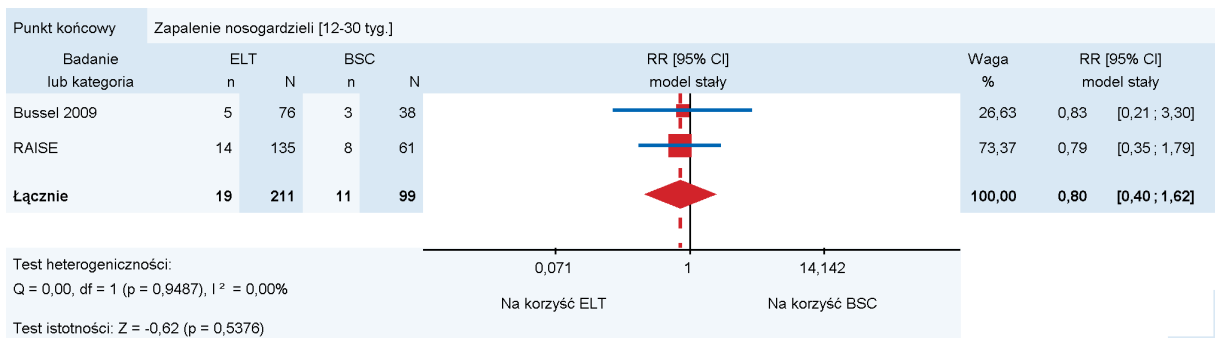
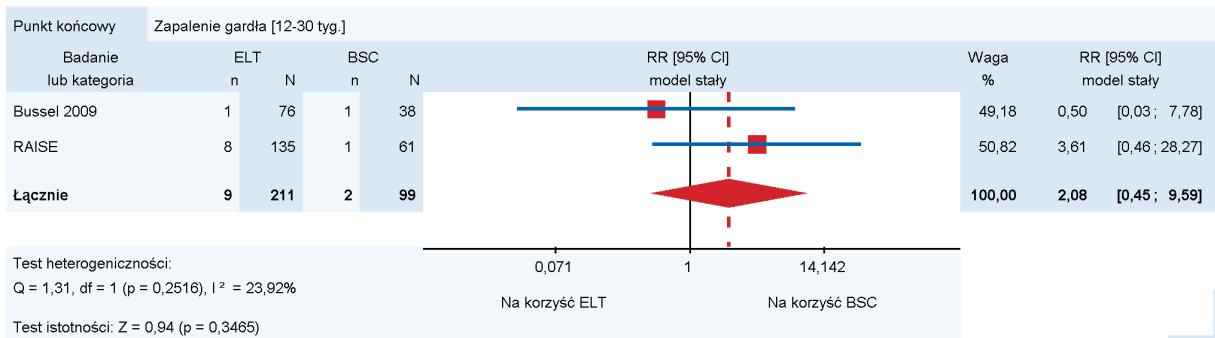


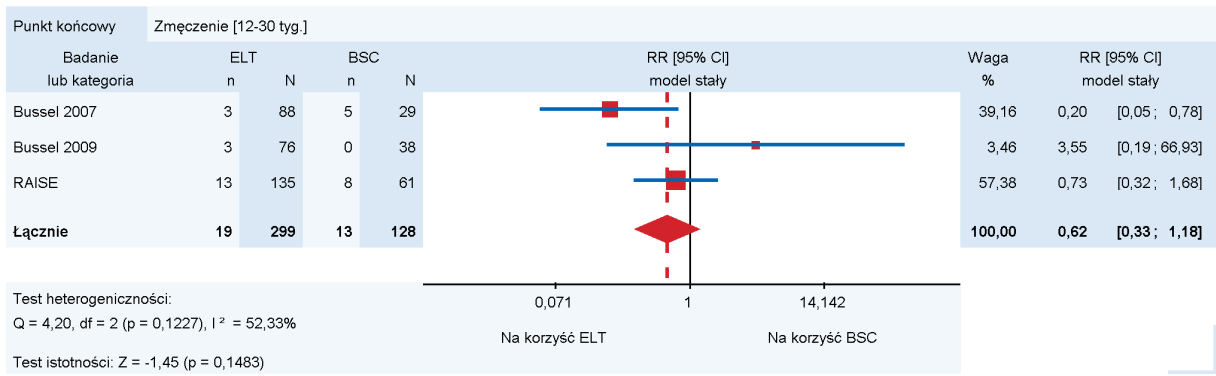












8. PORÓWNANIE POŚREDNIE

8.1. Metodyka

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

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

gdzie:

W_{AK} – łączny efekt dla A vs K,

W_{BK} – łączny efekt dla B vs K,

W_{AB} – łączny efekt dla A vs B,

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

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

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

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

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

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

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

gdzie:

$p = AK, BK$

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

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

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

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

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

8.2. Wyniki porównania pośredniego eltrombopagu z romiplostymem w populacji pacjentów po splenektomii

Analiza w podgrupie pacjentów po splenektomii została przeprowadzona na podstawie wyników badania Kuter 2008a, oraz subpopulacji chorych po przebytym zabiegu usunięcia śledziony pochodzącej z badania RAISE. **Nie wykazano istotnych statystycznie różnic pomiędzy ELT a ROM odnośnie do wszystkich analizowanych punktów końcowych**, w tym odpowiedzi trwałej lub przejściowej, odpowiedzi trwałej, krwawień stopnia ≥ 2 . i stopnia ≥ 3 ., leczenia ratunkowego oraz zdarzeń niepożądanych ogółem (Tabela 26).

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

- charakterystyki pacjentów biorących udział w badaniach
 - różny odsetek chorych stosujących terapie dodatkowe ITP w grupie kontrolnej (62% vs 29%),
 - różne ryzyko wyjściowe w zakresie analizowanych punktów końcowych;
- definicji poszczególnych punktów końcowych, w tym:
 - definicji odpowiedzi na leczenie, która została oparta na pomiarach liczby płytek w badaniu dla ROM wykonywanych co tydzień, podczas gdy nie wszyscy pacjenci w badaniu dla ELT byli badani tak często,
 - definicji nasilenia krwawień, które w badaniu dla ELT były oceniane za pomocą powszechnie stosowanej skali CTCAE opracowanej przez NCI, natomiast w badaniach dla ROM stosowano 5-stopniową skalę,
 - definicji leczenia ratunkowego, które w badaniu dla ELT obejmowało zastosowanie nowego leku w terapii ITP., zwiększenie dawki terapii ITP stosowanej w *baseline* lub transfuzję płytek, z kolei w badaniu dla ROM leczenie ratunkowe obejmowało zastosowanie nowego leku lub zwiększenie terapii dodatkowej ITP stosowanej w *baseline*.

Ze względu na ograniczenia związane z metodą porównania pośredniego oraz znaczną heterogenicznością badań dla ELT i ROM, uzyskane wyniki oceniono jako mało wiarygodne (ocena „bardzo niska” w skali GRADE).

Tabela 26.
Porównanie pośrednie (metodą Buchera) eltrombopagu z romiplostymem – pacjenci po splenektomii

Porównanie	nb/Nb (%)	nk/Nk (%)	OR [95%CI]	GRADE
Odpowiedź trwała lub przejściowa^a				
ELT vs BSC^a	26/37 (70)	2/12 (17)	11,82 [2,22; 63,02]	W
ROM vs BSC	33/42 (79)	0/21 (0)	151,63 [8,39; 2741,84]	W
ELT vs ROM	59/79 (75)	2/33 (6)	0,08 [0,003; 2,21] ^b	BN
Odpowiedź trwała				
ELT vs BSC^a	19/37 (51)	1/12 (8)	11,61 [1,36; 99,30]	W
ROM vs BSC	16/42 (38)	0/21 (0)	26,77 [1,52; 472,41]	W
ELT vs ROM	35/79 (44)	1/33 (3)	0,43 [0,01; 15,60] ^c	BN
Krwawienia stopnia ≥2.				
ELT vs BSC	4/50 (8)	4/21 (19)	0,37 [0,08; 1,65]	Ś
ROM vs BSC	9/42 (21)	8/21 (38)	0,44 [0,14; 1,40]	Ś
ELT vs ROM	13/92 (14)	12/42 (29)	0,84 [0,13; 5,63]	BN
Krwawienia stopnia ≥3.				
ELT vs BSC	0/50 (0)	2/21 (10)	0,08 [0,004; 1,68]	Ś
ROM vs BSC	4/42 (10)	4/21 (19)	0,45 [0,10; 2,00]	Ś
ELT vs ROM	4/92 (4)	6/42 (14)	0,18 [0,01; 5,18]	BN
Leczenie ratunkowe ogółem				
ELT vs BSC	11/50 (22)	10/21 (48)	0,31 [0,10; 0,92]	W
ROM vs BSC	11/42 (26)	12/21 (57)	0,27 [0,09; 0,80]	W
ELT vs ROM	22/92 (24)	22/42 (52)	1,15 [0,24; 5,45]	BN
AEs ogółem				
ELT vs BSC	49/50 (98)	20/20 (100)	0,80 [0,03; 20,59]	Ś
ROM vs BSC	42/42 (100)	20/21 (95)	6,22 [0,24; 159,40]	Ś
ELT vs ROM	91/92 (99)	40/41 (98)	0,13 [0,01; 12,88]	BN

GRADE: W – wysoki; Ś – średni; N – niski; BN – bardzo niski.

a) Obliczenia przeprowadzono z uwzględnieniem populacji PP z badania RAISE.

b) wynik dla porównania ELT vs ROM z uwzględnieniem populacji ITT z badania RAISE wynosił OR = 0,09 [0,004; 2,52].

c) wynik dla porównania ELT vs ROM z uwzględnieniem populacji ITT z badania RAISE wynosił OR = 0,50 [0,01; 17,32].

9. FORMULARZE WYKORZYSTANE PRZY OPRACOWANIU ANALIZY KLINICZNEJ

9.1. Formularze do oceny wiarygodności badań klinicznych

Tabela 27.
Formularz do oceny badań RCT

Autorzy	Tytuł	Czasopismo	Data/numer
Ocena w skali Jadad dla randomizowanych badań klinicznych			
Pytanie	Odpowiedź Tak/Nie	Punktacja	Komentarz oceniającego
Czy badanie opisano jako randomizowane?			
Czy badanie opisano jako podwójnie zaślepienie?			
Czy podano informacje o utracie pacjentów z badania i okresu obserwacji?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis randomizacji i właściwą metodę?			
Czy dodać 1 punkt za podany opis zaślepienia i właściwą metodę?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę randomizacji?			
Czy odjąć 1 punkt za niewłaściwą metodę zaślepienia?			
Suma			

Tabela 28.
Formularz do oceny badań nRCT

Kryteria	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)
Typ i podtyp badania wg wytycznych AOTM						
Miejsca badania						
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?						
2. Czy cel badania (hipoteza) był jasno określony?						
3. Czy kryteria włączenia/wykluczenia były jasno sformułowane?						
4. Czy padano jasną definicję punktów końcowych?						
5. Czy badanie było prospektywne?						
6. Czy napisano, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?						

Kryteria	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)	Badanie (autor, rok)
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?						
8. Czy przedstawiono wyniki dotyczące zdarzeń niepożądanych?						
9. Czy badanie miało grupę kontrolną?						
Suma punktów (max. 9 pkt)						

9.2. Formularze do ekstrahowanych danych

Tabela 29.
Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych

BADANIE	
CEL BADANIA	
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Oceniane punkty końcowe	
I-rzędowy punkt końcowy:	
Pozostałe oceniane punkty końcowe:	
Typ badania	
Typ i podtyp badania wg AOTM:	
Testowana hipoteza:	
Sponsor:	
Lokalizacja badania:	
Charakterystyka populacji	Charakterystyka interwencji
<u>Liczebność grup:</u>	<u>Schemat leczenia:</u>
<u>Wiek pacjentów (mediana i zakres):</u>	<u>Dodatkowe terapie ITP:</u>
<u>Płeć (M/K):</u>	<u>Okres leczenia:</u>
<u>Odsetek pacjentów po splenektomii:</u>	<u>Okres obserwacji:</u>
<u>Odsetek pacjentów utraconych z badania:</u>	<u>Dodatkowe informacje:</u>
<u>Terapie stosowane przed rozpoczęciem badania:</u>	

Tabela 30.
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dichotomicznych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	n	%	N	n	%

Tabela 31.
Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych

Punkt końcowy	Okres obserwacji	Wartość p	Interwencja			Komparator		
			N	Średnia	SD	N	Średnia	SD
<hr/>								

