

罗普司亭临床合理应用专家共识(2024年版)

中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会 中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会

通信作者:马军,哈尔滨血液病肿瘤研究所,哈尔滨 150010,Email:majun0322@126.com

【摘要】 罗普司亭是全球首个获批用于治疗既往对皮质类固醇、免疫球蛋白和脾切除术反应不佳的原发性免疫性血小板减少症(ITP),免疫抑制治疗效果不佳的再生障碍性贫血(AA)以及急性放射综合征(ARS)造血综合征的新一代拟肽类、长效血小板生成素受体激动剂,且在多项临床研究中显示出对于肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)有较好的疗效及安全性。作为我国首个罗普司亭生物类似药,罗普司亭N01在成年人慢性ITP临床试验中亦显示出良好的疗效,为我国成年慢性ITP患者提供了新的治疗手段。为进一步指导临床合理、有效、安全应用罗普司亭,中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会和白血病专家委员会组织相关专家结合临床研究数据、国内外权威指南和临床实践,制定了罗普司亭临床合理应用专家共识,以供临床参考。

【关键词】 血小板生成素; 罗普司亭; 血小板减少症

Expert consensus on the clinical application of romiplostim (2024 version)

Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO), Leukemia Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO)

Corresponding author: Ma Jun, Harbin Institute of Hematology and Oncology, Harbin 150010, Email: majun0322@126.com

【Abstract】 Romiplostim, a novel peptidomimetic, long-acting thrombopoietin receptor agonists, was the first globally approved for the treatment of primary immune thrombocytopenia (ITP) with an insufficient response to corticosteroids, immunoglobulins or splenectomy, aplastic anemia (AA) that has respond insufficiently to immunosuppressive therapy and hematopoietic syndrome of acute radiation syndrome (ARS). Several clinical studies have demonstrated that the romiplostim shows good therapeutic efficacy and safety in the treatment of cancer therapy induced thrombocytopenia (CTIT). As the first romiplostim biomimic in China, romiplostim N01 has also shown excellent efficacy in clinical trials of adult chronic ITP, providing a new treatment option for Chinese adult patients with chronic ITP. To further guide the rational, effective and safe application of romiplostim, Lymphoma Expert Committee of Chinese Society of Clinical Oncology (CSCO) and the Leukemia Expert Committee of CSCO organized experts to formulate this expert consensus on the clinical application of romiplostim for clinical reference by collecting and analyzing the published data from clinical studies, authoritative guidelines nationwide and abroad and routine practices.

【Key words】 Thrombopoietin; Romiplostim; Thrombocytopenia

罗普司亭(romiplostim)是全球首个上市的新一代拟肽类、长效血小板生成素受体激动剂(TPO-RA)^[1],其疗效和安全性已在不同原因所致血小板减少的治疗中得到证实^[2-7],并已在多个国家或地区获批用于

治疗原发免疫性血小板减少症(ITP)、急性放射综合征(ARS)及免疫抑制治疗(IST)反应不佳的再生障碍性贫血(AA)^[8-9]。2024年4月,我国研发的首个罗普司亭生物类似物——罗普司亭N01获得国家药品监

DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20240614-00090

收稿日期 2024-06-14 本文编辑 郎华 校对 郎华

引用本文:中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会,中国临床肿瘤学会(CSCO)白血病专家委员会.罗普司亭临床合理应用专家共识(2024年版)[J].白血病·淋巴瘤,2024,33(9):519-527. DOI:10.3760/cma.j.cn115356-20240614-00090.



扫码阅读电子版

监督管理局的上市批准^[10],其具有与罗普司亭原研药相似的质量、疗效和安全性,有望为我国患者带来更多的治疗选择,并减轻患者经济负担。鉴于目前国内尚无指导罗普司亭应用的规范性意见,中国临床肿瘤学会(CSCO)淋巴瘤专家委员会和白血病专家委员会组织权威专家,对罗普司亭的作用机制、临床研究数据等进行系统梳理,并基于循证医学证据和用药经验制订了本共识,以期临床用药提供指导。

1 罗普司亭的作用机制及药代动力学、药效动力学特点

罗普司亭是一种可结晶片段(Fc)-多肽融合蛋白^[11],可与内源性血小板生成素(TPO)竞争性结合TPO受体,激活下游信号通路,最终增加外周血液循环中的功能性血小板^[12-13]。此外,罗普司亭可降低抗血小板抗体水平^[14],并通过改善调节性T细胞功能、降低炎症细胞因子水平而发挥免疫调节作用^[15-16]。

罗普司亭的药代动力学特征呈非线性和剂量依赖性,与靶点介导的药物处置相关^[11]。在成年ITP患者中,罗普司亭的血药浓度在给药后7~50 h(中位数为14 h)达峰值^[17],消除半衰期为1~34 d(中位数为3.5 d)^[11,17],连续给药6周末观察到药物蓄积^[17]。药效动力学研究结果显示,ITP患者接受2次皮下注射(0.2~10) μg/kg罗普司亭,血小板计数(Plt)随剂量的增加而升高^[1],而在相同罗普司亭剂量下,Plt的增加水平与基线Plt呈负相关^[11]。

2 罗普司亭的临床研究

2.1 罗普司亭在ITP中的临床研究

在成年慢性ITP患者中,罗普司亭相比安慰剂可显著增加和维持Plt^[2],相比标准治疗具有更高的血小板反应率和更低的治疗失败率^[18]。罗普司亭N01的血小板反应结果同样优于安慰剂^[19](表1)。在一项使用罗普司亭156周的临床试验中,87%的患者至少获得一次血小板反应,且患者在平均67%的治疗时间中维持血小板反应^[20];随后5年的更新分析中,95%的患者至少获得一次血小板反应,且在中位92%的访视时间中维持血小板反应,安全性和耐受性良好^[21]。

成年新诊断或持续性ITP患者应用罗普司亭也可获益,超过90%的患者获得血小板反应,部分患者在停用后达到无治疗缓解^[22](表1)。汇总分析显示,在既往一线治疗失败的ITP患者中,ITP持续时间≤1年和>1年组中达到无治疗缓解的患者比例分别为16%和6%;罗普司亭组中血小板反应维持时间≥75%研究时间的患者比例远高于安慰剂/标准治疗组^[23]。

