

Ельтромбопаг при мієлодиспластичному синдромі чи гострому мієлоїдному лейкозі з тяжкою тромбоцитопенією

Рандомізоване плацебо-контрольоване дослідження II фази ASPIRE

Мієлодиспластичний синдром (МДС) і гострий мієлоїдний лейкоз (ГМЛ) є гетерогенними групами клональних розладів кісткового мозку, що характеризуються неефективним гемопоезом і проліферацією бластів. Тромбоцитопенія часто асоційована зі значним ризиком розвитку ускладнень, в тому числі клінічно значимих кровотеч, які є предикторами ранньої смерті. Сучасні опції лікування тромбоцитопенії обмежені. Трансфузія тромбоцитів має короткотривалий терапевтичний ефект та супроводжується розвитком рефрактерності. Гіпометилувальні агенти можуть збільшувати кількість тромбоцитів, проте у багатьох пацієнтів не досягається відповідь на таке лікування, а в деяких такий терапевтичний підхід може зумовити прогресування захворювання чи його рецидив. Вищезазначене окреслює потребу в пошуку альтернативних засобів лікування тромбоцитопенії у хворих з МДС чи ГМЛ.

Агоністи рецепторів тромбопоєтину, такі як ельтромбопаг і роміпlostим, досліджують в аспекті лікування тромбоцитопенії при МДС чи ГМЛ. Ельтромбопаг – агоніст рецепторів тромбопоєтину для перорального застосування, схвалений для лікування хронічної імунної тромбоцитопенії та тяжкої апластичної анемії. За даними преклінічних досліджень, введення ельтромбопагу забезпечувало потенційний антилейкемічний ефект без стимуляції проліферації злоскісних кісткомозкових мононуклеарних чи лейкемічних клітинних ліній. Протипухлинний ефект ельтромбопагу був продемонстрований, щонайменше частково, завдяки його здатності до хелатування заліза та модуляції міжклітинного гомеостазу заліза. У попередніх клінічних дослідженнях виявлено, що застосування ельтромбопагу добре переноситься пацієнтами з МДС чи ГМЛ та супроводжується зниженням частоти кровотеч, пов'язаних із тромбоцитопенією.

У рамках дослідження ASPIRE (A Study of eltromboPag In myelodysplastic syndRomes and acutE myeloid leukaemia) оцінювали ефективність лікування ельтромбопагом пацієнтів з МДС чи ГМЛ і тромбоцитопенією. Нижче наведено результати відкритої фази (частина 1 – з оцінюванням ефективності, безпеки та критеріїв для ескалації доз у наступній частині дослідження) та рандомізованої фази (частина 2 – з оцінюванням ефективності та безпеки ельтромбопагу у порівнянні з плацебо).

Результати. До першої частини дослідження було включено 17 пацієнтів. Відповідь тромбоцитів на проведене лікування спостерігалась у 4 (24%) хворих протягом 2 тижнів лікування; у 10 хворих відмічалось зменшення потреби у трансфузії тромбоцитарної маси. Для другої частини дослідження режим дозування коригували до мінімального інтервалу тривалістю 2 тижні перед збільшенням дози зі 100 до 200 мг на добу та з 200 до 300 мг на добу (50–100 мг на добу та 100–150 мг на добу для східноазійської популяції).

Друга частина дослідження проходила із залученням 145 хворих з 61 центру по всьому світу, які були рандомізовані в групи ельтромбопагу (n=98) та плацебо (n=47). Більшість пацієнтів були похилого віку, з тяжкою тромбоцитопенією, очікуваними поганим прогнозом, короткою виживаністю та низькою якістю життя. На початку дослідження у групі ельтромбопагу було більше пацієнтів з порушеннями каріотипу при аналогічному співвідношенні хворих, які були залежними від трансфузії тромбоцитарної маси. В обох групах у більшості пацієнтів кількість тромбоцитів становила $>10 \times 10^9/\text{л}$. Загалом 70 (48%) хворих завершили 12-тижневе лікування. Пацієнти групи ельтромбопагу частіше виходили з дослідження через побічні ефекти (n=31; 32%), з групи плацебо – через рішення лікаря (n=8; 17%).

Пацієнти, які отримували ельтромбопаг, мали набагато менше клінічно значимих тромбоцитопенічних подій протягом 5–12-го тижня, ніж у групі плацебо: 54% (95% довірчий інтервал – ДІ – 43–64) проти 69% (95% ДІ 57–80) відповідно (відносний ризик 0,20; 95% ДІ 0,05–0,87; p=0,032; рис. 1). Різниця між групами була нижчою, ніж очікувалось. Середня щотижнева частка пацієнтів з кількістю тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ з 5-го по 12-й тижні була значно нижчою у групі ельтромбопагу порівняно з плацебо та становила 27% (95% ДІ 18–35) проти 51% (95% ДІ 37–62; p=0,0013) відповідно (рис. 2). Середня частка щотижневих трансфузій тромбоцитарної маси з 5-го по 12-й тижні у групах була зівставною – 51% в групі ельтромбопагу (95% ДІ 41–61) проти 52% в групі плацебо (95% ДІ 40–64; p=0,83). Середня щотижнева частка клінічно значимих тромбоцитопенічних подій була меншою в групі ельтромбопагу протягом усіх 12 тижнів.