10. BADANIA WYKLUCZONE Z ANALIZY KLINICZNEJ

Tabela 32.
Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
1.	Abraham 2008 [2]	Typ publikacji	Praca poglądowa
2.	Afanasiev 1977 [3]	Język publikacji	Publikacja w języku rosyjskim
3.	Aggarwal 2002 [4]	Metodyka	Case report
4.	Aggarwal 2013 [5]	Typ publikacji	Przegląd systematyczny, inne wskazania
5.	Ahn 1984 [6]	Typ publikacji	Praca poglądowa
6.	Ahn 1990 [7]	Typ publikacji	Praca poglądowa
7.	Ahn 2005 [8]	Populacja	Niezdalna populacja (<10 pacjentów po SPL)
8.	Ahn 2006 [9]	Interwencja	Niezdalna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
9.	Ahrens 2002 [10]	Populacja	Niezdalna populacja (pacjenci z Syndromem Evansa)
10.	Akarsu 2005 [11]	Język publikacji	Publikacja w języku tureckim
11.	Akarsu 2006 [12]	Język publikacji	Publikacja w języku tureckim
12.	Al-Ahmad 2010 [13]	Metodyka	Case report
13.	Alasfoor 2009 [14]	Populacja	Niezdalna populacja (<10 pacjentów po SPL)
14.	Aledort 2007 [15]	Populacja	Niezdalna populacja (pacjenci bez SPL)
15.	Aleem 2008 [16]	Populacja	Niezdalna populacja (wtórna ITP)
16.	Aleem 2010 [17]	Populacja	Niezdalna populacja (populacja mieszana)
17.	Al-Habsi 2011 [18]	Populacja	Niezdalna populacja (populacja mieszana, brak danych na temat SPL)
18.	Alpdogan 1998 [19]	Interwencja	Niezdalna interwencja (terapia I linii)
19.	Altintop 1997 [20]	Populacja	Niezdalna populacja (pacjenci przed SPL)
20.	Andres 2005 [21]	Interwencja	Niezdalna interwencja (leczenie do SPL)
21.	Arnold 2009 [22]	Typ publikacji	Praca poglądowa
22.	Asahi 2006 [24]	Typ publikacji	List do redakcji
23.	Atrah 1997 [25]	Typ publikacji	List do redakcji
24.	Audia 2010 [26]	Populacja	Niezdalna populacja (<10 pacjentów po SPL)
25.	Avni Atay 2005 [27]	Język publikacji	Publikacja w języku tureckim
26.	Baker 1989 [28]	Metodyka	Case report
27.	Balague 2006 [29]	Metodyka	Niezdalny cel badania (skuteczność SPL)
28.	Baldini 2012 [30]	Populacja	Niezdalna populacja (<10 pacjentów po SPL)
29.	Bandova 1992 [31]	Język publikacji	Publikacja w języku słowackim
30.	Barbolla 1993 [32]	Metodyka	Case report
31.	Bauman 1986 [33]	Populacja	Niezdalna populacja (pacjenci bez SPL)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
32.	Baxley 2012 [34]	Metodyka	Case report
33.	Beck 2005 [35]	Populacja	Przegląd systematyczny, niezgodna populacja (dzieci)
34.	Bello 2012 [36]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
35.	Bellucci 1988 [37]	Populacja	Niezgodna populacja (nowo zdiagnozowana ITP)
36.	Bellucci 1989 [38]	Typ publikacji	Praca poglądowa
37.	Ben-Yeshuda 1994 [39]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie przed SPL)
38.	Berentsen 2007 [40]	Typ publikacji	Praca poglądowa
39.	Berisa 2012 [41]	Metodyka	Case report
40.	Bernard 1964 [42]	Typ publikacji	Praca poglądowa
41.	Besa 1989 [43]	Typ publikacji	Praca poglądowa
42.	Bierling 2004 [44]	Typ publikacji	Praca poglądowa
43.	Biondo 2010 [45]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana, brak danych na temat odsetka pacjentów po SPL)
44.	Bizzoni 2006 [46]	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia I linii)
45.	Bjorkholm 1993 [47]	Typ publikacji	Praca poglądowa
46.	Blanchette 1985 [48]	Metodyka	Case report
47.	Blanco 1997 [49]	Populacja	Niezgodna populacja (brak pacjentów z ITP)
48.	Boccia 2010 [50]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
49.	Borte 2004 [51]	Populacja	Niezgodna populacja (nowo zdiagnozowana ITP)
50.	Bosly 2006 [52]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny, inne wskazanie
51.	Boughton 1991 [53]	Typ publikacji	Praca poglądowa
52.	Braendstrup 2005 [54]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
53.	Brah 2012 [55]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
54.	Brearley 1983 [56]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
55.	Brearley 1984 [57]	Typ publikacji	Komentarz
56.	Brennan 1975 [58]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
57.	Brynes 2012 [59]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
58.	Bulvik 1998 [60]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
59.	Burzyński 2009 [61]	Typ publikacji	Praca poglądowa
60.	Buskard 1998 [62]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
61.	Bussel 1991 [63]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
62.	Bussel 1998 [64]	Typ publikacji	Praca poglądowa
63.	Bussel 2006 [65]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
64.	Bussel 2007 [66]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
65.	Bussel 2009 [67]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
66.	Bussel 2009 [68]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL).
67.	Bussel 2011 [69]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjenci SPL)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
68.	Calverley 1992 [70]	Interwencja	Niezgodna interwencja (naświetlanie śledziony)
69.	Cardo 1991 [71]	Typ publikacji	Komentarz
70.	Carpenedo 2012 [72]	Metodyka	Case report
71.	Centurioni 1990 [73]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
72.	Cervinek 2012 [74]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
73.	Chandra 2000 [75]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
74.	Chauchard 2011 [76]	Punkty końcowe	Brak punktów końcowych (charakterystyka populacji)
75.	Cheng 2003 [77]	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia I linii)
76.	Cheng 2007 [78]	Metodyka	Case report, pacjenci z włączonego do analizy klinicznej badania Bussel 2007
77.	Cheng 2009 [79]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
78.	Cheung 2009 [80]	Typ publikacji	Praca poglądowa
79.	Chevalier 2003 [81]	Populacja	Przegląd systematyczny, niezgodna populacja (dzieci)
80.	Child 2010 [82]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
81.	Choi 2012 [83]	Interwencja	Niezgodna interwencja (pacjenci otrzymujący różne terapie w ITP)
82.	Ciepielewska 1988 [84]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
83.	Cines 2008 [85]	Typ publikacji	Praca poglądowa
84.	Cines 2012 [86]	Typ publikacji	Przegląd niesystematyczny
85.	Clausen 2011 [87]	Metodyka	Case report
86.	Clauvel 1983 [88]	Typ publikacji	List do redakcji
87.	Cohen 2002 [89]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych
88.	Colomina 1989 [90]	Metodyka	Case report
89.	Cooper 2002 [91]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
90.	Cooper 2007 [92]	Typ publikacji	Praca poglądowa
91.	Cotter 1983 [93]	Interwencja	Niezgodna interwencja (wymiana osocza)
92.	D'Arena 2003 [94]	Metodyka	Case report
93.	D'Arena 2008 [95]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
94.	D'Arena 2013 [96]	Metodyka	Case report
95.	Dabak 2007 [97]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
96.	Dabak 2009 [98]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
97.	Dale 2007 [99]	Typ publikacji	Praca poglądowa
98.	Danes 2013 [100]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
99.	David 2002 [101]	Typ publikacji	Praca poglądowa
100.	de Roux Serratrice 2002 [102]	Metodyka	Case report
101.	Del Prete 2010 [103]	Metodyka	Case report
102.	Delgado 2002 [104]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
103.	Dierickx 2009 [105]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana, pierwotna i wtórna ITP)
104.	Diwakar 2010 [106]	Metodyka	Case report
105.	Dmytrijuk 2009 [107]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
106.	Dong 2011 [108]	Interwencja	Niezgodna interwencja (RTX + rekombinowana ludzka trombopoetyna)
107.	Dubbeld 1991 [109]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
108.	Dungarwalla 2005 [110]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
109.	Durand 1991 [111]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
110.	Edelmann 1990 [112]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
111.	Emmerich 1987 [113]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
112.	Engelfriet 1999 [114]	Typ publikacji	Praca poglądowa
113.	Engel-Nitz 2011 [115]	Metodyka	Ocena praktyki klinicznej w latach 2009–2009 w USA
114.	Espana 2011 [116]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
115.	Fairweather 2008 [117]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
116.	Ferster 1985 [118]	Typ publikacji	List do redakcji
117.	Fessler 2009 [119]	Typ publikacji	Praca poglądowa
118.	Fianchi 2007 [120]	Metodyka	Case report
119.	Finazzi 2002 [121]	Typ publikacji	Komentarz
120.	Franchini 2007 [122]	Interwencja	Przegląd systematyczny, niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
121.	Freund 1983 [123]	Populacja	Niezgodna populacja i interwencja (populacja mieszana, PRED)
122.	Frick 2009 [124]	Populacja	Niezgodna populacja (jeden pacjent z ITP)
123.	Fujita 2012 [125]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja azjatycka)
124.	Galanopoulos 2012 [126]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
125.	Gall 2010 [127]	Metodyka	Case report
126.	Garcia-Chavez 2005 [128]	Populacja	Niezgodna populacja (brak informacji na temat odsetka pacjentów po SPL)
127.	Garnock-Jones 2009 [129]	Typ publikacji	Praca poglądowa
128.	Garnock-Jones 2011 [130]	Typ publikacji	Praca poglądowa
129.	Garvey 2008 [131]	Typ publikacji	Praca poglądowa
130.	George 2003 [132]	Interwencja	Badanie pierwotne, niezgodna interwencja (terapia I linii)
131.	George 2012 [133]	Metodyka	Case report
132.	Gernsheimer 1989 [134]	Interwencja	Niezgodność interwencji (leczenie do SPL)
133.	Gernsheimer 2010 [135]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
134.	Gernsheimer 2010 [136]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
135.	Ghadaki 2013 [137]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
136.	Godeau 1993 [138]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
137.	Godeau 2002 [139]	Populacja	Niezgodna populacja (nowo zdiagnozowana ITP)
138.	Godeau 2008 [140]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
139.	Gomez-Algameur 2010 [141]	Interwencja	Niezgodna interwencja (alemtuzumab + RTX)
140.	Graf 1983 [142]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
141.	Gross 2008 [143]	Typ publikacji	Komentarz
142.	Grossi 2000 [144]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów)
143.	Guirdy 2009 [145]	Interwencja	Kwestionariusz analizy jakości życia, niezgodna interwencja
144.	Gurcan 2007 [146]	Typ publikacji	Praca poglądowa
145.	Gurcan 2009 [147]	Typ publikacji	Praca poglądowa
146.	Hamilton 2012 [148]	Interwencja	Niezgodna interwencja (IVIG po ROM)
147.	Hangaishi 2010 [149]	Metodyka	Case report
148.	Hasan 2009 [150]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci leczeni wcześniej RTX)
149.	Haselboeck 2011 [151]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
150.	Haselboeck 2013 [152]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
151.	He 2009 [153]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
152.	Heresi 2008 [154]	Populacja	Niezgodna populacja (makroglobulinemia Waldenströma)
153.	Heyd 1985 [155]	Metodyka	Case report
154.	Hlusi 2009 [156]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
155.	Honda 1993 [157]	Typ publikacji	Praca poglądowa
156.	Houwerzijl 2008 [158]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
157.	Ikeda 2009 [159]	Typ publikacji	Praca poglądowa
158.	Imbach 1991 [160]	Typ publikacji	Praca poglądowa
159.	Inaba 2005 [161]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
160.	Ipema 2009 [162]	Typ publikacji	Praca poglądowa
161.	Iuliano 2012 [163]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
162.	Jackson 2005 [164]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
163.	Jackson 2008 [165]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
164.	Jacobs 1989 [166]	Populacja	Niezgodna populacja (nowo zdiagnozowana ITP)
165.	Jacobs 1994 [167]	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia I linii)
166.	Jacoub 2004 [168]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
167.	Janssens 2011 [169]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjenci SPL)
168.	Janssens 2011 [170]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjenci SPL)
169.	Jarque 2001 [171]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
170.	Jaso 2010 [172]	Metodyka	Case report
171.	Jiji 1973 [173]	Metodyka	Niezgodny cel badania (skuteczność SPL)
172.	Jonville-Bera 2010 [174]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
173.	Kam 2008 [175]	Typ publikacji	Praca poglądowa
174.	Kano 2002 [176]	Metodyka	Case report
175.	Kapoor 2009 [177]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
176.	Kashif 2010 [178]	Metodyka	Case report
177.	Kaufman 2009 [179]	Populacja	Niezgodna populacja (wtórna ITP)
178.	Kelly 2009 [180]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat odsetka pacjentów po SPL)
179.	Kelsey 1985 [181]	Metodyka	Case report
180.	Khellaf 2012 [182]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
181.	Kiefel 1993 [183]	Typ publikacji	Praca poglądowa
182.	Kjaersgaard 2006 [184]	Populacja	Przegląd systematyczny, niezgodna populacja (dzieci)
183.	Klinger 2011 [185]	Metodyka	Niezgodny cel badania
184.	Klink 2008 [186]	Metodyka	Case report
185.	Komatsu 2004 [187]	Język publikacji	Publikacja w języku japońskim
186.	Koulova 2005 [188]	Metodyka	Case report
187.	Kueh 1995 [189]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
188.	Kuku 2005 [190]	Typ publikacji	List do redakcji
189.	Kuter 2006 [191]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
190.	Kuter 2008b* [192]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
191.	Kuter 2009 [193]	Typ publikacji	Praca poglądowa
192.	Kuter 2010 [194]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
193.	Kuter 2010 [195]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
194.	Kuter 2010 [196]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
195.	Kuter 2010 [197]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
196.	Kuter 2010 [198]	Metodyka	Niezgodny cel badania
197.	Lalayanni 2004 [199]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów)
198.	Lalayanni 2010 [200]	Populacja	Niezgodna populacja (brak informacji na temat odsetka pacjentów po SPL)
199.	Lam 2010 [201]	Typ publikacji	Praca poglądowa
200.	Lang 1983 [202]	Typ publikacji	List do redakcji
201.	Lang 1987 [203]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
202.	Laszlo 2012 [204]	Język publikacji	Publikacja w języku węgierskim
203.	Latifzadeh 2006 [205]	Metodyka	Case report
204.	Lawson 2008 [206]	Typ publikacji	List do redakcji
205.	Le Guenzo 2011 [207]	Metodyka	Case report
206.	Lechner 2006 [208]	Typ publikacji	Praca poglądowa
207.	Leclerc 1987 [209]	Metodyka	Case report

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
208.	Leven 2012 [210]	Interwencja	Nie zgodna interwencja (terapia złożona)
209.	Leven 2012 [211]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
210.	Levy 2008 [212]	Typ publikacji	Praca poglądowa
211.	Lieb 2003 [213]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów)
212.	Linares 1988 [214]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci bez SPL)
213.	Linares 1994 [215]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci przed SPL)
214.	Lyons 2009 [216]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci bez SPL)
215.	Mahevas 2006 [217]	Metodyka	Case report
216.	Mahevas 2012 [218]	Populacja	Nie zgodna populacja (brak danych na temat SPL)
217.	Mahler 2010 [219]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci z Syndromem Evansa)
218.	Mahoney 1988 [220]	Populacja	Nie zgodna populacja (dzieci)
219.	Maleki 2012 [221]	Metodyka	Case report
220.	Manoharan 1991 [222]	Typ publikacji	Praca poglądowa
221.	Marder 1981 [223]	Interwencja	Nie zgodna interwencja (wymiana osocza)
222.	Marsh 2001 [224]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci przed SPL)
223.	Marti-Carvajal 2009 [225]	Populacja	Przegląd systematyczny, niezgodna populacja (kobiety w ciąży)
224.	Martin-Garrido 2013 [226]	Populacja	Nie zgodna populacja (brak danych na temat SPL)
225.	Masugi 1994 [227]	Metodyka	Case report
226.	Mathias 2008 [228]	Metodyka	Model jakości życia
227.	Mathias 2011 [229]	Populacja	Nie zgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
228.	Matsushita 2002 [230]	Populacja	Nie zgodna populacja (ITP wywołana HTLV-I)
229.	Matthey 1990 [231]	Metodyka	Case report
230.	Matzdorff 2007 [232]	Populacja	Kwestionariusz jakości życia, populacja mieszana (dorośli i dzieci)
231.	McMillan 2004 [233]	Interwencja	Nie zgodna interwencja i cel badania (skuteczność SPL)
232.	McMillan 2008 [234]	Populacja	Jakość życia z ITP, populacja USA
233.	Medeot 2008 [235]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
234.	Mercier 1994 [236]	Typ publikacji	Praca poglądowa
235.	Mesli 2009 [237]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów)
236.	Meyer 2004 [238]	Typ publikacji	List do redakcji
237.	Meyer 2011 [239]	Metodyka	Nie zgodny cel badania
238.	Meyer 2012 [240]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów)
239.	Michel 2009 [241]	Typ publikacji	Praca poglądowa, jakość życia, przegląd i opis kwestionariusza
240.	Michel 2011 [242]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
241.	Minga 2009 [243]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
242.	Mingot 2011 [244]	Populacja	Nie zgodna populacja (pacjenci bez SPL)
243.	Miyazaki 2010 [245]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja azjatycka)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
244.	Mobini 1995 [246]	Typ publikacji	Praca pogładowa
245.	Montero 2005 [247]	Metodyka	Case report
246.	Montes-Gaisan 2009 [248]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
247.	Morrow 2008 [249]	Typ publikacji	Praca pogładowa
248.	Mow 1999 [250]	Metodyka	Case report
249.	Mueller-Eckhart 1995 [251]	Typ publikacji	Praca pogładowa
250.	Mumoli 2011 [252]	Metodyka	Case report
251.	Nador 2011 [253]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
252.	Nand 1990 [254]	Typ publikacji	List do redakcji
253.	Narang 2003 [255]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów)
254.	Narat 2005 [256]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów)
255.	Nazi 2012 [257]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
256.	Neppert 1997 [258]	Typ publikacji	List do redakcji
257.	Newland 2006 [259]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
258.	Newland 2008 [260]	Typ publikacji	Praca pogładowa
259.	Newland 2009 [261]	Typ publikacji	Praca pogładowa
260.	Newland 2009 [262]	Typ publikacji	Praca pogładowa
261.	Newland 2011 [263]	Metodyka	Case report
262.	Newman 2001 [264]	Populacja / Interwencja	Niezgodna populacja i interwencja (ostra ITP, interwencja doraźna)
263.	Newton 2008 [265]	Typ publikacji	Praca pogładowa
264.	NHS 2007 [266]	Typ publikacji	Praca pogładowa
265.	Nieminen 1988 [267]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
266.	Niesiobędzka – Krężel 2003 [268]	Typ publikacji	Praca pogładowa
267.	Ofosu 2008 [269]	Typ publikacji	Praca pogładowa
268.	Ogier 1984 [270]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
269.	Ojeda-Uribe 2010 [271]	Populacja	Niezgodna populacja (zakrzepowa plamica małopłytkowa)
270.	Okeeffe 2011 [272]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat odsetka pacjentów po SPL)
271.	Ozsoylu 1988 [273]	Typ publikacji	List do redakcji
272.	Ozsoylu 1989 [274]	Typ publikacji	List do redakcji
273.	Ozsoylu 1991 [275]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
274.	Ozsoylu 1991 [276]	Typ publikacji	List do redakcji
275.	Ozsoylu 1993 [277]	Typ publikacji	Praca pogładowa
276.	Ozsoylu 1998 [278]	Typ publikacji	List do redakcji
277.	Pamma 2010 [279]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
278.	Panzer 2008 [280]	Typ publikacji	Praca pogładowa