儿童ITP患者接受罗普司亭治疗亦可长期维持血小板反应,其中部分患儿可达到无治疗缓解,且健康相关生命质量提高^[24-26](表1)。此外,汇总分析进一步表明,罗普司亭的耐受性良好,89%的患儿获得血小板反应,7%的患儿达到无治疗缓解^[27]。

2.2 罗普司亭在AA中的临床研究

罗普司亭单药或联合IST可有效提升初治和IST难治AA患者的Plt,持续维持血小板反应,并诱导血液三系反应(表1)。罗普司亭促进AA患者血液三系反应的确切机制尚不清楚。研究发现TPO受体表达于各系造血干细胞和祖细胞,罗普司亭发挥恢复造血功能的作用可能与刺激造血干细胞和祖细胞相关^[4,28]。此外,在艾曲泊帕治疗无效的难治性AA患者中,罗普司亭的有效性和安全性也得到多项真实世界研究的初步验证,这些患者在转换为罗普司亭治疗后,获得血液学反应的患者比例≥70%^[29-30]。

2.3 罗普司亭在肿瘤治疗所致血小板减少症(CTIT)中的临床研究

罗普司亭可有效纠正实体肿瘤及血液肿瘤患者化疗后的Plt下降,减少血小板输注,使患者恢复化疗,并降低因发生CTIT而延迟化疗或降低化疗药物剂量的风险(表1)。此外,罗普司亭N01用于预防和治疗CTIT的注册Ⅲ期临床研究(NCT05554913和NCT05851027)正在进行中。

2.4 罗普司亭在其他疾病中的临床研究

血小板减少是造血干细胞移植(HSCT)后的常见并发症,可导致患者出血风险增加和预后不良^[7]。骨髓增生异常综合征(MDS)常伴血小板减少,其与患者生存期缩短和进展为急性髓系白血病的风险增加相关^[5]。目前已有多项探索性临床试验初步证实,罗普司亭能促进HSCT后血小板减少患者的血小板恢复,减少移植后血小板输注量,且耐受性良好(表1)。罗普司亭单药或联合标准治疗能改善低中危MDS伴血小板减少患者的Plt,并降低出血风险、减少血小板输注(表1)。罗普司亭在其他原因所致血小板减少症患者中的有效性在真实世界研究中也得到初步证实(表1)。研究表明,围术期血小板减少症患者在术前预防性应用罗普司亭可有效增加Plt,且耐受性良好,有助于手术安全、按期进行^[6,31]。针对继发于丙型肝炎病毒感染慢性丙型肝炎、肝硬化伴血小板减少症且对标准治疗无反应者,罗普司亭可使Plt升高至符合手术条件的水平^[32]。此外,对于遗传性血小板减少症,罗普司亭可改善湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征患者的血小板减少和出血倾向^[33]。

表1 罗普司亭用于不同原因所致血小板减少患者的临床研究数据

研究人群	研究类型	干预方案(患者数)	研究结果
成年人ITP ^a	Ⅲ期,为期24周 ^[2]	罗普司亭(83例)对比安慰剂(42例)	持久血小板反应的患者比例:61%比5%, $P < 0.0001$ (未接受脾切除);38%比0, $P = 0.0013$ (已接受脾切除) 总体血小板反应的患者比例:88%比14%, $P < 0.0001$ (未接受脾切除);79%比0, $P < 0.0001$ (已接受脾切除) $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 的平均时间:15.2周比1.3周, $P < 0.0001$ (未接受脾切除);12.3周比0.2周, $P < 0.0001$ (已接受脾切除) 减少或停止基线伴随ITP药物治疗的患者比例:87%比38%
	Ⅲ期,为期52周 ^[18]	罗普司亭(157例)对比标准治疗(77例)	血小板反应的患者比例:71%~92%比26%~51% 接受脾切除术的患者比例:9%比36%, $P < 0.001$ 治疗失败发生率:11%比30%, $P < 0.001$
	Ⅲ期,为期24周 ^[19]	罗普司亭N01(144例)对比安慰剂(72例)	持久血小板反应的患者比例:61.8%比0, $P < 0.0001$ $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 的平均时间:15.9周比1.9周 接受急救药物的患者比例:15.3%比44.4%, $P < 0.0001$ 首次达到血小板反应的中位时间:3.29周比18.86周, $P < 0.0001$
	Ⅱ期,为期12个月 ^[22]	罗普司亭(75例)	获得血小板反应的患者数:70例(93%) 血小板反应的中位累积时间:11个月 首次获得血小板反应的中位时间:2.1周(95% CI:1.1~3.0周) 停用罗普司亭后达到无治疗缓解的患者数:24例(32%)
儿童ITP	Ⅲ期,为期24周;随后进入扩展阶段(中位治疗持续时间2.6年) ^[24-25]	随机阶段:罗普司亭(42例)对比安慰剂(20例) 扩展阶段:罗普司亭(37例)	持久血小板反应的患儿比例:52%比10%, $P = 0.002$ 不同年龄段亚组中获得持久血小板反应的患儿比例:38%比25%(1~6岁)、56%比11%(6~12岁)和56%比0(12~18岁) 总体血小板反应的患儿比例:71%比20%, $P = 0.0002$ $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 的中位时间:12周比1周, $P = 0.0004$ 扩展阶段:获得血小板反应的患儿比例为94%;维持血小板反应的中位时间比例超过3/4的患儿比例为72%;达到无治疗缓解的患儿15例;维持无治疗缓解的中位时间为1年
	Ⅲ _b 期,中位治疗时间3年 ^[26]	罗普司亭(203例)	获得血小板反应的患儿比例:88.2% 维持血小板反应的中位时间比例:50%(治疗开始6个月内)、78.2%(3年治疗期间) 达到无治疗缓解的患儿数:11例(5.4%)
CIT	Ⅱ期,分为随机阶段和单臂阶段,随后进入扩展阶段(≥ 1 年) ^[3,35]	随机阶段:罗普司亭(15例)对比安慰剂(8例) 单臂阶段:罗普司亭(37例) 扩展阶段:罗普司亭(21例)	随机阶段治疗开始3周内达到 $Plt \geq 100 \times 10^9 / L$ 的患者比例:93%比12.5%, $P < 0.001$ 随机阶段和单臂阶段:治疗2周时平均 Plt 为 $141 \times 10^9 / L$;治疗开始3周内 $Plt \geq 100 \times 10^9 / L$ 并恢复化疗的患者比例为85%(44例) 扩展阶段:未发生导致延迟化疗时间或降低化疗药物剂量的患者数为14例;因CIT延迟化疗时间而通过增加罗普司亭剂量得以控制的患者数为4例
	多中心、回顾性队列研究 ^[56]	罗普司亭(173例)	达到血小板反应的患者比例:71%(实体瘤)、10%(血液肿瘤) 避免化疗药物剂量减少/化疗时间延迟的患者比例:79% 避免血小板输注的患者比例:89%
	回顾性研究 ^[57]	罗普司亭(22例)	获得血小板反应的患者比例:94% 恢复细胞毒性化疗方案(≥ 2 个化疗周期)的患者比例:100% 因血小板减少需延迟化疗的患者比例:94%比36%, $P = 0.0002$ 因血小板减少需至少降低1次化疗药物剂量的患者比例:78%比18%, $P = 0.0002$
AA	Ⅱ期、开放标签、单臂、剂量递增、扩展 ^{b [28]}	罗普司亭(35例)	中位治疗持续时间:53周 获得血小板反应的患者比例:剂量探索阶段为30%(6 $\mu g / kg$ 组3例、10 $\mu g / kg$ 组7例);扩展研究阶段为55%(第46周至第53周)、30%(第2年和第3年)