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
279.	Panzer 2009 [281]	Typ publikacji	Praca poglądowa
280.	Patel 2001 [282]	Metodyka	Case report
281.	Patel 2006 [283]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
282.	Patel 2008 [284]	Interwencja	Nie zgodna interwencja (niestandardowa terapia)
283.	Patel 2010 [285]	Typ publikacji	Prze gląd niesystematyczny
284.	Patkowska 2012 [286]	Metodyka	Case report
285.	Pellegrino 1992 [287]	Metodyka	Case report
286.	Penalver 2006 [288]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
287.	Pepperell 2009 [289]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
288.	Perera 2010 [290]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
289.	Perera 2012 [291]	Metodyka	Case report
290.	Perez-Ruixo 2012 [292]	Metodyka	Model farmakodynamiczny
291.	Perotta 1999 [293]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
292.	Perreault 2009 [294]	Typ publikacji	Praca poglądowa
293.	Perrez-Calvo 2005 [295]	Metodyka	Analiza kosztów stosowania RTX
294.	Peters 2006 [296]	Typ publikacji	Komentarz
295.	Pettersson 1987 [297]	Typ publikacji	List do redakcji
296.	Piccin 2013 [298]	Metodyka	Case report
297.	Piriou 1999 [299]	Metodyka	Case report
298.	Pogliani 2002 [300]	Typ publikacji	Praca poglądowa
299.	Pohlen 2010 [301]	Metodyka	Case report
300.	Profit 2006 [302]	Typ publikacji	Praca poglądowa
301.	Protopapadakis 2009 [303]	Metodyka	Case report
302.	Provan 2002 [304]	Typ publikacji	Praca poglądowa
303.	Provan 2007 [305]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
304.	Psaila 2007 [306]	Typ publikacji	Praca poglądowa
305.	Pullarkat 2008 [307]	Typ publikacji	Praca poglądowa
306.	Quittet 2012 [308]	Populacja	Nie zgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
307.	Raport 20050123 [309]	Punkty końcowe	Brak ocenianych punktów końcowych Publikacja dodatkowa do badania Kuter 2009 [310]
308.	Raptis 2009 [311]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
309.	Rewald 2004 [312]	Metodyka	Case report
310.	Rice 2006 [313]	Typ publikacji	Praca poglądowa
311.	Rice 2009 [314]	Typ publikacji	Praca poglądowa
312.	Riksen 2003 [315]	Metodyka	Case report
313.	Riviere 2012 [316]	Populacja	Nie zgodna populacja (brak danych na temat SPL)
314.	Rodeghiero 2009 [317]	Typ publikacji	Praca poglądowa

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
315.	Rodeghiero 2010 [318]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
316.	Rojnuckarin 2006 [319]	Populacja	Niezgodna populacja (TTP)
317.	Roman 2012 [320]	Metodyka	Case report
318.	Rosenthal 2001 [321]	Metodyka	Case report
319.	Rosse 2002 [322]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie przed SPL)
320.	Rostami 2008 [323]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
321.	Rosthoj 1987 [324]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
322.	Rosthoj 1996 [325]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
323.	Routy 2013 [326]	Metodyka	Case report
324.	Rowbotham 1983 [327]	Metodyka	Case report
325.	Ruiz 2012 [328]	Metodyka	Case report
326.	Russo 2007 [329]	Typ publikacji	Praca poglądowa
327.	Sailer 2006 [330]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
328.	Sailler 2008 [331]	Typ publikacji	Praca poglądowa
329.	Salama 2009 [332]	Typ publikacji	Praca poglądowa
330.	Saleh 2000 [333]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
331.	Sanal 2004 [334]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
332.	Sandler 2001 [335]	Typ publikacji	Praca poglądowa
333.	Sandner 2013 [336]	Metodyka	Case report
334.	Santoro 2006 [337]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat odsetka pacjentów po SPL)
335.	Satake 2007 [338]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
336.	Satya Suresh 2009 [339]	Typ publikacji	List do redakcji
337.	Sayan 2006 [340]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
338.	Scaradavou 2000 [341]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
339.	Scheid 2010 [342]	Typ publikacji	Opracowanie wtórne
340.	Scheinberg 2006 [343]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
341.	Schipperus 2011 [344]	Typ publikacji	Praca poglądowa
342.	Schutz 2011 [345]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
343.	Schweizer 2007 [346]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
344.	Selleslag 2012 [347]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
345.	Shaffer 2012 [348]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
346.	Sharma 1988 [349]	Typ publikacji	Praca poglądowa
347.	Shojaiefard 2008 [350]	Metodyka	Niezgodny cel badania (skuteczność SPL)
348.	Shvidel 2001 [351]	Typ publikacji	List do redakcji
349.	Siegmund-Schultze 2009 [352]	Typ publikacji	Praca poglądowa

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
350.	Siegmund-Schultze 2009 [353]	Typ publikacji	Praca poglądowa
351.	Sikorska 2008 [354]	Metodyka	Niezgodny cel badania (wpływ poziomu przeciwciał na wynik leczenia)
352.	Silverman 2003 [355]	Typ publikacji	Praca poglądowa
353.	Simpson 1998 [356]	Metodyka	Analiza kosztów leczenia
354.	Singh 2010a [357]	Populacja	Niezgodna populacja (wtórna ITP)
355.	Singh 2010b [358]	Populacja	Niezgodna populacja (wtórna ITP)
356.	Sivapathasingam 2008 [359]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
357.	Skirvin 2008 [360]	Typ publikacji	Praca poglądowa
358.	Skopec 2013 [361]	Język publikacji	Publikacja w języku słoweńskim
359.	Smith 1987 [362]	Typ publikacji	List do redakcji
360.	Smith 1992 [363]	Typ publikacji	List do redakcji, komentarz
361.	Smith 2012 [364]	Populacja	Niezgodna populacja (charakterystyka wyjściowa pacjentów z programu NEXUS)
362.	Song 2008 [365]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
363.	Stasi 2005 [366]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
364.	Stasi 2007 [367]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
365.	Stasi 2008 [368]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
366.	Stasi 2008 [369]	Typ publikacji	Praca poglądowa
367.	Stasi 2009 [370]	Interwencja	Przegląd systematyczny, niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
368.	Stasi 2009 [371]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
369.	Stasi 2009 [372]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci bez SPL)
370.	Stasi 2012 [373]	Typ publikacji	Praca poglądowa
371.	Stemmelin 1991 [374]	Typ publikacji	List do redakcji
372.	Stevens 2006 [375]	Typ publikacji	Praca poglądowa
373.	Stobbe 1976 [376]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
374.	Stubgen 2010 [377]	Metodyka	Case report
375.	Sugiyama 1997 [378]	Metodyka	Case report
376.	Suvajdzic 2006 [379]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
377.	Suzuki 2005 [380]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
378.	Swords 2004 [381]	Metodyka	Case report
379.	Szczepanik 2007 [382]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie przed SPL)
380.	Tagariello 2012 [383]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
381.	Taillan 1991 [384]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
382.	Tanaka 2006 [385]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
383.	Tanoue 1999 [386]	Interwencja	Niezgodna interwencja i cel badania (skuteczność SPL)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
384.	Tarantino 2008 [387]	Typ publikacji	Praca poglądowa
385.	Tavera 2009 [388]	Metodyka	Case report
386.	Thachil 2013 [389]	Metodyka	Case report
387.	Thompson 1972 [390]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
388.	Thude 2004 [391]	Metodyka	Case report
389.	Tohda 2000 [392]	Typ publikacji	List do redakcji
390.	Tomiyama 2009 [393]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja azjatycka)
391.	Torii 2009 [394]	Metodyka	Case report
392.	Torres 1996 [395]	Typ publikacji	Praca poglądowa
393.	Touraine 1983 [396]	Typ publikacji	Praca poglądowa
394.	Tran 2011 [397]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
395.	Tsumoto 2009 [398]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
396.	Tsutsumi 2005 [399]	Interwencja	Niezgodna interwencja (eradykacja <i>H. pylori</i>)
397.	Valcarcel 2010 [400]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat pacjentów po SPL)
398.	Vezon 1986 [401]	Interwencja	Niezgodna interwencja (GKS + wymiana osocza)
399.	Virgolini 2004 [402]	Typ publikacji	Praca poglądowa
400.	von dem Borne 1988 [403]	Interwencja	Niezgodna interwencja (leczenie do SPL)
401.	Wang 2005 [404]	Interwencja	Niezgodna interwencja i cel badania (skuteczność SPL)
402.	Wang 2005 [405]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
403.	Wang 2008 [406]	Język publikacji	Publikacja w języku chińskim
404.	Warrier 1986 [407]	Populacja	Niezgodna populacja (dzieci)
405.	Weir 1978 [408]	Metodyka	Case report
406.	Welch 2013 [409]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat SPL)
407.	Welslau 2012 [410]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
408.	Williams 2009 [411]	Populacja	Niezgodna populacja (zdrowi ochotnicy)
409.	Willis 2001 [412]	Populacja	Niezgodna populacja (populacja mieszana)
410.	Wolf 2003 [413]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
411.	Wong 2012 [414]	Populacja	Niezgodna populacja (<80% pacjentów po SPL)
412.	Woolfrey 1993 [415]	Metodyka	Case report
413.	Yeste Gomez 2012 [416]	Metodyka	Case report
414.	Yilmaz 2009 [417]	Język publikacji	Publikacja w języku tureckim
415.	Yoshida 1987 [418]	Populacja	Niezgodna populacja (pacjenci przed SPL)
416.	Zaja 2003 [419]	Populacja	Niezgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
417.	Zaja 2005 [420]	Populacja	Niezgodna populacja (brak danych na temat odsetka pacjentów po SPL)
418.	Zaja 2009 [421]	Interwencja	Niezgodna interwencja (terapia kombinowana)

L.p	Autor i rok [ref]	Obszar niezgodności	Szczegóły
419.	Zaja 2010 [422]	Populacja	Nie zgodna populacja (<10 pacjentów po SPL)
420.	Zaja 2012 [423]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana, <10 pacjentów po SPL)
421.	Zalzaleh 2004 [424]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
422.	Zaya 2001 [425]	Populacja	Nie zgodna populacja (populacja mieszana)
423.	Zhang 2011 [426]	Typ publikacji	Praca poglądowa
424.	Zhou 2007 [427]	Typ publikacji	Praca poglądowa
425.	Zhou 2008 [428]	Typ publikacji	Praca poglądowa
426.	Zimmer 2008 [429]	Typ publikacji	List do redakcji
427.	Zoghiami-Rintelen 2003 [430]	Metodyka	Nie zgodny cel badania (skuteczność SPL)
428.	Zwaginga 2010 [431]	Populacja	Nie zgodna populacja (brak informacji na temat odsetka pacjentów po SPL)
429.	Zyl-Smit 1974 [432]	Metodyka	Case report

* W publikacji Kuter 2008 jednocześnie raportowano wyniki dla 2 badań RCT, spośród których jedno spełniało kryteria włączenia do niniejszej analizy (Kuter 2008a), a drugie nie spełniało kryteriów włączenia (Kuter 2008b).

11. BADANIA KLINICZNE W TOKU

W wyniku przeszukania stron internetowych baz danych (ISRCTN, ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) nie odnaleziono badań klinicznych w toku, spełniających kryteria włączenia do niniejszej analizy klinicznej.

12. BIBLIOGRAFIA

1. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, i in. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1997; 50(6):683–691.
2. Abraham J. Romiplostim for treating thrombocytopenia in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Community Oncology*. 2008; 5(12):651–652,655.
3. Afanasiev B, Zabelina T, Petrov M. Therapy of patients with idiopathic thrombocytopenia with vincristin. *Ter.Arkh*. 1977; 5(50):60–67.
4. Aggarwal A, Catlett JP. Rituximab: an anti-CD20 antibody for the treatment of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura. *Southern Medical Journal*. 2002; 95(10):1209–1212.
5. Aggarwal S, Topaloglu H, Messenger M. Meta-analysis for efficacy of romiplostim for treatment of immune idiopathic thrombocytopenia. *Value in Health*. 2013; 16(3):A112–A113.
6. Ahn YS, Harrington WJ, Mylvaganam R. Immunosuppressant therapy of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Springer Seminars in Immunopathology*. 1984; 7(1):35–42.
7. Ahn YS. Efficacy of danazol in hematologic disorders. *Acta Haematologica*. 1990; 84(3):122–129.
8. Ahn ER, Bidot CJ, Fontana V, i in. Rituximab therapy induces long lasting clinical remissions and reduction of anti-platelet glycoprotein autoantibodies in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):4006.
9. Ahn ER, Tiede MP, Jy W, i in. Platelet activation in Helicobacter pylori-associated idiopathic thrombocytopenic purpura: eradication reduces platelet activation but seldom improves platelet counts. *Acta Haematologica*. 2006; 116(1):19–24.
10. Ahrens N, Heymann G, Meyer O, i in. Results of treatment with rituximab (anti-CD20) in three patients with autoimmune hemolytic anemia and/or immune thrombocytopenia and a concise review of reported cases. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2002; 29(5):277–281.
11. Akarsu S, Kılıç M, Taşkın E, i in. Akut immün trombositopenik purpura tedavisinde farklı dozlarda steroid ile intravenöz immüoglobülin tedavilerinin etkinlik ve fiyatlarının karşılaştırılması. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2005; (48):209–214.
12. Akarsu S, Kurt A, Çıtak Kurt N, i in. Kronik immün trombositopenik purpurada anti-CD20 monoklonal antikor (rituksimab) tedavisi. *Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Dergisi*. 2006; (49):90–95.
13. Al-Ahmad M, Al-Rasheed M, Al-Muhani A. Successful use of rituximab in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with common variable immunodeficiency. *Journal of Investigational Allergology & Clinical Immunology: Official Organ of the International Association of Asthmology (INTERASMA) and Sociedad Latinoamericana De Alergia E Inmunología*. 2010; 20(3):259–262.
14. Alasfoor K, Alrasheed M, Alsayegh F, i in. Rituximab in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Annals of Hematology*. 2009; 88(3):239–243.
15. Aledort LM, Salama A, Kovaleva L, i in. Efficacy and safety of intravenous anti-D immunoglobulin (Rhopylac) in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2007; 12(4):289–295.
16. Aleem A. Rituximab therapy in a patient with autoimmune hemolytic anemia and immune thrombocytopenia associated with chronic lymphocytic leukemia. *Annals of Saudi Medicine*. 2008; 28(5):382–385.
17. Aleem A, Alaskar AS, Algahtani F, i in. Rituximab in immune thrombocytopenia: transient responses, low rate of sustained remissions and poor response to further therapy in refractory patients. *International Journal of Hematology*. 2010; 92(2):283–288.
18. Al-Habsi K, Al-Khabori MK, Al-Muslahi M, i in. Long term follow up of patients with immune thrombocytopenia receiving rituximab. *Blood*. 2011; 118(21):
19. Alpdogan O, Budak-Alpdogan T, Ratip S, i in. Efficacy of high-dose methylprednisolone as a first-line therapy in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 1998; 103(4):1061–1063.
20. Altintop L, Albayrak D. Oral high-dose methylprednisolone and intravenous immunoglobulin treatments in adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 1997; 56(3):191–192.
21. Andres E. Traitement du purpura thrombopénique idiopathique de l'adulte : expérience personnelle et revue de la littérature. *MT. Médecine thérapeutique*. 2005; 11(3):167–175.
22. Arnold DM, Nazi I, Kelton JG. New treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura: rethinking old hypotheses. *Expert Opinion on Investigational Drugs*. 2009; 18(6):805–819.