注:ITP为原发性免疫性血小板减少症;Plt为血小板计数;CIT为化疗所致血小板减少症;AA为再生障碍性贫血;HSCT为造血干细胞移植;MDS为骨髓增生异常综合征;CsA为环孢素A;ATG为抗胸腺细胞球蛋白;^a既往至少接受一种ITP药物治疗;^b既往接受免疫抑制治疗反应不佳;^c既往未接受免疫抑制治疗且输血依赖;^d接受脐血移植的患者;^e与未接受罗普司亭治疗的回顾性数据比较

续表1 罗普司亭用于不同原因所致血小板减少患者的临床研究数据

研究人群	研究类型	干预方案(患者数)	研究结果
AA	II ~ III期、开放标签、单臂、扩展 ^{b[4,58]}	罗普司亭(31例)	达到血液学反应的患者比例:治疗第27周时为84%(95% CI: 66% ~ 95%);治疗第53周时为81%(95% CI: 62% ~ 93%);扩展研究阶段:77.8% 达到血液三系反应的患者比例:治疗第53周时为39%(95% CI: 22% ~ 58%)
	II ~ III期、单臂、开放标签 ^{c[59]}	罗普司亭联合 CsA 和 ATG(17例)	治疗第27周时达到血液学反应的患者比例:76.5% 达到首次血液学反应的中位时间:93 d(63 ~ 181 d)
HSCT后血小板减少	II ~ III期、开放标签、单臂 ^{c[60]}	罗普司亭联合 CsA (24例)	治疗第27周获得血液学反应的患者比例:41.7% 达到首次血液学反应的中位时间:92 d(31 ~ 133 d)
	II期、单臂,为期最多6周 ^[61]	罗普司亭(59例)	Plt平均升高值 ^e :治疗第21天为 $40 \times 10^9 / L$ (95% CI: $14 \times 10^9 / L \sim 67 \times 10^9 / L$), $P = 0.003$;治疗第30天为 $118 \times 10^9 / L$ (95% CI: $84 \times 10^9 / L \sim 152 \times 10^9 / L$), $P < 0.001$
	I ~ II期、单臂,为期12周 ^[7]	罗普司亭(19例)	获得血小板反应的中位时间:45 d 获得持续血小板反应的患者数:16例
MDS	I期、单臂,为期6周 ^{d[62]}	罗普司亭(20例)	达到 $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 的患者比例:90%比75%(匹配历史对照组) 达到 $Plt \geq 50 \times 10^9 / L$ 的中位时间:移植后48 d比移植后52 d(匹配历史对照组)
	II期,为期20周 ^[63]	罗普司亭(15例)对比安慰剂(14例)	达到MDS治疗反应的患者比例:33%(95% CI: 12% ~ 62%)比21%(95% CI: 5% ~ 51%) 出血事件的发生率:27%比43% 接受血小板输注的患者比例:47%比57%
	II期,为期20周 ^[64]	罗普司亭(27例)+阿扎胞苷对比安慰剂+阿扎胞苷(12例)	有临床意义的小血小板减少事件发生率:62%(500 μg)比71%(750 μg)比85%(安慰剂) 接受血小板输注的患者比例:46%(500 μg)比36%(750 μg)比69%(安慰剂) 750 μg 罗普司亭相较于安慰剂可有效提高第3个治疗周期第1天的Plt: $P = 0.0373$
	II期,为期20周 ^[65]	罗普司亭(27例)+来那度胺对比安慰剂+来那度胺(12例)	有临床意义的小血小板减少事件发生率:29%(500 μg)比62%(750 μg)比67%(安慰剂) 因血小板减少而调整来那度胺剂量的患者比例:36%(500 μg)比15%(750 μg)比50%(安慰剂)
择期手术的血小板减少症患者	II期,为期58周,随后进入5年随访期 ^[5,66]	罗普司亭(160例)对比安慰剂(80例)	出血事件的发生率: $RR = 0.92$ (95% CI: 0.86 ~ 0.99), $P = 0.026$ 减少血小板输注: $RR = 0.77$ (95% CI: 0.66 ~ 0.88), $P < 0.001$ 提高血小板反应率: $OR = 15.6$ (95% CI: 4.7 ~ 51.8), $P < 0.001$ 5年随访期急性髓系白血病的发生率:12%比11%; $HR = 1.06$ (95% CI: 0.48 ~ 2.33), $P = 0.88$ 死亡率:56%比54%; $HR = 1.03$ (95% CI: 0.72 ~ 1.47), $P = 0.89$
	回顾性研究 ^[6]	罗普司亭(48例)	获得血小板反应的患者比例:94% 手术按计划进行的患者比例:96%
计划手术的血小板减少症患者	回顾性研究 ^[31]	罗普司亭(18例)	治疗前后中位Plt变化: $47 \times 10^9 / L$ ($11 \times 10^9 / L \sim 120 \times 10^9 / L$)比 $144 \times 10^9 / L$ ($28 \times 10^9 / L \sim 370 \times 10^9 / L$)
继发于丙型肝炎病毒感染的慢性丙型肝炎、肝硬化伴血小板减少症且对标准治疗无反应的患者	单臂、开放标签 ^[32]	罗普司亭(35例)	达到 $Plt \geq 70 \times 10^9 / L$ 的患者比例:33 / 35 平均Plt峰值和达峰时间: $99 \times 10^9 / L$ ($73 \times 10^9 / L \sim 240 \times 10^9 / L$), 21 d
	等待HSCT或因各种原因放弃移植的湿疹-血小板减少伴免疫缺陷综合征儿童患者	回顾性研究 ^[33]	罗普司亭(67例)