24. Asahi A, Kuwana M, Suzuki H, i in. Effects of a Helicobacter pylori eradication regimen on anti-platelet autoantibody response in infected and uninfected patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2006; 91(10):1436–1437.
25. Atrah HI. Monoclonal anti-D is not effective in the treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 1997; 37(4):444; author reply 445–446.
26. Audia S, Lakomy D, Guy J, i in. [Treatment of immune thrombocytopenia: a retrospective study of 40 patients]. *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne*. 2010; 31(5):337–344.
27. Atay AA, Kesik V, Candemir G, i in. Akut immün trombositopenik purpuralý olgularýmýzýn retrospektif analizi. *Gülhane Týp Dergisi*. 2005; (47):272–274.
28. Baker RI, Manoharan A. Colchicine therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura—an inexpensive alternative. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1989; 19(4):412–413.
29. Balagué C, Vela S, Targarona EM, i in. Predictive factors for successful laparoscopic splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: study of clinical and laboratory data. *Surgical Endoscopy*. 2006; 20(8):1208–1213.
30. Baldini S, Rigacci L, Carrai V, i in. Patients with (greater-than or equal to) 20 null 109/L platelets at baseline may have a prompt response to romiplostim during the early phase of treatment: An Italian single-institution experience. *Mediterranean Journal of Hematology and Infectious Diseases*. 2012; 4(1):
31. Bandová M, Stachý A, Lucanský A. [Personal experience with treatment of autoimmune thrombocytopenia using intravenous IgG]. *Vnitřní Lékařství*. 1992; 38(5):485–489.
32. Barbolla L, Nieto S, Llamas P, i in. Severe immune haemolytic anaemia caused by intravenous immunoglobulin anti-D in the treatment of autoimmune thrombocytopenia. *Vox Sanguinis*. 1993; 64(3):184–185.
33. Baumann MA, Menitove JE, Aster RH, i in. Urgent treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with single-dose gammaglobulin infusion followed by platelet transfusion. *Annals of Internal Medicine*. 1986; 104(6):808–809.
34. Baxley AA, George JN, Terrell D, i in. A case report of long-term complete remission following cessation of romiplostim dosing in a previously severe ITP patient. *Journal of Clinical Oncology*. 2012; 30(15):
35. Beck CE, Nathan PC, Parkin PC, i in. Corticosteroids versus intravenous immune globulin for the treatment of acute immune thrombocytopenic purpura in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 147(4):521–527.
36. Bello IF, Yuste VJ, Roman MA, i in. Treatment of primary immune thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists: Effect on platelet function and plasma thrombin generation. *Blood*. 2012; 120(21):
37. Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, i in. Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood*. 1988; 71(4):1165–1169.
38. Bellucci S, Bordessoule D, Coiffier B, i in. Interferon alpha-2b therapy in adult chronic thrombocytopenic purpura (ITP). *British Journal of Haematology*. 1989; 73(4):578–579.
39. Ben-Yehuda D, Gillis S, Eldor A. Clinical and therapeutic experience in 712 Israeli patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Israeli ITP Study Group. *Acta Haematologica*. 1994; 91(1):1–6.
40. Berentsen S. Rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias. *Haematologica*. 2007; 92(12):1589–1596.
41. Berisa S, Elizondo JJ, Lopez MT, i in. Evaluation of the efficacy and safety of romiplostim in idiopathic thrombocytopenic purpura: A case report. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012; 19(2):103–104.
42. Bernard J. [Evaluation and treatment of idiopathic thrombopoenic purpuras]. *Studii Şi Cercetări De Medicină Internă*. 1964; 16:31–40.
43. Besa EC. Intravenous immunoglobulin. A promising new therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgraduate Medicine*. 1989; 86(6):189–195.
44. Bierling P, Godeau B. Intravenous immunoglobulin and autoimmune thrombocytopenic purpura: 22 years on. *Vox Sanguinis*. 2004; 86(1):8–14.
45. Biondo. Low-dose rituximab in adult patients with persistent/chronic primary immune thrombocytopenia: a single center experience. *15th Congress of the European Hematology Association*. 2010;
46. Bizzoni L, Mazzucconi MG, Gentile M, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in the elderly: clinical course in 178 patients. *European Journal of Haematology*. 2006; 76(3):210–216.
47. Björkholm M. Intravenous immunoglobulin treatment in cytopenic haematological disorders. *Journal of Internal Medicine*. 1993; 234(2):119–126.
48. Blanchette VS. Intravenous gamma-globulin (Sandoglobulin) therapy in the management of four patients with immune thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis*. 1985; 49 Suppl 1:32–41.

49. Blanco R, Martinez-Taboada VM, Rodriguez-Valverde V, i in. Successful therapy with danazol in refractory autoimmune thrombocytopenia associated with rheumatic diseases. *British Journal of Rheumatology*. 1997; 36(10):1095–1099.
50. Boccia R, Kuter DJ, Rummel MJ, i in. The effects of romiplostim or standard of care (SOC) on splenectomy and treatment failure of patients who had immune thrombocytopenia (ITP) for less than or equal to one year. *Blood*. 2010; 116(21):
51. Borte M, Davies SV, Touraine J-L, i in. Clinical properties of a novel liquid intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Transfusion Medicine and Hemotherapy*. 2004; 31(3):126–134.
52. Bosly A. Anticorps monoclonal anti-CD20 (rituximab) dans les maladies hématologiques et les affections auto-immunes. *Réanimation*. 2006; 15(4):270–277.
53. Boughton BJ. Anti-D Ig for treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 78(8):2157–2158.
54. Braendstrup P, Bjerrum OW, Nielsen OJ, i in. Rituximab chimeric anti-CD20 monoclonal antibody treatment for adult refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2005; 78(4):275–280.
55. Brah S, Chiche L, Fanciullino R, i in. Efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura: a retrospective survey. *Annals of Hematology*. 2012; 91(2):279–285.
56. Brearley RL, Rowbotham B. Gammaglobulin in the management of immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*. 1983; 55(3):558–559.
57. Brearley RL, Rowbotham B. High-dose gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Australian and New Zealand Journal of Medicine*. 1984; 14(1):67–68.
58. Brennan MF, Rappeport JM, Moloney WC, i in. Correlation between response to corticosteroids and splenectomy for adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Surgery*. 1975; 129(4):490–492.
59. Brynes RK, Orazi A, Wong RSM, i in. A longitudinal prospective study evaluating the effects of eltrombopag treatment on bone marrow in patients with chronic immune thrombocytopenia: Interim analysis at 1 year. *Blood*. 2012; 120(21):
60. Bulvik S, Winder A, Ben-Tal O, i in. High-dose dexamethasone for splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haemostasis*. 1998; 28(5):256–259.
61. Burzynski J. New options after first-line therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(2 Suppl 2):S11–21.
62. Buskard N, Rock G, Nair R. The Canadian experience using plasma exchange for immune thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Group. *Transfusion Science*. 1998; 19(3):295–300.
63. Bussel JB, Graziano JN, Kimberly RP, i in. Intravenous anti-D treatment of immune thrombocytopenic purpura: analysis of efficacy, toxicity, and mechanism of effect. *Blood*. 1991; 77(9):1884–1893.
64. Bussel JB. Recent advances in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura: the anti-D clinical experience. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1):1–4.
65. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, i in. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *The New England Journal of Medicine*. 2006; 355(16):1672–1681.
66. Bussel JB, McHutchison J, Provan D, i in. Safety of eltrombopag, an oral non-peptide platelet growth factor, in the treatment of thrombocytopenia: results of four randomized, placebo-controlled studies. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2007; 110(11):1299.
67. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, i in. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; 113(10):2161–2171.
68. Bussel. Long-term efficacy and safety of romiplostim for the treatment of patients with chronic immune thrombocytopenia: 5 year update from an open label extension study. *Blood*. 2009; 114 (Abstract 681):
69. Bussel JB, Rodeghiero F, Lyons RM, i in. Sustained hemostatic platelet counts in adults with immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of treatment with the TPO receptor agonist romiplostim: Report of 9 cases. *Blood*. 2011; 118(21):
70. Calverley DC, Jones GW, Kelton JG. Splenic radiation for corticosteroid-resistant immune thrombocytopenia. *Annals of Internal Medicine*. 1992; 116(12 Pt 1):977–981.
71. Cardo LJ, Strack M, Williams J. Anti-D for the treatment of splenectomized patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1991; 78(10):2786–2787.
72. Carpenedo M, Coccini V, Fedele M, i in. Sustained platelet count response after withdrawal of romiplostim in three patients with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Blood Transfusion*. 2012; 10:s12.
73. Centurioni R, Braianzoni F, Olivieri A, i in. Treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica Polonica*. 1990; 21(2):139–143.

74. Cervinek L, Cerna O, Caniga M, i in. Efficacy of rituximab in primary immune thrombocytopenia: an analysis of adult pretreated patients from everyday hematological practice. *Int J Hematol.* 2012; 96(1865-3774 (Electronic)):594–599.
75. Chandra J, Dua T, Narayan S, i in. Dexamethasone therapy in chronic ITP. *Indian Pediatrics.* 2000; 37(6):647–650.
76. Chauchard M, Mehdi K, Laetitia L, i in. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in adults: an observational study of 293 patients seen at diagnosis at a french referral center. *J Clin Immunol.* 2011; (31 Supp 1):S30.
77. Cheng Y, Wong RSM, Soo YOY, i in. Initial treatment of immune thrombocytopenic purpura with high-dose dexamethasone. *The New England Journal of Medicine.* 2003; 349(9):831–836.
78. Cheng G. Platelet counts remain elevated in two patients with idiopathic thrombocytopenic purpura after cessation of oral eltrombopag. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007; 110(11):3927.
79. Cheng G, Tarantino M, Gernsheimer T, i in. Platelet counts following eltrombopag discontinuation in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2009; 114(22):3517.
80. Cheung E, Liebman HA. Anti-RhD immunoglobulin in the treatment of immune thrombocytopenia. *Biologics: Targets & Therapy.* 2009; 3:57–62.
81. Chevalier II, Litalien CC, David M, i in. Steroids versus immunoglobulin for pediatric acute idiopathic thrombocytopenic purpura [Intervention protocol]. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2003; Issue 1(Art. No.: CD004140):
82. Child N, O'Carroll M, Berkahn L. Rituximab-induced interstitial lung disease in a patient with immune thrombocytopenia purpura. *Intern.Med J.* 2012; 42(1445-5994 (Electronic)):e12–e14.
83. Choi PY-I, Gordon JEA, Harvey M, i in. Presentation and outcome of idiopathic thrombocytopenic purpura in a single Australian centre. *Internal Medicine Journal.* 2012; 42(7):841–845.
84. Ciepielewska D, Ochocka M. [Immunoglobulins in the treatment of infections in children with neoplastic diseases of the hematopoietic system]. *Polski Tygodnik Lekarski (Warsaw, Poland: 1960).* 1988; 43(7):217–220.
85. Cines DB, Yasothan U, Kirkpatrick P. Romiplostim. *Nature Reviews. Drug Discovery.* 2008; 7(11):887–888.
86. Cines DB, Gernsheimer TB, Wasser J, i in. Integrated analysis of long term safety in patients (pts) with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with romiplostim. *Blood.* 2012; 120(21):
87. Clausen MR, Segel E, Brandsborg M, i in. Very long-term remission induced by short-term rituximab monotherapy in a patient with heavily pretreated, chronic immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology.* 2011; 86(3):256–259.
88. Clauvel JP, Janvier M. [Treatment of chronic idiopathic thrombopenic purpura with intravenous immunoglobulins]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983).* 1983; 12(41):2640.
89. Cohen Y, Polliack A. Sustained complete remission of chronic refractory immune thrombocytopenic purpura (ITP) of 10 years duration after only two infusions of rituximab. *The Hematology Journal: The Official Journal of the European Haematology Association / EHA.* 2002; 3(1):61–62.
90. Colomina P, Cervero A, García S. Management of ITP with immunoglobulin anti-Rh0 (D). *Blut.* 1989; 59(3):240.
91. Cooper N, Woloski BMR, Fodero EM, i in. Does treatment with intermittent infusions of intravenous anti-D allow a proportion of adults with recently diagnosed immune thrombocytopenic purpura to avoid splenectomy? *Blood.* 2002; 99(6):1922–1927.
92. Cooper N, Evangelista ML, Amadori S, i in. Should rituximab be used before or after splenectomy in patients with immune thrombocytopenic purpura? *Current Opinion in Hematology.* 2007; 14(6):642–646.
93. Cotter FE, Newland AC, Turnbull AL. Plasma exchange in autoimmune thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis.* 1983; 45(3):197–204.
94. D'Arena G, Luigjavigliotti M, Coccaro M, i in. Late and long-lasting response in an adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura after extended course of rituximab. *Leukemia & Lymphoma.* 2003; 44(3):561–562.
95. D'arena G, Scalzulli PR, Nobile M, i in. Attenuated doses of rituximab for the treatment of adults with autoimmune cytopenias. *American Journal of Hematology.* 2008; 83(8):686–687.
96. D'Arena G, Guariglia R, Mansueto G, i in. No cross-resistance after sequential use of romiplostim and eltrombopag in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood.* 2013; 121(7):1240–1242.
97. Dabak V, Hanbali A, Kuriakose P. Can Rituximab Replace Splenectomy in Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP)? *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2007; 110(11):1306.
98. Dabak V, Hanbali A, Kuriakose P. Can rituximab replace splenectomy in immune thrombocytopenic purpura? *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion.* 2009; 25(1):6–9.
99. Dale DC. What is WHIM syndrome? *Blood.* 2007; 109(1):4.