注:ITP为原发性免疫性血小板减少症;Plt为血小板计数;CIT为化疗所致血小板减少症;AA为再生障碍性贫血;HSCT为造血干细胞移植;MDS为骨髓增生异常综合征;CsA为环孢素A;ATG为抗胸腺细胞球蛋白;^a既往至少接受一种ITP药物治疗;^b既往接受免疫抑制治疗反应不佳;^c既往未接受免疫抑制治疗且输血依赖;^d接受脐血移植的患者;^e与未接受罗普司亭治疗的回顾性数据比较

3 罗普司亭的临床应用推荐

3.1 罗普司亭适应证(中国)

适用于对其他治疗(如皮质类固醇、免疫球蛋白)反应不佳的成年(≥ 18 岁)慢性ITP患者;仅用于因血小板减少和临床条件导致出血风险增加的ITP患者,不应以将Plt恢复至正常水平作为治疗目的^[9]。

3.2 罗普司亭治疗ITP患者的用法用量及剂量调整

推荐起始剂量为 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$,每周皮下给药1次。出血风险较高者可从 $3 \mu\text{g}/\text{kg}$ 起始。最大给药剂量为 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每周1次。罗普司亭应采用能使Plt达到并维持 $\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 的最低剂量。具体剂量调整方案见表2^[9]。

表2 罗普司亭治疗原发免疫性血小板减少症患者的剂量调整方法

血小板计数	剂量调整方法
$< 50 \times 10^9/\text{L}$	增量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$
$\geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 且 $\leq 200 \times 10^9/\text{L}$	维持能降低出血风险所需的最低治疗剂量
$> 200 \times 10^9/\text{L}$ 且 $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$	减量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$;若减少至 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 后血小板计数 $\geq 200 \times 10^9/\text{L}$,应停药,当血小板计数 $< 50 \times 10^9/\text{L}$ 时重新开始 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 给药
$> 400 \times 10^9/\text{L}$	暂停使用该药;每周监测血小板计数直至 $< 200 \times 10^9/\text{L}$,以低于停药前给药剂量 $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ 的剂量重新给药

治疗过程中应每周监测1次Plt直至其稳定,即在不调整用量的情况下,应维持 $\text{Plt} \geq 50 \times 10^9/\text{L}$ 至少4周。Plt稳定后,也应每4周监测1次Plt。此外,以最大给药剂量($10 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每周1次)连续给药4周后,若Plt仍未升高至可避免临床严重出血风险的水平,应停用罗普司亭,并给予对症处理^[9]。

3.3 罗普司亭在成年及儿童ITP患者中的应用

罗普司亭可作为成年和儿童ITP患者二线治疗的首选药物^[34-36]。儿童ITP患者和持续性或新诊断ITP成年患者的起始剂量和剂量调整方案与慢性成年ITP患者相同^[17]。若患者Plt稳定在 $(50 \sim 100) \times 10^9/\text{L}$ 以上超过6~12个月可尝试减停TPO-RA^[37-39]。也可在2~3个月内通过周期性降低用药剂量至最低可用剂量进行逐步减停,并应综合考虑患者的出血史和创伤风险、有无使用抗凝药物或血小板抑制剂、既往3~6个月有无接受紧急治疗以及增加其他TPO-RA或罗普司亭剂量^[40-41]。减停过程中应至少每周监测1次Plt,停药后应持续监测Plt至少2周^[17]。

3.4 罗普司亭在AA患者中的应用

对IST反应不佳的AA患者可考虑使用罗普司亭,起始剂量为 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$,每周皮下给药1次,根据Plt和临床症状调整给药剂量(以 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 为单位增减剂量),最大给药剂量为 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 每周1次,具体可参照表3进行剂量调整^[42]。治疗过程中,调整罗普司亭剂量时应每周监测1次Plt,维持剂量时应每4周监测1次Plt^[42]。若血液三系改善持续 ≥ 8 周,应减少用药剂量;如血液三系改善在减量后维持4周,应进一步减少用药剂量;随后应考虑每4周减少一次剂量(若用药剂量 $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$,考虑停止给药)。若血液三系中的任何一系在药物减量后恶化,应考虑增加用药剂量(若已停止给药,应以与停药前相同的给药剂量重新给药);此外,若以剂量 $20 \mu\text{g}/\text{kg}$ 连续用药8周未观察到血液三系中的任何一系改善,应采取适当措施,如停止罗普司亭给药^[42]。

表3 罗普司亭治疗免疫抑制治疗反应不佳的再生障碍性贫血患者的剂量调整方法

Plt	剂量调整方法
连续4周末观察到Plt增加 ^a	增量 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$ (每4周增加1次,直至观察到Plt增加)
$\geq 200 \times 10^9/\text{L}$ 且 $\leq 400 \times 10^9/\text{L}$	减量 $5 \mu\text{g}/\text{kg}$
$> 400 \times 10^9/\text{L}$	暂停使用该药;若Plt降至 $< 200 \times 10^9/\text{L}$,原则上以低于停药前给药剂量的剂量重新给药;若停药前给药剂量 $\leq 5 \mu\text{g}/\text{kg}$ 且Plt降至 $50 \times 10^9/\text{L}$,以与停药前给药剂量相同的剂量重新给药

注:Plt为血小板计数;^aPlt增加指对于非输血依赖患者,Plt较基线升高 $\geq 20 \times 10^9/\text{L}$,或 $\text{Plt} \geq 10 \times 10^9/\text{L}$ 且相比基线升高 $\geq 100\%$

3.5 罗普司亭在ARS患者中的应用

罗普司亭已被美国食品药品监督管理局(FDA)批准用于ARS造血综合征治疗,以提高急性暴露于骨髓抑制剂量辐射的成年和儿童患者(包括足月新生儿)生存率^[17]。但此适应证获批仅基于ARS动物模型研究^[43]。推荐用药剂量为 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$,皮下给药1次。疑似或确认暴露于剂量 $> 2 \text{Gy}$ 的辐射后,无论是否能监测全血细胞计数,均应尽快给药^[17]。