100. Danes I, Agusti A, Vallano A, i in. Available evidence and outcome of off-label use of rituximab in clinical practice. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013; 69(1432-1041 (Electronic)):1689–1699.
101. David M, Chevalier I. Alternatives to intravenous immunoglobulins in the treatment of immune thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis*. 2002; 83 Suppl 1:443–445.
102. De Roux Serratrice C, Brandi Y, Caillères S, i in. [Safety of monoclonal antibody anti-CD 20 in refractory thrombocytopenic idiopathic purpura]. *La Revue De Médecine Interne / Fondée ... Par La Société Nationale Française De Médecine Interne*. 2002; 23(10):869–870.
103. Del Prete CJ, Cohen NS. A case of rituximab-induced hepatitis. *Cancer Biotherapy & Radiopharmaceuticals*. 2010; 25(6):747–748.
104. Delgado J, Bustos JG, Jimenez-Yuste V, i in. Anti-CD20 monoclonal antibody therapy in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2002; 87(2):215–216.
105. Dierickx D, Verhoef G, Van Hoof A, i in. Rituximab in auto-immune haemolytic anaemia and immune thrombocytopenic purpura: a Belgian retrospective multicentric study. *Journal of Internal Medicine*. 2009; 266(5):484–491.
106. Diwakar L, Gorrie S, Richter A, i in. Does rituximab aggravate pre-existing hypogammaglobulinaemia? *Journal of Clinical Pathology*. 2010; 63(3):275–277.
107. Dmytrijuk A, Robie-Suh K, Rieves D, i in. Eltrombopag for the treatment of chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. *Oncology (Williston Park, N.Y.)*. 2009; 23(13):1171–1177.
108. Dong X, Hou M. Rituximab plus recombinant human thrombopoietin yields rapid and sustained response in adult patients with glucocorticoid resistant primary immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost*. 2011; (9):787.
109. Dubbeld P, van der Heul C, Hillen HF. Effect of high-dose dexamethasone in prednisone-resistant autoimmune thrombocytopenic purpura (ITP). *The Netherlands Journal of Medicine*. 1991; 39(1-2):6–10.
110. Dungarwalla M, Marsh J, Tooze J, i in. Effect of treatment with rituximab in patients with refractory autoimmune cytopenias. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):2405.
111. Durand JM, Lefèvre P, Hovette P, i in. Dapsone for idiopathic autoimmune thrombocytopenic purpura in elderly patients. *British Journal of Haematology*. 1991; 78(3):459–460.
112. Edelmann DZ, Knobel B, Virag I, i in. Danazol in non-splenectomized patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Postgraduate Medical Journal*. 1990; 66(780):827–830.
113. Emmerich B, Hiller E, Woitinas F, i in. Dose-response relationship in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura with intravenous immunoglobulin. *Klinische Wochenschrift*. 1987; 65(8):369–372.
114. Engelfriet CP, Reesink HW, Bussel J, i in. The treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia with intravenous IgG-anti-D. *Vox Sanguinis*. 1999; 76(4):250–255.
115. Engel-Nitz NM, Wang PF, Gomez Rey G, i in. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) usage and treatment patterns among patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ciTP) in a large U.S.-managed care plan. *Journal of Clinical Oncology*. 2011; 29(15):
116. Espana L, Calleja T, Busto F, i in. Effectiveness and toxicity of romiplostim in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Clinical Pharmacy*. 2011; 33(2):372.
117. Fairweather H, Tuckfield A, Grigg A. Abbreviated dose rituximab for immune-mediated hematological disorders. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(7):554–557.
118. Ferster. Gamma globulin and methylprednisolone in idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Pediatrics*. 1985; 145(1-2):157–158.
119. Fessler B. Immune thrombocytopenia: Increase thrombocyte counts permanently with romiplostim. *Deutsche Apotheker-Zeitung <Stuttgart>*. 149(12):48–49.
120. Fianchi L, Rossi E, Murri R, i in. Severe infectious complications in a patient treated with rituximab for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology*. 2007; 86(3):225–226.
121. Finazzi G. Rituximab in autoimmune cytopenias: for which patients? *Haematologica*. 2002; 87(2):113–114.
122. Franchini M, Cruciani M, Mengoli C, i in. Effect of *Helicobacter pylori* eradication on platelet count in idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review and meta-analysis. *The Journal of Antimicrobial Chemotherapy*. 2007; 60(2):237–246.
123. Freund LG, Berild D, Hainau B. Haemostatic effect of prednisolone in thrombocytopenia. *Scandinavian Journal of Haematology*. 1983; 31(5):485–487.
124. Frick M, Maloney C, Tallman S, i in. Progressive multifocal leukoencephalopathy following rituximab treatment. *Community Oncology*. 2009; 6(9):410–411.
125. Fujita S, Nakanishi T, Yoshimura H, i in. TGFbeta(1) and sCTLA-4 levels are increased in eltrombopag-exposed patients with ITP. *Thromb Res*. 2012; 130(1879-2472 (Electronic)):415–419.
126. Galanopoulos A, Bacarakos P, Tsokanas D, i in. Dose adjustment and use of alternative eltrombopag dosing regimens for the treatment of patients with chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura (itp). *Blood*. 2012; 120(21):

127. Gall B, Yee A, Berry B, i in. Rituximab for management of refractory pregnancy-associated immune thrombocytopenic purpura. *Journal of Obstetrics and Gynaecology Canada: JOGC = Journal D'obstétrique Et Gynécologie Du Canada: JOGC*. 2010; 32(12):1167–1171.
128. Garcia-Chavez J, Vela-Ojeda J, Gonzalez-Acosta JC, i in. Treatment of refractory chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) with rituximab: report of a cases series. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):4007.
129. Garnock-Jones KP, Keam SJ. Eltrombopag. *Drugs*. 2009; 69(5):567–576.
130. Garnock-Jones KP. Eltrombopag: a review of its use in treatment-refractory chronic primary immune thrombocytopenia. *Drugs*. 2011; 71(10):1333–1353.
131. Garvey B. Rituximab in the treatment of autoimmune haematological disorders. *British Journal of Haematology*. 2008; 141(2):149–169.
132. George JN, Raskob GE, Vesely SK, i in. Initial management of immune thrombocytopenic purpura in adults: a randomized controlled trial comparing intermittent anti-D with routine care. *American Journal of Hematology*. 2003; 74(3):161–169.
133. George P, Ahrens C, Gomes J. A case of cerebral venous thrombosis in the setting of romiplostim use. *Neurology*. 2012; 78(1):
134. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, i in. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *The New England Journal of Medicine*. 1989; 320(15):974–980.
135. Gernsheimer T, Kuter DJ, Cines DB, i in. Analysis of mortality rates during romiplostim clinical studies of patients (PTS) with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2010; 116(21):
136. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, i in. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2010; 8(6):1372–1382.
137. Ghadaki B, Nazi I, Kelton JG, i in. Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. *Transfusion*. 2013; (1537-2995 (Electronic)):
138. Godeau B, Lesage S, Divine M, i in. Treatment of adult chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with repeated high-dose intravenous immunoglobulin. *Blood*. 1993; 82(5):1415–1421.
139. Godeau B, Chevret S, Varet B, i in. Intravenous immunoglobulin or high-dose methylprednisolone, with or without oral prednisone, for adults with untreated severe autoimmune thrombocytopenic purpura: a randomised, multicentre trial. *Lancet*. 2002; 359(9300):23–29.
140. Godeau B, Porcher R, Fain O, i in. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood*. 2008; 112(4):999–1004.
141. Gómez-Almaguer D, Solano-Genesta M, Tarín-Arzaga L, i in. Low-dose rituximab and alemtuzumab combination therapy for patients with steroid-refractory autoimmune cytopenias. *Blood*. 2010; 116(23):4783–4785.
142. Graf C, Trachsler M, Graf M, i in. [Idiopathic thrombocytopenic purpura: diagnosis and therapy in 46 patients]. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift*. 1983; 113(40):1465–1468.
143. Gross H. Idiopatische Thrombozytopenie: können mit Eltrombopag bedrohliche Thrombozytopenien verhindert werden? *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 2008; 133(4):116.
144. Grossi A, Santini V, Longo G, i in. Treatment with anti-CD20 antibodies of patients with autoimmune thrombocytopenia with or without hemolytic anemia; worsening in the hemoglobin level. *Blood*. 2000; 96(Abstract #1089):253a.
145. Guidry JA, George JN, Vesely SK, i in. Corticosteroid side-effects and risk for bleeding in immune thrombocytopenic purpura: patient and hematologist perspectives. *European Journal of Haematology*. 2009; 83(3):175–182.
146. Gürcan HM, Ahmed AR. Efficacy of various intravenous immunoglobulin therapy protocols in autoimmune and chronic inflammatory disorders. *The Annals of Pharmacotherapy*. 2007; 41(5):812–823.
147. Gürcan HM, Keskin DB, Stern JNH, i in. A review of the current use of rituximab in autoimmune diseases. *International Immunopharmacology*. 2009; 9(1):10–25.
148. Hamilton K, Toltl LJ, Wang G, i in. Use of intravenous immune globulin in patients with immune thrombocytopenia before and after romiplostim: Real-world experience. *Blood*. 2012; 120(21):
149. Hangaishi A, Takahashi T, Masuda A, i in. Rituximab therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura in elder patients. *International Journal of Hematology*. 2010; 91(2):336–337.
150. Hasan A, Michel M, Patel V, i in. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *American Journal of Hematology*. 2009; 84(10):661–665.
151. Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, i in. Platelet function and activation in patients with immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Comparison with steroid-treated and untreated patients. *Blood*. 2011; 118(21):

152. Haselboeck J, Kaider A, Pabinger I, i in. Function of eltrombopag-induced platelets compared to platelets from control patients with immune thrombocytopenia. *Thromb.Haemost.* 2013; 109(0340-6245 (Print)):676–683.
153. He SZ, Ritchie DA, Kuss B, i in. Prospective study of abbreviated course Rituximab for autoimmune haematological disorders refractory to standard immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 2009; 94(s2):93.
154. Heresi GA, Farver CF, Stoller JK. Interstitial pneumonitis and alveolar hemorrhage complicating use of rituximab: case report and review of the literature. *Respiration; International Review of Thoracic Diseases.* 2008; 76(4):449–453.
155. Heyd J, Hershko C. Use of danazol in the management of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Israel Journal of Medical Sciences.* 1985; 21(5):418–420.
156. Hlusi A, Papajik A, Vondrakova J, i in. Rituximab treatment for refractory chronic autoimmune thrombopenia - single centre experience. *International Society on Thrombosis and Haemostasis.* 2009; 7(suppl 2):555.
157. Honda J, Natori H, Oizumi K, i in. A new action mechanism of intravenous immunoglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Vox Sanguinis.* 1993; 64(3):186–187.
158. Houwerzijl EJ, Louwes H, Sluiter WJ, i in. Platelet production rate predicts the response to prednisone therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology.* 2008; 87(12):975–983.
159. Ikeda Y, Miyakawa Y. Development of thrombopoietin receptor agonists for clinical use. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH.* 2009; 7 Suppl 1:239–244.
160. Imbach P. Immune thrombocytopenic purpura and intravenous immunoglobulin. *Cancer.* 1991; 68(6 Suppl):1422–1425.
161. Inaba T, Mizuno M, Take S, i in. Eradication of *Helicobacter pylori* increases platelet count in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura in Japan. *European Journal of Clinical Investigation.* 2005; 35(3):214–219.
162. Ipema HJ, Jung MY, Lodolce AE. Romiplostim management of immune thrombocytopenic purpura. *The Annals of Pharmacotherapy.* 2009; 43(5):914–919.
163. Iuliano F, Perricelli A, Iuliano E, i in. Platelet kinetic study (PKS) may early identify a subset of patients with immune thrombocytopenia (ITP) probably cured by romiplostim. Two years follow-up. *Blood.* 2012; 120(21):
164. Jackson S, Beck PL, Pineo GF, i in. *Helicobacter pylori* eradication: novel therapy for immune thrombocytopenic purpura? A review of the literature. *American Journal of Hematology.* 2005; 78(2):142–150.
165. Jackson SC, Beck P, Buret AG, i in. Long term platelet responses to *Helicobacter pylori* eradication in Canadian patients with immune thrombocytopenic purpura. *International Journal of Hematology.* 2008; 88(2):212–218.
166. Jacobs P, Wood L. The comparison of gammaglobulin to steroids in treating adult immune thrombocytopenia. An interim analysis. *Blut.* 1989; 59(1):92–95.
167. Jacobs P, Wood L, Novitzky N. Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: a prospective randomized clinical trial. *The American Journal of Medicine.* 1994; 97(1):55–59.
168. Jacoub J, Mchlayeh W, Tabbara I, i in. The use of anti-CD20 chimeric monoclonal antibody, rituximab in adult patients with treatment refractory immune thrombocytopenia. *ASH Annual Meeting Abstracts.* 2004; 104(11):3950.
169. Janssens A. Interim results from an international, multicenter, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Haematologica.* 2011; 96(s2): abstakt 0223:91.
170. Janssens A, Tarantino MD, Bird R, i in. Final results from an international, multi-center, single-arm study evaluating the safety and efficacy of romiplostim in adults with primary immune thrombocytopenia (ITP). *Blood.* 2011; 118(21):
171. Jarque I, Andreu R, Llopis I, i in. Absence of platelet response after eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology.* 2001; 115(4):1002–1003.
172. Jaso R, Sierra M, Calleja J, i in. Guillain-Barré syndrome after rituximab in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura: a causal association? *Journal of Neurology.* 2010; 257(3):488–489.
173. JiJi RM, Firozvi T, Spurling CL. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. Treatment with steroids and splenectomy. *Archives of Internal Medicine.* 1973; 132(3):380–383.
174. Jonville-Bera A, Gyan E, Cissoko H, i in. Rituximab-induced neutropenia: analysis of the French Pharmacovigilance database. *Societe Francaise de Pharmacologie et de Therapeutique.* 2010; 24(Suppl. 1):89.

175. Kam PCA. Anaesthetic management of a patient with thrombocytopenia. *Current Opinion in Anaesthesiology*. 2008; 21(3):369–374.
176. Kano H, Kanda H. Idiopathic thrombocytopenic purpura treated with pulsed high dose methylprednisolone followed by platelet transfusion. *Journal of Obstetrics and Gynaecology: The Journal of the Institute of Obstetrics and Gynaecology*. 2002; 22(3):318–319.
177. Kapoor R, Mahapatra M, Pati H, i in. To study the efficacy and safety of low dose rituximab in chronic immune thrombocytopenic purpura. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2009; 25(4):130–199.
178. Kashif M, Qureshi A, Adil SN, i in. Successful use of rituximab in Evans syndrome and refractory immune thrombocytopenic purpura. *JPMA. The Journal of the Pakistan Medical Association*. 2010; 60(1):64–65.
179. Kaufman M, Limaye SA, Driscoll N, i in. A combination of rituximab, cyclophosphamide and dexamethasone effectively treats immune cytopenias of chronic lymphocytic leukemia. *Leukemia & Lymphoma*. 2009; 50(6):892–899.
180. Kelly K, Gleeson M, Murphy PT. Slow responses to standard dose rituximab in immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(3):443–444.
181. Kelsey PR, Schofield KP, Geary CG. Refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) treated with cyclosporine. *British Journal of Haematology*. 1985; 60(1):197–198.
182. Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M, i in. Switching from romiplostim to eltrombopag or vice versa for immune thrombocytopenia: Efficacy and safety in 46 patients. *Blood*. 2012; 120(21):
183. Kiefel V. Chemotherapie bei therapierefraktärer immunthrombozytopenischer Purpura. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 1993; 118(51/52):1914.
184. Kjaersgaard M, Hasle H. A review of anti-D treatment of childhood idiopathic thrombocytopenic purpura. *Pediatric Blood & Cancer*. 2006; 47(5 Suppl):717–720.
185. Klinger E, Yeh Y-C, Blouin G. Utilization patterns and adherence to a romiplostim guideline at an Academic Medical Center. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*. 2011; 17(1 (Supplement)):8–9.
186. Klink DT, van Elburg RM, Schreurs MWJ, i in. Rituximab administration in third trimester of pregnancy suppresses neonatal B-cell development. *Clinical & Developmental Immunology*. 2008; 2008:271363.
187. Komatsu T, Yoshiko T, Kazufumi Y, i in. Effect of Helicobacter Pylori Eradication in Patients with Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura. *Hiroaki Medical Journal*. 2004; 56(1):9–14.
188. Koulova L, Alexandrescu D, Dutcher JP, i in. Rituximab for the treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP): report of three cases. *American Journal of Hematology*. 2005; 78(1):49–54.
189. Kueh YK. Adult idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP)--a prospective tracking of its natural history. *Singapore Medical Journal*. 1995; 36(4):367–370.
190. Kuku I, Irfan K, Aydogdu I, i in. The early and long-term results of oral high-dose methylprednisolone treatment in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*. 2005; 74(3):271–272.
191. Kuter D, Bussel J, George J, i in. Long-Term Dosing of AMG 531 in Thrombocytopenic Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura: 48-Week Update. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):476.
192. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, i in. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008; 371(9610):395–403.
193. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, i in. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009; 114(18):3748–3756.
194. Kuter J, Newland A, Bussel J, i in. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: a patient cohort-analysis. *Haematologica*. 2010; 95(s2):76.
195. Kuter. Long-term efficacy and safety of romiplostim treatment of adult patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP): Final report from an open-label extension study. *53rd ASH Annual Meeting and Exposition*. 2010; Abstract 68:
196. Kuter, Bussel, Newland. Long-term treatment with romiplostim in patients chronic immune thrombocytopenic (ITP): 3-year update from an open-label extension study. 2008;
197. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, i in. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2010; 363(20):1889–1899.
198. Kuter. Evaluation of efficacy and safety of long-term romiplostim treatment for patients with immune thrombocytopenia (ITP) enrolled in an open-label extension study: a patient cohort-analysis. *15th Congress of the European Hematology Association*. 2010;
199. Lalayanni C, Stavroyianni N, Saloum R, i in. Rituximab is effective for selected patients with chronic steroid-refractory immune thrombocytopenic purpura. *Hematology (Amsterdam, Netherlands)*. 2004; 9(4):287–289.
200. Lalayanni. Management of relapsed adult immune thrombocytopenic purpura: long-term results. *15th Congress of the European Hematology Association*. 2010;