3.6 罗普司亭在CTIT患者中的应用

目前罗普司亭在国内外均尚未获批CTIT适应证,但基于TPO-RA在CTIT治疗领域的研究证据,可考虑使用罗普司亭治疗CTIT,起始剂量为 $(2 \sim 4) \mu\text{g}/\text{kg}$,每周1次皮下给药,每周增加 $(1 \sim 2) \mu\text{g}/\text{kg}$,最大剂量为 $10 \mu\text{g}/\text{kg}$,直到Plt升至 $(100 \sim 150) \times$

$10^9/L^{[44]}$ 。治疗过程中建议每周调整1次剂量,具体调整方法如表4所示^[45]。

表4 罗普司亭治疗肿瘤治疗所致血小板减少症患者的每周剂量调整方法

血小板计数	剂量调整方法
$<50 \times 10^9/L$	增量 $2 \mu g/kg$
$\geq 50 \times 10^9/L$ 且 $< 99 \times 10^9/L$	增量 $1 \mu g/kg$
$\geq 100 \times 10^9/L$ 且 $\leq 200 \times 10^9/L$	维持当前治疗剂量
$> 200 \times 10^9/L$ 且 $\leq 400 \times 10^9/L$	减量 $1 \mu g/kg$
$> 400 \times 10^9/L$	减量 $(1 \sim 2) \mu g/kg$, 或者考虑暂停使用该药;若暂停使用该药后,血小板计数降至 $< (200 \sim 300) \times 10^9/L$, 以低于停药前给药剂量 $(1 \sim 2) \mu g/kg$ 的剂量重新给药

4 罗普司亭临床应用注意事项

4.1 罗普司亭的不良事件及处理

罗普司亭的安全性和耐受性良好,随着治疗时间的推移,发生血栓形成、骨髓纤维化等需要特别关注的不良反应比较罕见^[46]。常见不良反应为头痛(38%)、鼻咽炎(34%)、疲乏(32%)、意识模糊(31%)、上呼吸道感染(26%)、腹泻(25%)和鼻衄(25%),且大多数为轻中度^[47]。同时,在已接受脾切除的ITP患者中,不良事件发生风险并未增加^[48]。

Plt高于正常范围上限的患者理论上可能存在发生血栓形成、血栓栓塞性并发症风险。临床研究显示,罗普司亭组血栓性事件的发生率与对照组相似^[9],这些患者既往均存在心血管疾病或血栓形成危险因素^[49]。因此,若患者存在血栓形成危险因素[包括但不限于遗传性危险因素(如凝血因子V Leiden基因突变)或获得性危险因素(如抗凝血酶III缺乏症、抗磷脂综合征)、心血管疾病史、高龄、长期卧床、恶性肿瘤、避孕药和激素替代疗法、手术/创伤、肥胖及吸烟]^[9],为降低血栓性不良事件发生风险,应严格遵循罗普司亭的剂量调整方法。

TPO-RA可能增加骨髓中网硬蛋白纤维化的风险,目前尚不确定该风险是否与罗普司亭相关。罗普司亭相关临床研究的汇总数据显示,12例(1.8%)患者发现骨髓网硬蛋白增加,但仅有少部分患者进行了骨髓活组织检查^[46]。患者在停用罗普司亭后骨髓网硬蛋白通常会减少或消失^[50-51],且未发现骨髓网硬蛋白与不良临床后遗症、慢性特发性骨髓纤维化或继发性骨髓纤维化之间的相关性^[9]。在罗普司亭治疗前和治疗期间建议通过外周血涂片和全血细胞计数监

测细胞形态学异常。若罗普司亭治疗失效且外周血涂片存在异常,应停用罗普司亭并进行体格检查,同时考虑对网硬蛋白进行骨髓活组织检查^[9]。

在使用抗凝药物或抗血小板药物的情况下,若停用罗普司亭,可能增加出血风险。停药后应密切监测患者的Plt,以避免出血,对症处理包括停止抗凝和(或)抗血小板治疗、中和抗凝或血小板支持^[9]。此外,TPO-RA是否促进恶性克隆演变尚无定论。在应用罗普司亭治疗AA及低危MDS的临床研究中,未观察到发生恶性克隆演变或向急性髓系白血病转化/进展风险的增加^[4,52]。

4.2 罗普司亭在特殊人群中的应用

罗普司亭治疗儿童ITP患者(≥ 1 岁,既往治疗反应不佳至少6个月)的安全性和耐受性良好^[26],但尚未在1岁以下儿童患者中评估其安全性。罗普司亭在年龄 < 65 岁与 ≥ 65 岁患者间的总体安全性或有效性未见差异^[53],因此治疗年龄 ≥ 65 岁的老年患者时无需对罗普司亭进行剂量调整。有研究对186例接受罗普司亭治疗的妊娠期患者进行分析,未观察到任何对妊娠女性、胎儿和婴儿产生的安全性问题^[54],但罗普司亭在妊娠期患者中应用的安全性仍需更多大样本研究进一步验证。罗普司亭在重度肝损害或肾损害患者中的使用经验有限,这类人群应慎用罗普司亭^[9]。

5 结语

罗普司亭作为全球首款长效TPO-RA,目前已获批用于既往治疗(皮质类固醇、免疫球蛋白、脾切除治疗)反应不佳的ITP成人和儿童患者、IST疗效不佳的AA患者以及作为ARS造血综合症的应急药物。同时,罗普司亭在CTIT患者中亦展现出良好的应用前景,且耐受性良好。此外,国内研发的罗普司亭N01在成年慢性ITP患者中显示出良好的疗效,不良反应可控,为成年人慢性ITP的治疗提供了新选择。本共识全面总结和梳理了罗普司亭现有的临床研究数据,并就罗普司亭的合理应用给出了建议,以期为罗普司亭在我国的规范化临床应用提供参考。随着罗普司亭在我国的上市和临床研究数据的不断积累,临床医生用药经验将不断丰富,本共识也将适时做出更新。

利益冲突 所有作者声明无利益冲突

执笔者 赵东陆(哈尔滨血液病肿瘤研究所)