201. Lam MSH. Review article: second-generation thrombopoietin agents for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Journal of Oncology Pharmacy Practice: Official Publication of the International Society of Oncology Pharmacy Practitioners*. 2010; 16(2):89–103.
202. Lang JM. [Intravenous immunoglobulins in idiopathic thrombopenic purpura]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*. 1983; 12(41):2638–2639.
203. Lang JM, Amaral D, Audhuy B, i in. High dose intravenous IgG followed by splenectomy versus splenectomy alone in idiopathic thrombocytopenic purpura refractory to steroids. *Nouvelle Revue Française D'hématologie*. 1987; 29(5):285–287.
204. Laszlo IJ, Eva M, Mark P. Treatment outcome of immune thrombocytopenia. *Orvosi Hetilap*. 2012; 153(41):1613–1621.
205. Latifzadeh SZ, Entezari V. Chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and anti-CD20 monoclonal antibody: a case report. *Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: Official Journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*. 2006; 12(4):489–492.
206. Lawson A. Eltrombopag in thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(10):1072; author reply 1072–1073.
207. Le Guen G, Ruivard M, Charra L, i in. Rituximab-induced serum sickness in refractory immune thrombocytopenic purpura. *Internal Medicine Journal*. 2011; 41(2):202–205.
208. Lechner K, Weltermann A, Pabinger I. [Adult autoimmune thrombocytopenia: diagnosis and treatment]. *Wiener Klinische Wochenschrift*. 2006; 118(9-10):255–264.
209. Leclerc JR, Sternbach M, Solymoss S, i in. Intravenous immunoglobulin therapy for refractory chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *CMAJ: Canadian Medical Association Journal = Journal De l'Association Médicale Canadienne*. 1987; 136(9):961–962.
210. Leven E, Miller A, Cooper B, i in. Cyclosporine-romiplostim-IVIG combination therapy in refractory ITP. *Blood*. 2012; 120(21):
211. Leven E, Miller A, Boulad N, i in. Successful discontinuation of eltrombopag treatment in patients with chronic ITP. *Blood*. 2012; 120(21):
212. Levy B, Arnason JE, Bussel JB. The use of second-generation thrombopoietic agents for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Current Opinion in Oncology*. 2008; 20(6):690–696.
213. Lieb J. Rituximab therapy for relapsed or refractory autoimmune thrombocytopenia. *Blood*. 2003; 102(Abstract #4038):83b.
214. Linares M, Cervero A, Sanchez M, i in. Slow infusion of vincristine in the treatment of refractory thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*. 1988; 80(3):173–174.
215. Linares M, Cervero A, Pastor E, i in. Dapsone for idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 1994; 46(4):371–372.
216. Lyons RM, Boccia RV, Macik G, i in. Home Administration of romiplostim by patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):3510.
217. Mahévas M, Le Page L, Salle V, i in. Efficiency of rituximab in the treatment of autoimmune thrombocytopenic purpura associated with common variable immunodeficiency. *American Journal of Hematology*. 2006; 81(8):645–646.
218. Mahevas M, Ebbo M, Audia S, i in. Cost effectiveness of rituximab given at fixed dose (1000 mg on days 1 and 15) compared to the standard regimen in adult's immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012; 120(21):
219. Mahler M, Hasan A, Bussel JB. Rituximab maintenance treatment in immune mediated thrombocytopenia (ITP) including evans syndrome. *Blood*. 2010; 116(21):
220. Mahoney DH. Splenectomy versus gamma globulin for thrombocytopenic purpura. *The Journal of Pediatrics*. 1988; 113(5):953–954.
221. Maleki D, van der MM, Eghbal MP. Successful treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura and neutropenia with the monoclonal antibody, rituximab. *Indian J Hematol Blood Transfus*. 2012; 28(0971-4502 (Print)):114–116.
222. Manoharan A. Treatment of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *British Journal of Haematology*. 1991; 79(2):143–147.
223. Marder VJ, Nusbacher J, Anderson FW. One-year follow-up of plasma exchange therapy in 14 patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 1981; 21(3):291–298.
224. Marsh JC, Gordon-Smith EC. CAMPATH-1H in the treatment of autoimmune cytopenias. *Cytotherapy*. 2001; 3(3):189–195.
225. Martí-Carvajal AJ, Peña-Martí GE, Comunián-Carrasco G. Medical treatments for idiopathic thrombocytopenic purpura during pregnancy. *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*. 2009; (4):CD007722.
226. Martin-Garrido I, Carmona EM, Specks U, i in. Pneumocystis pneumonia in patients treated with rituximab. *Chest*. 2013; 144(1):258–265.

227. Masugi J, Iwai M, Kimura S, i in. Combination of ascorbic acid and methylprednisolone pulse therapy in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Internal Medicine (Tokyo, Japan)*. 1994; 33(3):165–166.
228. Mathias SD, Gao SK, Miller KL, i in. Impact of chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP) on health-related quality of life: a conceptual model starting with the patient perspective. *Health and Quality of Life Outcomes*. 2008; 6:13.
229. Mathias. Health-related quality of life (HRQOL) in chronic immune thrombocytopenia (ITP) patients: results from a long-term study of romiplostim. *Haematologica*. 2011; 92(s2)(Abstract 0792):
230. Matsushita K, Arima N, Ohtsubo H, i in. Poor response to prednisolone of idiopathic thrombocytopenia with human T-lymphotropic virus type I infection. *American Journal of Hematology*. 2002; 71(1):20–23.
231. Matthey F, Ardeman S, Jones L, i in. Bleeding in immune thrombocytopenic purpura after alpha-interferon. *Lancet*. 1990; 335(8687):471–472.
232. Matzdorff A, Arnold G. Treatment of chronic immune thrombocytopenic purpura: the patients' perspective. *European Journal of Haematology*. 2007; 78(5):381–388.
233. McMillan R, Durette C. Long-term outcomes in adults with chronic ITP after splenectomy failure. *Blood*. 2004; 104(4):956–960.
234. McMillan R, Bussel JB, George JN, i in. Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(2):150–154.
235. Medeot M, Zaja F, Vianelli N, i in. Rituximab therapy in adult patients with relapsed or refractory immune thrombocytopenic purpura: long-term follow-up results. *European Journal of Haematology*. 2008; 81(3):165–169.
236. Mercier A. Les immunoglobulines intraveineuses aspecificques dans le traitement du purpura thrombopenique idiopathique a l'hospital de la Conception. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1994; 13(4):349–350.
237. Mesli N, Bereksi Reguig B, Hemche H. Rituximab therapy for immune anemia and thrombocytopenia: the study of 6 cases. *Haematologica*. 2009; 94(s2):498.
238. Meyer O, Kiesewetter H, Hermsen M, i in. Efficacy and safety of anti-D given by subcutaneous injection to patients with autoimmune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2004; 73(1):71–72.
239. Meyer O, Salama A. Infection-related transient loss of response and other early side effects in chronic ITP during treatment with thrombopoietin mimetics. *Onkologie*. 2011; 34(1-2):10–13.
240. Meyer O, Herzig E, Salama A. Platelet kinetics in idiopathic thrombocytopenic purpura patients treated with thrombopoietin receptor agonists. *Transfus.Med Hemother*. 2012; 39(1660-3796 (Print)):5–8.
241. Michel M. Immune thrombocytopenic purpura: epidemiology and implications for patients. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):3–7.
242. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, i in. Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *American Journal of Hematology*. 2011; 86(12):980–984.
243. Minga P, Capponi M, Falcinelli F, i in. Rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(s2):496.
244. Mingot ME, Diaz-Canales D, Prieto-Bonilla MR, i in. Splenectomy, rituximab and romiplostim in chronic ITP: efficacy and safety profile. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2011; (9):329 Abstract P–TU–070.
245. Miyazaki K. Evaluation of romiplostim in a randomized placebo-controlled phase 3 study of a Japanese population with chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2010; 116:Abstract 3704:
246. Mobini N, Sarela A, Ahmed AR. Intravenous immunoglobulins in the therapy of autoimmune and systemic inflammatory disorders. *Annals of Allergy, Asthma & Immunology: Official Publication of the American College of Allergy, Asthma, & Immunology*. 1995; 74(2):119–128; quiz 128–133.
247. Montero AJ, McCarthy JJ, Chen G, i in. Acute respiratory distress syndrome after rituximab infusion. *International Journal of Hematology*. 2005; 82(4):324–326.
248. Montes-Gaisan C, Nunez J, Yanez L, i in. Rituximab in the treatment of patients with refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(s2):95–96.
249. Morrow T. Platelet production bolstered with romiplostim approval. *Managed Care (Langhorne, Pa.)*. 2008; 17(10):49–50.
250. Mow M, Hook CC. Rituximab for the treatment of refractory immune thrombocytopenic purpura - case report. *Blood*. 1999; 94(Abstract #3526):82b.
251. Mueller-Eckhardt C. Hochdosierte Stoßtherapie mit Deamethason bei therapierefraktärer chronischer Autoimmunthrombocytopenic. *DMW*. 1995; 120(7):236–237.
252. Mumoli N, Cei M. Rituximab-induced toxicity. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2011; 104(3):265.
253. Nador G, Draisci M, Marinoni S, i in. ITP treatment with romiplostim: Experience at our institution. *Italian Journal of Medicine*. 2011; 5(2):79.

254. Nand S. Therapy of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adults. *Blood*. 1990; 75(9):1896–1897.
255. Narang M, Penner JA, Williams D. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *American Journal of Hematology*. 2003; 74(4):263–267.
256. Narat S, Gandla J, Hoffbrand AV, i in. Rituximab in the treatment of refractory autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2005; 90(9):1273–1274.
257. Nazi I, Kelton JG, Larche M, i in. Persistent impairments in humoral and cellular immunity in patients with immune thrombocytopenia treated with rituximab: A sub-study of a randomized controlled trial. *Blood*. 2012; 120(21):
258. Neppert J, von Witzleben-Schürholz EM. Treatment of chronic autoimmune thrombocytopenic purpura with monoclonal anti-D: lack of efficiency due to absence of Fc gammaR-inhibiting activity? *Transfusion*. 1997; 37(4):444–445; author reply 445–446.
259. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, i in. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2006; 135(4):547–553.
260. Newland A. Eltrombopag effectively elevates platelets in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura regardless of splenectomy status. *EHA 13th Congress*; 12 czerwiec 2008; Copenhagen, Denmark. 16. *Platelets and thrombocytopenia*.
261. Newland A. Thrombopoietin receptor agonists in the treatment of thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*. 2009; 16(5):357–364.
262. Newland A. Romiplostim: a breakthrough treatment for the management of immune thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology. Supplementum*. 2009; (71):20–25.
263. Newland A. Sustained hemostatic platelet counts in adult patients with primary immune thrombocytopenia (ITP) following cessation of romiplostim - four european case studies. *Haematologica*. 2011; 96 (s2)(Abstract 0237):98.
264. Newman GC, Novoa MV, Fodero EM, i in. A dose of 75 microg/kg/d of i.v. anti-D increases the platelet count more rapidly and for a longer period of time than 50 microg/kg/d in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2001; 112(4):1076–1078.
265. Newton M. Romiplostim: the risk evaluation and mitigation strategy (REMS). *Community Oncology*. 2008; 5(12):654–655.
266. NHS. *Eltrombopag (SB 497115) in refractory chronic immune (or idiopathic) thrombocytopenic purpura*. 2007.
267. Nieminen U, Syrjälä M, Ikkala E, i in. Platelet associated IgG, platelet mean life span and treatment with intravenous immunoglobulin in idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*. 1988; 40(4):326–331.
268. Niesiobedzka-Krezel J. [Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: standard treatment and new approach to treatment]. *Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej*. 2003; 109(5):541–550.
269. Ofosu FA, Freedman J, Semple JW. Plasma-derived biological medicines used to promote haemostasis. *Thrombosis and Haemostasis*. 2008; 99(5):851–862.
270. Ogier C, Ballerini G. Age-related effect of high-dose IgG infusion in autoimmune thrombocytopenia (ATP). Analysis of 87 treated patients reported in 13 studies. *Acta Haematologica*. 1984; 72(1):67–69.
271. Ojeda-Urbe M, Federici L, Wolf M, i in. Successful long-term rituximab maintenance for a relapsing patient with idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Transfusion*. 2010; 50(3):733–735.
272. Okeeffe DJ, Burke A., Mc Pherson S. A multi-centre retrospective analysis of rituximab use in immune thrombocytopenia purpura (ITP) in the Republic of Ireland. *J Thromb Haemost*. 2011; (9):788.
273. Ozsoylu S. High-dose methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenia purpura. *Acta Haematologica*. 1988; (79):55–56.
274. Ozsoylu S. High dose intravenous methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*. 1989; 81(2):112–113.
275. Ozsoylu S. Intravenous immunoglobulin or megadose methylprednisolone for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Pediatric Hematology/Oncology*. 1991; 13(3):364–365.
276. Ozsoylu S. Mega-dose methylprednisolone for chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1991; 337(8757):1611–1612.
277. Ozsoylu S. Megadose methylprednisolone for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematologica*. 1993; 90(2):108.
278. Ozsoylu S. Oral megadose methylprednisolone for idiopathic thrombocytopenic purpura. *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. 1998; 178(6):1368.
279. Pamma R, Deshpande M, Hokom M, i in. Impact assessment of immunogenicity of romiplostim in subjects with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *Blood*. 2010; 116(21):