主审专家 王建祥(中国医学科学院血液病医院)、吴德沛(苏州大学附属第一医院)、胡豫(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、侯明(山东大学齐鲁医院)、赵维莅(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、张晓辉(北京大学人民医院)

顾问 沈志祥(上海交通大学医学院附属瑞金医院)、于金明(山东省肿瘤医院)、樊嘉(复旦大学附属中山医院)、徐瑞华(中山大学附属肿瘤医院)

专家组组长 马军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、朱军(北京大学肿瘤医院)、秦叔逵(解放军第八一医院)

专家组成员(按姓氏汉语拼音字母排序) 白鸥(吉林大学白求恩第一医院)、程颖(吉林省肿瘤医院)、范磊(江苏省人民医院)、付蓉(天津医科大学总医院)、贡铁军(哈尔滨血液病肿瘤研究所)、顾康生(安徽医科大学第一附属医院)、韩冰(北京协和医院)、韩悦(苏州大学附属第一医院)、何广胜(江苏省人民医院)、侯宇(山东大学齐鲁医院)、胡建达(福建医科大学附属协和医院)、黄慧强(中山大学附属肿瘤医院)、纪春岩(山东大学齐鲁医院)、江明(新疆医科大学附属第一医院)、金洁(浙江大学医学院附属第一医院)、李菲(南昌医科大学附属第一医院)、李振宇(徐州医科大学附属医院)、梁后杰(陆军军医大学第一附属医院)、梁军(北京大学国际医院)、刘代红(解放军总医院第五医学中心)、刘澎(复旦大学附属中山医院)、刘启发(南方医科大学南方医院)、马健力(哈尔滨医科大学附属肿瘤医院)、梅恒(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、牛挺(四川大学华西医院)、潘宏铭(浙江大学附属邵逸夫医院)、潘跃银(安徽省肿瘤医院)、彭军(山东大学齐鲁医院)、宋玉琴(北京大学肿瘤医院)、王杰军(上海长征医院)、王琳(山东大学齐鲁医院)、王晓稼(浙江省肿瘤医院)、王哲海(山东省肿瘤医院)、吴令英(中国医学科学院肿瘤医院)、吴润晖(北京儿童医院)、吴耀辉(华中科技大学同济医学院附属协和医院)、姚煜(西安交通大学附属第一医院)、殷咏梅(南京医科大学第一附属医院)、袁响林(华中科技大学同济医学院附属同济医院)、张敬东(辽宁省肿瘤医院)、张磊(中国医学科学院血液病医院)、张力(中山大学附属肿瘤医院)、张连生(兰州大学第二医院)、张清媛(哈尔滨医科大学附属第三医院)、张曦(陆军军医大学第二附属医院)、张小田(北京大学肿瘤医院)、赵洪国(青岛大学医学院附属医院)、周彩存(上海市东方医院)、周虎(河南省肿瘤医院)、周泽平(昆明医科大学附属第二医院)、朱铁楠(北京协和医院)、竺晓凡(中国医学科学院血液病医院)

参 考 文 献

[1] Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP[J]. *N Engl J Med*, 2006, 355 (16): 1672-1681. DOI: 10.1056/NEJMoa054626.

[2] Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial[J]. *Lancet*, 2008, 371 (9610): 395-403. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)60203-2.

[3] Soff GA, Miao Y, Bendheim G, et al. Romiplostim treatment of chemotherapy - induced thrombocytopenia[J]. *J Clin Oncol*, 2019, 37(31): 2892-2898. DOI: 10.1200/jco.18.01931.

[4] Jang JH, Tomiyama Y, Miyazaki K, et al. Efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anaemia: a phase II/III , multicentre, open-label study[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(1): 190-199. DOI: 10.1111/bjh.17190.

[5] Giagounidis A, Mufti GJ, Fenaux P, et al. Results of a randomized, double-blind study of romiplostim versus placebo in patients with low/intermediate - 1 - risk myelodysplastic syndrome and thrombocytopenia[J]. *Cancer*, 2014, 120(12): 1838-1846. DOI: 10.1002/cncr.28663.

[6] Al-Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, et al. Romiplostim for

the management of perioperative thrombocytopenia[J]. *Br J Haematol*, 2018, 182(1): 106-113. DOI: 10.1111/bjh.15280.

[7] Peffault de Latour R, Chevret S, Ruggeri AL, et al. Romiplostim in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation: results of a phase 1/2 multicenter trial[J]. *Blood*, 2020, 135(3): 227 - 229. DOI: 10.1182/blood.2019000358.

[8] Bussel JB, Soff G, Balduzzi A, et al. A review of romiplostim mechanism of action and clinical applicability[J]. *Drug Des Devel Ther*, 2021, 15: 2243-2268. DOI:10.2147/DDDT.S299591.

[9] 中国国家药品监督管理局. 注射用罗普司亭说明书[Z].

[10] 中国国家药品监督管理局. 注射用罗普司亭 N01 说明书[Z].

[11] Yang BB, Doshi S, Arkam K, et al. Development of romiplostim for treatment of primary immune thrombocytopenia from a pharmacokinetic and pharmacodynamic perspective[J]. *Clin Pharmacokinet*, 2016, 55(9): 1045-1058. DOI: 10.1007/s40262-016-0382-7.

[12] Broudy VC, Lin NL. AMG531 stimulates megakaryopoiesis in vitro by binding to Mpl[J]. *Cytokine*, 2004, 25(2): 52-60. DOI: 10.1016/j.cyto.2003.05.001.

[13] Deutsch VR, Tomer A. Advances in megakaryocytopoiesis and thrombopoiesis: from bench to bedside[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(6): 778-793. DOI: 10.1111/bjh.12328.

[14] Kapur R, Aslam R, Speck ER, et al. Thrombopoietin receptor agonist (TPO-RA) treatment raises platelet counts and reduces anti - platelet antibody levels in mice with immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Platelets*, 2020, 31(3): 399 - 402. DOI: 10.1080/09537104.2019.1624709.

[15] Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. Improved regulatory T - cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents[J]. *Blood*, 2010, 116(22): 4639-4645. DOI: 10.1182/blood-2010-04-281717.

[16] Schifferli A, Rüfer A, Rovo A, et al. Immunomodulation with romiplostim as a second - line strategy in primary immune thrombocytopenia: the iROM study[J]. *Br J Haematol*, 2023, 203 (1): 119-130. DOI: 10.1111/bjh.19074.