280. Panzer S. New therapeutic options for adult chronic immune thrombocytopenic purpura: a brief review. *Vox Sanguinis*. 2008; 94(1):1–5.
281. Panzer S. Novel approaches in management of immune thrombocytopenia. *Thrombosis Research*. 2009; 123 Suppl 2:S51–55.
282. Patel K, Berman J, Ferber A, i in. Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura treatment with Rituximab. *American Journal of Hematology*. 2001; 67(1):59–60.
283. Patel V, Mihatov N, Cooper N, i in. Long Term Follow-Up of Patients with Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Whose Initial Response to Rituximab Lasted a Minimum of 1 Year. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):479.
284. Patel VL, Schwartz J, Bussel JB. The effect of anti-CD40 ligand in immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*. 2008; 141(4):545–548.
285. Patel VL, Mahevas M, Stasi R, i in. Long-term outcome following B-cell depletion therapy with rituximab in children and adults with immune thrombocytopenia (ITP). *Blood*. 2010; 116(21):
286. Patkowska E, Lech-Maranda E, Warzocha K. Durable primary immune thrombocytopenia remission after transient romiplostim treatment. *Hematologia*. 2012; 3(2):186–191.
287. Pellegrino P, Lafeuillade A, Chaffanjon P, i in. [Treatment of severe idiopathic thrombocytopenic purpura with high dose of methylprednisolone]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*. 1992; 21(20):952–953.
288. Peñalver FJ, Jiménez-Yuste V, Almagro M, i in. Rituximab in the management of chronic immune thrombocytopenic purpura: an effective and safe therapeutic alternative in refractory patients. *Annals of Hematology*. 2006; 85(6):400–406.
289. Pepperell D, McDonald E, Fraser L, i in. Repeated courses of low-dose rituximab may be effective and safe in chronic relapsing immune thrombocytopenic purpura (ITP). *British Journal of Haematology*. 2009; 145(suppl s1):34.
290. Perera M, Navarro N, Suarez A, i in. Treatment with rituximab in refractory ITP patients. Experience and follow-up in 9 patients between 2005-2009. *Haematologica*. 2010; 95(s2):81–82.
291. Perera M, Suarez A, Luzardo H, i in. Spontaneous remission after a year of romiplostim in an adult patient with refractory primary immune thrombocytopenia. *Ann Hematol*. 2012; 91(1432-0584 (Electronic)):1497–1498.
292. Perez-Ruixo JJ, Green B, Doshi S, i in. Romiplostim dose response in patients with immune thrombocytopenia. *J Clin Pharmacol*. 2012; 52(1552-4604 (Electronic)):1540–1551.
293. Perotta A. Rituxan in the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 1999; 94(Abstract #49):14a.
294. Perreault S, Burzynski J. Romiplostim: a novel thrombopoiesis-stimulating agent. *American Journal of Health-System Pharmacy: AJHP: Official Journal of the American Society of Health-System Pharmacists*. 2009; 66(9):817–824.
295. Pérez-Calvo JI, Ruiz-Ruiz F, Amores B, i in. Long-term cost-efficacy of rituximab in immune thrombocytopenic purpura. *QJM: Monthly Journal of the Association of Physicians*. 2005; 98(11):839–840.
296. Peters M. Rituximab is meestal niet effectief bij chronische ITP. *Ned Tijdschr Geneesk*. 2006; 150(44):2452–2453.
297. Pettersson T, Riska H, Nordström D, i in. Plasmapheresis for idiopathic thrombocytopenic purpura unresponsive to intravenous immunoglobulin. *European Journal of Haematology*. 1987; 39(1):92–93.
298. Piccin A, Amaddii G, Natolino F, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura resistant to eltrombopag, but cured with romiplostim. *Blood Transfus*. 2013; (1723-2007 (Electronic)):1–2.
299. Piriou G, Jobard S, Le Jeune V, i in. Utilisation d'immunoglobulines anti-D dans les thrombopénies auto-immunes: à propos de 3 cas = Treatment of autoimmune thrombocytopenia with anti-Rho(D) immunoglobulins. *Journal de Pharmacie Clinique*. 1999; 18(special):44–46.
300. Pogliani EM, Larocca A. Anti-CD20 monoclonal antibody in autoimmune diseases. *Internal Medicine*. 2002; 10(3-6):3–6.
301. Pohlen M, Sargin B, Zicholl S, i in. Combination of romiplostim and rituximab: effective therapy of severe immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2010; 84(4):362–364.
302. Profit L. Eltrombopag: the emerging evidence of its therapeutic value in thrombocytopenia. *Core Evidence*. 2006; 1(4):221–231.
303. Protopapadakis C, Antoniou KM, Voloudaki A, i in. Rituximab-induced nonspecific interstitial pneumonia like reaction in a patient with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Respiratory Medicine CME*. 2009; 2(4):176–178.
304. Provan D, Newland A. Fifty years of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): management of refractory itp in adults. *British Journal of Haematology*. 2002; 118(4):933–944.
305. Provan D, Butler T, Evangelista ML, i in. Activity and safety profile of low-dose rituximab for the treatment of autoimmune cytopenias in adults. *Haematologica*. 2007; 92(12):1695–1698.
306. Psaila B, Bussel JB. IVIg in ITP: no role for cytokines? *Blood*. 2007; 109(1):4–a–5.

307. Pullarkat V. Finding a place for thrombopoietin receptor agonist in the treatment of chronic ITP. *Community Oncology*. 2008; 5(12):653–654.
308. Quittet P, Hamidou M, Bonnotte B, i in. Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (itp) in routine clinical practice in france-interim results from a large observational study. *Blood*. 2012; 120(21):
309. *Raport 20050123. The Effects of Long-term Dosing of AMG 531 on Bone Marrow Morphology in Thrombocytopenic Subjects with Immune (Idiopathic) Thrombocytopenic Purpura*. 2007.
310. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, i in. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood*. 2009; 114(18):3748–3756.
311. Raptis S, Mantzourani M, Dimitrakopoulou L, i in. Rituximab treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia and refractory autoimmune thrombocytopenic purpura. *Haematologica*. 2009; 94(s2):497.
312. Rewald MDE, Francischetti MM. After eight-year-tolerance minimal i.v. anti-D infusions unleash hemolysis in a patient with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Transfusion and Apheresis Science: Official Journal of the World Apheresis Association: Official Journal of the European Society for Haemapheresis*. 2004; 30(2):105–110.
313. Rice L. Drug evaluation: AMG-531 for the treatment of thrombocytopenias. *Current Opinion in Investigational Drugs (London, England: 2000)*. 2006; 7(9):834–841.
314. Rice L. Treatment of immune thrombocytopenic purpura: focus on eltrombopag. *Biologics: Targets & Therapy*. 2009; 3:151–157.
315. Riksen NP, Keuning JJ, Vreugdenhil G. Rituximab in the treatment of relapsing idiopathic thrombocytopenic purpura. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2003; 61(7):262–265.
316. Riviere E, Viallard JF, Dias JV, i in. Intrinsic impairment of platelet production in persistent/chronic ITP. *Blood*. 2012; 120(21):
317. Rodeghiero F, Ruggeri M. Chronic immune thrombocytopenic purpura. New agents. *Hämostaseologie*. 2009; 29(1):76–79.
318. Rodeghiero F, Provan D, Cines D, i in. Safety analysis of long-term romiplostim use in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Haematologica*. 2010; 95(s2):73–74.
319. Rojnuckarin P, Watanaboonyongcharoen P, Akkawat B, i in. The role of pulse dexamethasone in acquired idiopathic thrombotic thrombocytopenic purpura. *Journal of Thrombosis and Haemostasis: JTH*. 2006; 4(5):1148–1150.
320. Roman TA, Salces MM, Butta NV, i in. Thrombopoietin receptor agonist (eltrombopag) for chronic immune thrombocytopenic purpura (itp) treatment: 21 patients in only one center. *Blood*. 2012; 120(21):
321. Rosenthal E. Anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) administration in patients with refractory immunologic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001; 98(Abstract #2194a):525a.
322. Rosse WF. Clinical management of adult ITP prior to splenectomy: a perspective. *Blood Reviews*. 2002; 16(1):47–49.
323. Rostami N, Keshtkar-Jahromi M, Rahnavardi M, i in. Effect of eradication of *Helicobacter pylori* on platelet recovery in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a controlled trial. *American Journal of Hematology*. 2008; 83(5):376–381.
324. Rosthøj S, Steffensen GK, Glud TK. Simplified immunoglobulin treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Acta Paediatrica Scandinavica*. 1987; 76(4):631–635.
325. Rosthøj S, Nielsen S, Pedersen FK. Randomized trial comparing intravenous immunoglobulin with methylprednisolone pulse therapy in acute idiopathic thrombocytopenic purpura. Danish I.T.P. Study Group. *Acta Paediatrica (Oslo, Norway: 1992)*. 1996; 85(8):910–915.
326. Routy B, Boulassel MR, Spurll GM, i in. Multiple cycles of rituximab therapy in chronic refractory immune thrombocytopenia: a case report with a 10-year follow-up. *Am J Ther*. 2013; 20(1536-3686 (Electronic)):219–222.
327. Rowbotham B, Brearley RL. High-dose intravenous IgG in adults with autoimmune thrombocytopenia. *Lancet*. 1983; 1(8321):410.
328. Ruiz J, Saavedra V, Torralba A. Use of eltrombopag in primary immune thrombocytopenia: Report of four cases. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012; 19(2):233.
329. Russo G. Immunoglobuline anti-D endovena: una nuova opzione per la porpora trombocitopenica idiopatica. *Hematology Meeting Reports (formerly Haematologica Reports)*. 2007; 1(6):105–109.
330. Sailler T, Lechner K, Panzer S, i in. The course of severe autoimmune thrombocytopenia in patients not undergoing splenectomy. *Haematologica*. 2006; 91(8):1041–1045.
331. Sailler L. Rituximab off label use for difficult-to-treat auto-immune diseases: reappraisal of benefits and risks. *Clinical Reviews in Allergy & Immunology*. 2008; 34(1):103–110.
332. Salama A, Rieke M, Kiesewetter H, i in. Experiences with recombinant FVIIa in the emergency treatment of patients with autoimmune thrombocytopenia: a review of the literature. *Annals of Hematology*. 2009; 88(1):11–15.

333. Saleh MN, Gutheil J, Moore M, i in. A pilot study of the anti-CD20 monoclonal antibody rituximab in patients with refractory immune thrombocytopenia. *Seminars in Oncology*. 2000; 27(6 Suppl 12):99–103.
334. Sanal SM, Hanson MJ, Dees MS, i in. Rituximab induces high response rate and prolonged remission in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): A retrospective analysis. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2004; 104(11):3956.
335. Sandler SG. Treating immune thrombocytopenic purpura and preventing Rh alloimmunization using intravenous rho (D) immune globulin. *Transfusion Medicine Reviews*. 2001; 15(1):67–76.
336. Sandner F. Immune thrombocytopenia: Sustained remission with romiplostim. *Journal fur Pharmakologie und Therapie*. 2013; 22(1):17–18.
337. Santoro C, Biondo F, De Angelis G, i in. Rituximab in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):3979.
338. Satake M, Nishikawa J, Fukagawa Y, i in. The long-term efficacy of Helicobacter pylori eradication therapy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007; 22(12):2233–2237.
339. Satya Suresh A, Kulkarni G, Rao M, i in. Exploring the (G)old standard treatment in steroid refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in resource constraint countries. *Indian Journal of Hematology and Blood Transfusion*. 2009; 25(1):40–41.
340. Sayan O, Akyol Erikci A, Ozturk A. The Efficacy of Helicobacter pylori eradication in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura—the first study in Turkey. *Acta Haematologica*. 2006; 116(2):146–149.
341. Scaradavou A. Splenectomy-sparing, long-term maintenance with anti-D for chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: the New York Hospital experience. *Seminars in Hematology*. 2000; 37(1 Suppl 1):42–44.
342. Scheid C, Chemnitz J, Hallek M. Long term follow up of ITP patients after Rituximab. *Onkologie*. 2010; 33(suppl 6):123.
343. Scheinberg M, Hamerschlak N, Kutner JM, i in. Rituximab in refractory autoimmune diseases: Brazilian experience with 29 patients (2002-2004). *Clinical and Experimental Rheumatology*. 2006; 24(1):65–69.
344. Schipperus M, Fijnheer R. New therapeutic options for immune thrombocytopenia. *The Netherlands journal of medicine*. 2011; 69(11):480–485.
345. Schutz N, Arbelbide J, Skordo W, i in. Rituximab treatment for autoimmune hemolytic diseases. *Blood*. 2011; 118(21):
346. Schweizer C, Reu FJ, Ho AD, i in. Low rate of long-lasting remissions after successful treatment of immune thrombocytopenic purpura with rituximab. *Annals of Hematology*. 2007; 86(10):711–717.
347. Selleslag D, Janssens A, Wadenvik H, i in. Romiplostim for the treatment of adults with primary immune thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice-interim results from a large, european, observational study. *Blood*. 2012; 120(21):
348. Shaffer CW, Haq N, Bussel JB. Survey of the side effects of ITP therapies. *Blood*. 2012; 120(21):
349. Sharma P. Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy—an alternate approach in the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Indian Journal of Medical Sciences*. 1988; 42(10):247–253.
350. Shojaiefard A, Mousavi SA, Faghihi SH, i in. Prediction of response to splenectomy in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *World Journal of Surgery*. 2008; 32(3):488–493.
351. Shvidel L, Klepfish A, Berrebi A. Successful treatment with Rituximab for relapsing immune thrombocytopenic purpura (ITP) associated with low-grade non-Hodgkin's lymphoma. *American Journal of Hematology*. 2001; 67(3):213–214.
352. Siegmund-Schultze N. Romiplostim als Langzeittherapie. *Deutsches Arzteblatt*. 2009; 106(1-2):40.
353. Siegmund-Schultze N. Treatment of immune thrombocytopenia: Good response to romiplostim. *Deutsches Arzteblatt International*. 2013; 110(6):235+2.
354. Sikorska A, Konopka L, Maślanka K. The effect of platelet autoantibodies on the course of the disease and clinical response of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2008; 30(1):58–64.
355. Silverman GJ, Weisman S. Rituximab therapy and autoimmune disorders: prospects for anti-B cell therapy. *Arthritis and Rheumatism*. 2003; 48(6):1484–1492.
356. Simpson KN, Coughlin CM, Eron J, i in. Idiopathic thrombocytopenia purpura: Treatment patterns and an analysis of cost associated with intravenous immunoglobulin and anti-D therapy. *Seminars in Hematology*. 1998; 35(1 Suppl 1):58–64.
357. Singh J, Johnston J, Geirnaert M, i in. Efficacy of Rituximab for treatment of autoimmune cytopenias associated with lymphoproliferative disorders: the manitoba experience. *Haematologica*. 2010; 95(s2):689.
358. Singh J, Geirnaert M, Navaratnam S, i in. Efficacy of Rituximab for treatment of autoimmune cytopenias: the Manitoba experience. *Haematologica*. 2010; 95(s2):694.
359. Sivapathasingam V, Harvey MP, Wilson RB. Helicobacter pylori eradication: a novel therapeutic option in chronic immune thrombocytopenic purpura. *The Medical Journal of Australia*. 2008; 189(7):367–370.

360. Skirvin JA. Eltrombopag: A TPO receptor agonist for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura -- Formulary. *Formulary Journal*. 2008; 43:356–365.
361. Skopec B, Cernelc P, Zver S. Treatment of patients diagnosed with primary immune thrombocytopenia at the hematology department of the university medical centre Ljubljana. *Zdravniški Vestnik*. 2013; 81(SUPPL.2):II128–II132.
362. Smith WC. Effect of IgG anti-Rho(D) in adult patients with chronic autoimmune thrombocytopenia. *American Journal of Hematology*. 1987; 24(4):461, 463–464.
363. Smith NA, Boughton B. More on anti-D for the treatment of splenectomized patients with immune thrombocytopenic purpura. *Blood*. 1992; 79(7):1891.
364. Smith S, Batra M, Cha S, i in. Baseline characteristics of over 5,000 patients using Nplate(registered trademark) (romiplostim) in the Nplate(registered trademark) NEXUS (network of experts understanding and supporting Nplate(registered trademark)) program, the Nplate(registered trademark) REMS (risk evaluation and mitigation strategy) patient registry. *Value in Health*. 2012; 15(4):A109–A110.
365. Song M-K, Chung J-S, Shin H-J, i in. Outcome of immunosuppressive therapy with *Helicobacter pylori* eradication therapy in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of Korean Medical Science*. 2008; 23(3):445–451.
366. Stasi R, Rossi Z, Stipa E, i in. *Helicobacter pylori* eradication in the management of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *The American Journal of Medicine*. 2005; 118(4):414–419.
367. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E, i in. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2007; 110(8):2924–2930.
368. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, i in. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009; 113(6):1231–1240.
369. Stasi R, Evangelista ML, Amadori S. Novel thrombopoietic agents: a review of their use in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Drugs*. 2008; 68(7):901–912.
370. Stasi R, Sarpatwari A, Segal JB, i in. Effects of eradication of *Helicobacter pylori* infection in patients with immune thrombocytopenic purpura: a systematic review. *Blood*. 2009; 113(6):1231–1240.
371. Stasi R, Murali M, Michel M, i in. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *International journal of hematology*. 2012; 96(1):26–33.
372. Stasi R. Evaluation of Bleeding-Related Episodes in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP) Receiving Romiplostim or Medical Standard of Care. *51st ASH Annual Meeting and Exposition; Oral and Poster Abstracts Poster Session: Disorders of Platelet Number or Function Poster I*. 2009;
373. Stasi R. Thrombopoietin receptor agonists. *Pediatric Reports*. 2012; 4(Suppl.2):73–74.
374. Stemmelin GR, Shanley CM, Ceresetto JM, i in. Megadose methylprednisolone or IVIG for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1991; 338(8760):194.
375. Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, i in. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: present strategy, guidelines and new insights. *The Netherlands Journal of Medicine*. 2006; 64(10):356–363.
376. Stobbe H, Ihle R, Fleisher J. Empfehlungen zur Therapie der Idiopathischen thrombozytopenischen Purpura im Erwachsenenalter. *Deutsche Gesundheit-Wesen*. 1976; 31(44):2104–2106.
377. Stübgen J-P. Central nervous system inflammatory demyelination after rituximab therapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Journal of the Neurological Sciences*. 2010; 288(1-2):178–181.
378. Sugiyama H, Satoh M, Odawara M, i in. Treatment of severe thrombocytopenia with intravenous immunoglobulins and corticosteroids in a patient receiving continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephron*. 1997; 77(3):371–372.
379. Suvajdžić N, Stanković B, Artiko V, i in. *Helicobacter pylori* eradication can induce platelet recovery in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Platelets*. 2006; 17(4):227–230.
380. Suzuki T, Matsushima M, Masui A, i in. Effect of *Helicobacter pylori* eradication in patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura—a randomized controlled trial. *The American Journal of Gastroenterology*. 2005; 100(6):1265–1270.
381. Swords R, Power D, Fay M, i in. Interstitial pneumonitis following rituximab therapy for immune thrombocytopenic purpura (ITP). *American Journal of Hematology*. 2004; 77(1):103–104.
382. Szczepanik AB, Sikorska A, Slomkowski M, i in. The use of vinca alkaloids in preparation for splenectomy of corticosteroid refractory chronic immune thrombocytopenic purpura patients. *International Journal of Laboratory Hematology*. 2007; 29(5):347–351.
383. Tagariello G, Sartori R, Radossi P, i in. Romiplostim for the early management of severe immune thrombocytopenia unresponsive to conventional treatment. *Br J Haematol*. 2012; 157(1365-2141 (Electronic)):256–258.

384. Taillan B, Hastier P, Ferrari E, i in. [Idiopathic thrombocytopenic purpura in elderly subjects]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*. 1991; 20(34):1651–1654.
385. Tanaka E, Hayashi S, Fujimaki K, i in. Single Dose of Anti-CD20 Monoclonal Antibody (Rituximab) Treatment in Adults with Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2006; 108(11):1077.
386. Tanoue K, Hashizume M, Morita M, i in. Results of laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Surgery*. 1999; 177(3):222–226.
387. Tarantino M, Sunkara U, George J, i in. Evaluation of Bleeding and Thrombotic Events during Long-Term Use of Romiplostim in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2008; 112(11):3422.
388. Tavera S, Raviolo E, Condorelli D, i in. Thirty years of immunosuppressive treatment in idiopathic thrombocytopenic purpura: a case report. *Haematologica*. 2009; 94(s4):223.
389. Thachil J, Salter I, George JN. Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim. *Eur J Haematol*. 2013; (0902-4441 (Print)):
390. Thompson RL, Moore RA, Hess CE, i in. Idiopathic thrombocytopenic purpura. Long-term results of treatment and the prognostic significance of response to corticosteroids. *Archives of Internal Medicine*. 1972; 130(5):730–734.
391. Thude H, Gruhn B, Werner U, i in. Treatment of a patient with chronic immune thrombocytopenic purpura with rituximab and monitoring by flow cytometric analysis. *Acta Haematologica*. 2004; 111(4):221–224.
392. Tohda S, Ohkusa T. Resolution of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura after eradication of *Helicobacter pylori*. *American Journal of Hematology*. 2000; 65(4):329–330.
393. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, i in. Six Month Treatment of Low Dose Eltrombopag Is Efficacious in Japanese Patients with Refractory Chronic Immune Thrombocytopenic Purpura (ITP). *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2009; 114(22):1324.
394. Torii Y, Yagasaki H, Tanaka H, i in. Successful treatment with rituximab of refractory idiopathic thrombocytopenic purpura in a patient with Kabuki syndrome. *International Journal of Hematology*. 2009; 90(2):174–176.
395. Torres G. A more practical therapy for low platelets. *GMHC Treatment Issues: The Gay Men's Health Crisis Newsletter of Experimental AIDS Therapies*. 1996; 10(1):9–10.
396. Touraine JL. [Perspectives in the therapeutic use of human immunoglobulins]. *Presse Médicale (Paris, France: 1983)*. 1983; 12(41):2560–2562.
397. Tran H, Nourse JP, Lea R, i in. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsing or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study) and exploring rituximab response with the FcGammaR3A polymorphisms. *Blood*. 2011; 118(21):
398. Tsumoto C, Tominaga K, Okazaki H, i in. Long-term efficacy of *Helicobacter pylori* eradication in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: 7-year follow-up prospective study. *Annals of Hematology*. 2009; 88(8):789–793.
399. Tsutsumi Y, Kanamori H, Yamato H, i in. Randomized study of *Helicobacter pylori* eradication therapy and proton pump inhibitor monotherapy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annals of Hematology*. 2005; 84(12):807–811.
400. Valcarcel D, Moreno E, Portos J, i in. Potential applications of romiplostim in the daily practice. *Haematologica*. 2010; 95(s2):746–747.
401. Vezon G, Reiffers J, Serroni-Vivien JF, i in. [Efficacy of the injection of corticoids combined with plasma exchange in the treatment of patients with autoimmune thrombopenic purpura]. *Annales De Médecine Interne*. 1986; 137 Suppl:27–30.
402. Virgolini L, Marzocchi V. Rituximab in autoimmune diseases. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomédecine & Pharmacothérapie*. 2004; 58(5):299–309.
403. Von dem Borne AE, Vos JJ, Pegels JG, i in. High dose intravenous methylprednisolone or high dose intravenous gammaglobulin for autoimmune thrombocytopenia. *British Medical Journal (Clinical Research Ed.)*. 1988; 296(6617):249–250.
404. Wang T, Xu M, Ji L, i in. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *European Journal of Haematology*. 2005; 75(5):424–429.
405. Wang J, Wiley JM, Luddy R, i in. Chronic immune thrombocytopenic purpura in children: assessment of rituximab treatment. *The Journal of Pediatrics*. 2005; 146(2):217–221.
406. Wang W, Yu Q-H, Zhang H-Y, i in. [Rituximab treatment for adults with steroid-resistant idiopathic thrombocytopenic purpura]. *Zhonghua Nei Ke Za Zhi [Chinese Journal of Internal Medicine*. 2008; 47(3):225–227.

407. Warrier IA, Lusher JM. Intravenous gammaglobulin (Gaminume) for treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP): a two-year follow-up. *American Journal of Hematology*. 1986; 23(4):323–328.
408. Weir AB, Poon MC, McGowan EI. Plasma exchange for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Lancet*. 1978; 2(8091):689.
409. Welch J, James Wedner H. Report of eight patients with immunodeficiency after receiving rituximab therapy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*. 2013; 131(2):AB70.
410. Welslau M, Reiser M, Illmer T, i in. Romiplostim for the treatment of adults with primary Immune Thrombocytopenia (ITP) in routine clinical practice in Germany-Interim results from an observational study (PLATEAU). *Onkologie*. 2012; 35:223.
411. Williams DD, Peng B, Bailey CK, i in. Effects of food and antacids on the pharmacokinetics of eltrombopag in healthy adult subjects: two single-dose, open-label, randomized-sequence, crossover studies. *Clinical Therapeutics*. 2009; 31(4):764–776.
412. Willis F, Marsh JC, Bevan DH, i in. The effect of treatment with Campath-1H in patients with autoimmune cytopenias. *British Journal of Haematology*. 2001; 114(4):891–898.
413. Wolf HH, Davies SV, Borte M, i in. Efficacy, tolerability, safety and pharmacokinetics of a nanofiltered intravenous immunoglobulin: studies in patients with immune thrombocytopenic purpura and primary immunodeficiencies. *Vox Sanguinis*. 2003; 84(1):45–53.
414. Wong RSM, Bakshi K, Brainsky A. Baseline laboratory parameters potentially associated with thrombophilia in patients with chronic ITP. *Blood*. 2012; 120(21):
415. Woolfrey S, Dewar MS. Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura using a dose of immunoglobulin based on lean body mass. *The Annals of Pharmacotherapy*. 1993; 27(4):510.
416. Yeste Gomez I, Gimenez Manzorro A, Marquinez Alonso I, i in. Use and effectiveness of eltrombopag in a tertiary hospital. *European Journal of Hospital Pharmacy: Science and Practice*. 2012; 19(2):240–241.
417. Yilmaz KB. Evaluation of treatment results of patients treated with splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Marmara Medical Journal*. 2009; 22(1):8–11.
418. Yoshida K, Wakui H, Mamiya S, i in. Bolus methylprednisolone therapy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Japanese Journal of Medicine*. 1987; 26(2):172–175.
419. Zaja F, Vianelli N, Sperotto A, i in. B-cell compartment as the selective target for the treatment of immune thrombocytopenias. *Haematologica*. 2003; 88(5):538–546.
420. Zaja FF, Vianelli NN, Battista MM, i in. Earlier administration of rituximab allows higher rate of long-lasting response in adult patients with autoimmune thrombocytopenia. *ASH Annual Meeting Abstracts*. 2005; 106(11):3991.
421. Zaja F, Battista M, Defina M, i in. Low dose rituximab as salvage therapy in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2009; 94(s4):27.
422. Zaja F, Vianelli N, Volpetti S, i in. Low-dose rituximab in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*. 2010; 85(4):329–334.
423. Zaja F, Volpetti S, Chiozzotto M, i in. Long-term follow-up analysis after rituximab salvage therapy in adult patients with immune thrombocytopenia. *Am J Hematol*. 2012; 87(1096-8652 (Electronic)):886–889.
424. Zalzaleh. Rituximab in the treatment of adults with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) and autoimmune hemolytic anemia. *Blood*. 2004; 104(Abstract 3930):
425. Zaya F. Rituximab for the treatment of autoimmune disease. *Blood*. 2001; 98(Abstract #3770):41b.
426. Zhang Y, Kolesar JM. Eltrombopag: an oral thrombopoietin receptor agonist for the treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura. *Clinical therapeutics*. 2011; 33(11):1560–1576.
427. Zhou Z, Yang L, Chen Z, i in. Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. *European journal of haematology*. 2007; 78(6):518–523.
428. Zhou Z, Yang R. Rituximab treatment for chronic refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. *Critical Reviews in Oncology/Hematology*. 2008; 65(1):21–31.
429. Zimmer J, Hentges F, Andrès E. Eltrombopag in thrombocytopenia. *The New England Journal of Medicine*. 2008; 358(10):1072; author reply 1072–1073.
430. Zoghalmi-Rintelen C, Weltermann A, Bittermann C, i in. Efficacy and safety of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Annals of Hematology*. 2003; 82(5):290–294.
431. Zwaginga. Interim analysis on a Dutch HOVON multicenter randomized open label phase II trial on 3 rituximab dosing schemes in chronic ITP patients. *Blood*. 2010; (Abstract 2514):
432. Van Zyl-Smit R, Jacobs P. The use of vincristine in refractory auto-immune thrombocytopenic purpura. *South African Medical Journal = Suid-Afrikaanse Tydskrif Vir Geneeskunde*. 1974; 48(48):2039–2041.

13. SPIS TABEL

Tabela 1.	Wyniki wyszukiwania w bazie MEDLINE (przez Pubmed).....	8
Tabela 2.	Wyniki wyszukiwania w bazie Embase.....	8
Tabela 3.	Wyniki wyszukiwania w bazie Cochrane Library	9
Tabela 4.	Wyniki wyszukiwania w pozostałych bazach informacji medycznych.....	10
Tabela 5.	Podsumowanie charakterystyki badań nRCT włączonych do analizy dla rytuksymabu	23
Tabela 6.	Ocena wiarygodności badań randomizowanych dotyczących eltrombopagu i romiplostymu.....	24
Tabela 7.	Ocena wiarygodności badań nierandomizowanych dotyczących eltrombopagu, romiplostymu i rytuksymabu.....	25
Tabela 8.	Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania Bussel 2007 z podziałem na dawki.....	26
Tabela 9.	Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania RAISE; analiza ITT (populacja ogólna).....	26
Tabela 10.	Dodatkowe dane dotyczące odpowiedzi na leczenie z badania RAISE; analiza ITT (populacja po splenektomii).....	26
Tabela 11.	Dodatkowe dane dotyczące ryzyka krwawień w trakcie terapii z badania Bussel 2007 z podziałem na dawki.....	27
Tabela 12.	Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w chwili zakończenia terapii (RCT, populacja ogólna).....	27
Tabela 13.	Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w chwili zakończenia terapii (nRCT, populacja ogólna).....	28
Tabela 14.	Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w okresie do 30 dni po zakończeniu leczenia (RCT; populacja ogólna).....	28
Tabela 15.	Wyniki analizy klinicznej dla eltrombopagu w odniesieniu do ryzyka krwawień w okresie do 30 dni po zakończeniu leczenia (nRCT; populacja ogólna).....	29
Tabela 16.	Dodatkowe dane dotyczące ryzyka zgonu z badania Bussel 2007 z podziałem na dawki.....	29
Tabela 17.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	30
Tabela 18.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj zdarzenia (RCT; populacja ogólna).....	36
Tabela 19.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	38
Tabela 20.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych ≥ 3 . stopnia z podziałem na rodzaj AEs, występujących u ≥ 2 pacjentów (populacja ogólna).....	39
Tabela 21.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna).....	40
Tabela 22.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem stopnia nasilenia (populacja ogólna).....	40
Tabela 23.	Szczegółowa analiza bezpieczeństwa dla eltrombopagu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych o stopniu nasilenia 3–4. wg CTCAE z podziałem na rodzaj AEs (populacja po splenektomii).....	41
Tabela 24.	Szczegółowe wyniki analizy bezpieczeństwa dla romiplostymu w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych z podziałem na rodzaj AEs (populacja ogólna)	42
Tabela 25.	Wyniki dodatkowe do badania EXTEND na podstawie doniesienia Bussel 2013 (nRCT; populacja ogólna).....	43
Tabela 26.	Porównanie pośrednie (metodą Buchera) eltrombopagu z romiplostymem – pacjenci po splenektomii.....	60
Tabela 27.	Formularz do oceny badań RCT	61
Tabela 28.	Formularz do oceny badań nRCT	61
Tabela 29.	Formularz ekstrakcji danych dotyczących charakterystyki badań klinicznych.....	62

Tabela 30. Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych dychotomicznych.....	62
Tabela 31. Formularz ekstrakcji wyników dotyczących skuteczności z badań RCT dla punktów końcowych ciągłych	63
Tabela 32. Wykaz badań wykluczonych z analizy klinicznej wraz z przyczynami wykluczenia.....	64