[17] US. Food and Drug Administration. Prescribing information for NPLATE (romiplostim) [EB/OL]. (2022 - 02 - 10) [2024 - 01 - 08]. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2022/125268s172lbl.pdf.

[18] Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia[J]. *N Engl J Med*, 2010, 363(20): 1889 - 1899. DOI: 10.1056/NEJMoa1002625.

[19] Zhou H, Han S, Jin J, et al. Efficacy and safety of QL0911 in adult patients with chronic primary immune thrombocytopenia: a multicenter, randomized, double - blind, placebo - controlled, phase III trial[J]. *J Transl Int Med*, 2023, 11(4):423-432. DOI: 10.2478/jtim-2023-0106.

[20] Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP[J]. *Blood*, 2009, 113(10): 2161-2171. DOI: 10.1182/blood-2008-04-150078.

- [21] Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy[J]. *Br J Haematol*, 2013, 161(3): 411-423. DOI: 10.1111/bjh.12260.
- [22] Newland A, Godeau B, Priego V, et al. Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study[J]. *Br J Haematol*, 2016, 172(2): 262-273. DOI: 10.1111/bjh.13827.
- [23] Kuter DJ, Newland A, Chong BH, et al. Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies[J]. *Br J Haematol*, 2019, 185(3): 503-513. DOI: 10.1111/bjh.15803.
- [24] Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study[J]. *Lancet*, 2016, 388(10039): 45 - 54. DOI: 10.1016/S0140 - 6736(16) 00279-8.
- [25] Tarantino MD, Bussel JB, Blanchette VS, et al. Long - term treatment with romiplostim and treatment - free platelet responses in children with chronic immune thrombocytopenia [J]. *Haematologica*, 2019, 104(11): 2283-2291. DOI: 10.3324/haematol.2018.202283.
- [26] Grainger J, Bussel J, Tarantino M, et al. A single-arm, long-term efficacy and safety study of subcutaneous romiplostim in children with immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(3): 396-405. DOI: 10.1182/bloodadvances.2021006014.
- [27] Tarantino MD, Despotovic J, Roy J, et al. Romiplostim treatment for children with immune thrombocytopenia: results of an integrated database of five clinical trials[J]. *Pediatr Blood Cancer*, 2020, 67(11): e28630. DOI: 10.1002/pbc.28630.
- [28] Lee JW, Lee SE, Jung CW, et al. Romiplostim in patients with refractory aplastic anaemia previously treated with immunosuppressive therapy: a dose - finding and long - term treatment phase 2 trial[J]. *Lancet Haematol*, 2019, 6(11): e562-e572. DOI: 10.1016/S2352-3026(19)30153-X.
- [29] Hosokawa K, Yamazaki H, Tanabe M, et al. High - dose romiplostim accelerates hematologic recovery in patients with aplastic anemia refractory to eltrombopag[J]. *Leukemia*, 2021, 35(3): 906-909. DOI: 10.1038/s41375-020-0950-6.
- [30] Ise M, Iizuka H, Kamoda Y, et al. Romiplostim is effective for eltrombopag - refractory aplastic anemia: results of a retrospective study[J]. *Int J Hematol*, 2020, 112(6): 787 - 794. DOI: 10.1007/s12185-020-02971-1.
- [31] Marshall AL, Goodarzi K, Kuter DJ. Romiplostim in the management of the thrombocytopenic surgical patient[J]. *Transfusion*, 2015, 55(10): 2505 - 2510. DOI: 10.1111/trf.13181.
- [32] Moussa MM, Mowafy N. Preoperative use of romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic hepatitis C and liver cirrhosis[J]. *J Gastroenterol Hepatol*, 2013, 28(2): 335 - 341. DOI: 10.1111/j.1440-1746.2012.07246.x.
- [33] Khoreva A, Abramova I, Deripapa E, et al. Efficacy of romiplostim in treatment of thrombocytopenia in children with Wiskott - Aldrich syndrome[J]. *Br J Haematol*, 2021, 192(2): 366-374. DOI: 10.1111/bjh.17174.
- [34] 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南改编工作组, 中华医学会儿科学分会血液学组, 中华儿科杂志编辑委员会. 中国儿童原发性免疫性血小板减少症诊断与治疗指南(2021版)[J]. *中华儿科杂志*, 2021, 59(10): 810 - 819. DOI: 10.3760/cma.j.cn112140-20210509-00397.
- [35] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 成人原发免疫性血小板减少症诊断与治疗中国指南(2020年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2020, 41(8): 617-623. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.08.001.
- [36] Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia[J]. *Blood Adv*, 2019, 3(23): 3829 - 3866. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
- [37] Cooper N, Hill QA, Grainger J, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonist therapy in patients with immune thrombocytopenia: results from a modified Delphi panel[J]. *Acta Haematol*, 2021, 144(4): 418 - 426. DOI: 10.1159/000510676.
- [38] Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, et al. Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: real - world recommendations[J]. *Blood Rev*, 2020, 41: 100647. DOI: 10.1016/j.blre.2019.100647.
- [39] Carpenedo M, Baldacci E, Baratè C, et al. Second - line administration of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Italian Delphi - based consensus recommendations[J]. *Ther Adv Hematol*, 2021, 12: 20406207211048361. DOI: 10.1177/20406207211048361.
- [40] Barlassina A, González - López TJ, Cooper N, et al. European Delphi panel to build consensus on tapering and discontinuing thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia[J]. *Platelets*, 2023, 34(1): 2170999. DOI: 10.1080/09537104.2023.2170999.
- [41] Cuker A, Despotovic JM, Grace RF, et al. Tapering thrombopoietin receptor agonists in primary immune thrombocytopenia: expert consensus based on the RAND/UCLA modified Delphi panel method[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2021, 5(1): 69-80. DOI: 10.1002/rth2.12457.
- [42] Pharmaceuticals and Medical Devices Agency. Romiplate [EB/OL]. (2019-04-26) [2024-01-08]. <https://www.pmda.go.jp/files/000236502.pdf>.
- [43] Bunin DI, Javitz HS, Gahagen J, et al. Survival and hematologic benefits of romiplostim after acute radiation exposure supported FDA approval under the animal rule[J]. *Int J Radiat Oncol Biol Phys*, 2023, 117(3): 705-717. DOI: 10.1016/j.ijrobp.2023.05.008.
- [44] 中华医学会血液学分会血栓与止血学组. 促血小板生成药物临床应用管理中国专家共识(2023年版)[J]. *中华血液学杂志*, 2023, 44(7): 535 - 542. DOI: 10.3760/cma.j.issn.0253 - 2727.2023.07.002.

- [45] Al-Samkari H. Optimal management of chemotherapy-induced thrombocytopenia with thrombopoietin receptor agonists[J]. *Blood Rev*, 2024, 63: 101139. DOI: 10.1016/j.blre.2023.101139.
- [46] Rodeghiero F, Stasi R, Giagounidis A, et al. Long-term safety and tolerability of romiplostim in patients with primary immune thrombocytopenia: a pooled analysis of 13 clinical trials[J]. *Eur J Haematol*, 2013, 91(5): 423-436. DOI: 10.1111/ejh.12181.
- [47] Chen F, McDonald V, Newland A. Experts' review: the emerging roles of romiplostim in immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *Expert Opin Biol Ther*, 2021, 21(11): 1383-1393. DOI: 10.1080/14712598.2021.1960979.
- [48] Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia[J]. *Haematologica*, 2017, 102(8): 1342 - 1351. DOI: 10.3324/haematol.2016.161968.
- [49] Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) [J]. *J Thromb Haemost*, 2010, 8(6): 1372-1382. DOI: 10.1111/j.1538-7836.2010.03830.x.
- [50] Janssens A, Rodeghiero F, Anderson D, et al. Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia[J]. *Ann Hematol*, 2016, 95(7): 1077-1087. DOI: 10.1007/s00277-016-2682-2.
- [51] Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulin formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim[J]. *Blood*, 2009, 114(18): 3748-3756. DOI: 10.1182/blood-2009-05-224766.
- [52] Fenaux P, Muus P, Kantarjian H, et al. Romiplostim monotherapy in thrombocytopenic patients with myelodysplastic syndromes: long-term safety and efficacy[J]. *Br J Haematol*, 2017, 178(6): 906-913. DOI: 10.1111/bjh.14792.
- [53] Michel M, Wasser J, Godeau B, et al. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged ≥ 65 years with immune thrombocytopenia[J]. *Ann Hematol*, 2015, 94(12): 1973-1980. DOI: 10.1007/s00277-015-2485-x.
- [54] Bussel JB, Cooper N, Lawrence T, et al. Romiplostim use in pregnant women with immune thrombocytopenia[J]. *Am J Hematol*, 2023, 98(1): 31-40. DOI: 10.1002/ajh.26743.
- [55] Wilkins CR, Ortiz J, Gilbert LJ, et al. Romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia: efficacy and safety of extended use[J]. *Res Pract Thromb Haemost*, 2022, 6(3): e12701. DOI: 10.1002/rth2.12701.
- [56] Al-Samkari H, Parnes AD, Goodarzi K, et al. A multicenter study of romiplostim for chemotherapy-induced thrombocytopenia in solid tumors and hematologic malignancies[J]. *Haematologica*, 2021, 106(4): 1148 - 1157. DOI: 10.3324/haematol.2020.251900.
- [57] Al - Samkari H, Marshall AL, Goodarzi K, et al. The use of romiplostim in treating chemotherapy - induced thrombocytopenia in patients with solid tumors[J]. *Haematologica*, 2018, 103(4): e169 - e172. DOI: 10.3324/haematol.2017.180166.
- [58] Mitani K, Lee JW, Jang JH, et al. Long-term efficacy and safety of romiplostim in refractory aplastic anemia: follow-up of a phase 2/3 study[J]. *Blood Adv*, 2024, 8(6): 1415-1419. DOI: 10.1182/bloodadvances.2023010959.
- [59] Yamazaki H, Lee JW, Jang JH, et al. P827: efficacy and safety of romiplostim added to immunosuppressive therapy as a first-line treatment in patients with aplastic anemia: a phase 2/3 clinical trial[J]. *HemaSphere*, 2022, 6: 721-722. DOI: 10.1097/01.Hs9.0000846192.06541.42.
- [60] Chiba S, Wook Lee J, Ho Jang J, et al. P777: efficacy and safety of romiplostim combined with cyclosporine a as a first-line treatment in patients with aplastic anemia: a phase 2/3 clinical trial[J]. *HemaSphere*, 2023, 7(S3): e9998760. DOI: 10.1097/01.Hs9.0000970012.99987.60.
- [61] Scordo M, Gilbert LJ, Hanley DM, et al. Open-label pilot study of romiplostim for thrombocytopenia after autologous hematopoietic cell transplantation[J]. *Blood Adv*, 2023, 7(8): 1536-1544. DOI: 10.1182/bloodadvances.2022007838.
- [62] Christakopoulos GE, DeFor TE, Hage S, et al. Phase I dose-finding, safety, and tolerability trial of romiplostim to improve platelet recovery after UCB transplantation[J]. *Transplant Cell Ther*, 2021, 27(6): 497.e1 - 497.e6. DOI: 10.1016/j.jct.2021.02.033.
- [63] Greenberg PL, Garcia-Manero G, Moore M, et al. A randomized controlled trial of romiplostim in patients with low - or intermediate - risk myelodysplastic syndrome receiving decitabine[J]. *Leuk Lymphoma*, 2013, 54(2): 321 - 328. DOI: 10.3109/10428194.2012.713477.
- [64] Kantarjian HM, Giles FJ, Greenberg PL, et al. Phase 2 study of romiplostim in patients with low - or intermediate - risk myelodysplastic syndrome receiving azacitidine therapy[J]. *Blood*, 2010, 116(17): 3163-3170. DOI: 10.1182/blood-2010-03-274753.
- [65] Wang ES, Lyons RM, Larson RA, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled phase 2 study evaluating the efficacy and safety of romiplostim treatment of patients with low or intermediate - 1 risk myelodysplastic syndrome receiving lenalidomide[J]. *J Hematol Oncol*, 2012, 5: 71. DOI: 10.1186/1756-8722-5-71.
- [66] Kantarjian HM, Fenaux P, Sekeres MA, et al. Long-term follow-up for up to 5 years on the risk of leukaemic progression in thrombocytopenic patients with lower - risk myelodysplastic syndromes treated with romiplostim or placebo in a randomised double-blind trial[J]. *Lancet Haematol*, 2018, 5(3): e117-e126. DOI: 10.1016/S2352-3026(18)30016-4.