У двох пацієнтів отримано повну відповідь на лікування: в одного (1%, повна відповідь кісткового мозку) в групі ельтромбопагу і в одного (2%, повна морфологічна відповідь) у групі плацебо. Близько 1/5 пацієнтів обох груп мали стабілізацію захворювання (18% в групі ельтромбопагу

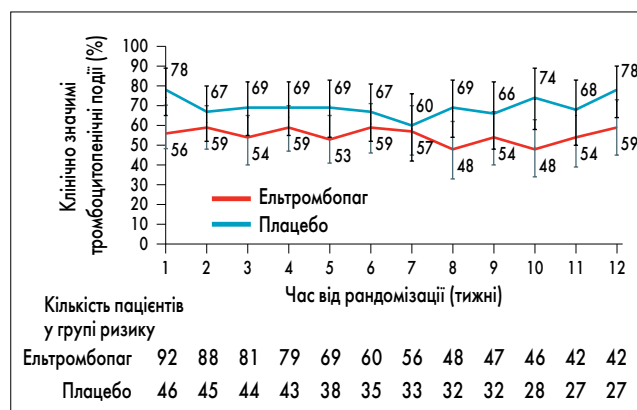


Рис. 1. Аналіз клінічно значимих тромбоцитопенічних подій у дослідженні ASPIRE

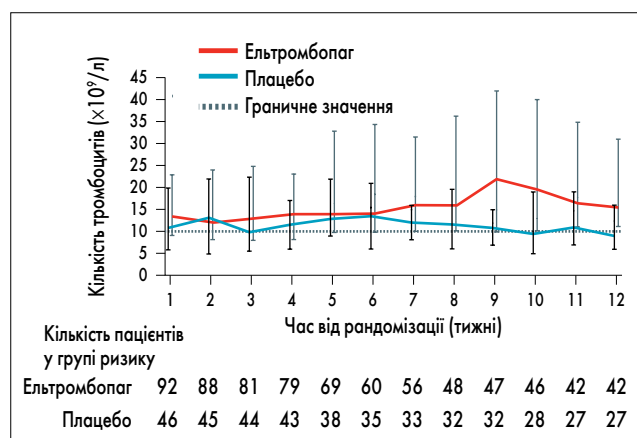


Рис. 2. Кількість тромбоцитів в учасників дослідження ASPIRE

та 21% в групі плацебо). Слід враховувати, що дані 36 (37%) з 98 пацієнтів групи ельтромбопагу та 8 (17%) з 47 пацієнтів групи плацебо були недоступними для оцінювання ефекту, що могло вплинути на кінцевий результат дослідження.

Прогресування захворювання спостерігалось у 61 (62%) хворого, який отримував ельтромбопаг, та у 36 (77%) групи плацебо. Трансформація ГМЛ відмічена у 31 (62%) пацієнта групи ельтромбопагу та у 16 (73%) хворих групи плацебо. Медіана виживаності без прогресування становила 1,08 міс при лікуванні ельтромбопагом та 0,94 міс при використанні плацебо (відношення ризиків 0,99; 95% ДІ 0,68–1,43; p=0,94).

Протягом другої частини дослідження померло 47 (48%) пацієнтів, які отримували ельтромбопаг, та 18 (38%) з групи плацебо. Медіана загальної виживаності складала 4,3 міс при лікуванні ельтромбопагом та 4,6 міс в групі плацебо (відношення ризиків 0,97; 95% ДІ 0,64–1,48; p=0,89).

Максимальна середня тривалість незалежного від трансфузії тромбоцитарної маси періоду для хворих групи ельтромбопагу становила 26,3 дня, для плацебо – 25,4 дня (p=0,94). На початку 32% пацієнтів з групи ельтромбопагу та 28% з групи плацебо не мали кровотеч. При подальшому аналізі частка пацієнтів без кровотеч була більшою після лікування ельтромбопагом, що особливо виражено на 12-му тижні (53 проти 22%). Покращення гематологічної картини в обох групах було аналогічним. Медіана кількості кісткомозкових бластів не відрізнялась між групами на початку дослідження та через 12 тижнів.

Відсутня значима відмінність між групами щодо якості життя, яку оцінювали шляхом опитування з використанням форм FACT-Th18 та EQ-5D. Про побічні явища дослідники повідомляли у 98% хворих групи ельтромбопагу та 100% групи плацебо. Найбільш частими були петехії, носові кровотечі, пірексія, діарея та слабкість. Пропорція у групах була приблизно однаковою, за винятком петехій і слабкості, які частіше виникали у групі ельтромбопагу. Про тяжкі ускладнення повідомляли у 58% хворих групи ельтромбопагу

та у 68% групи плацебо. Найбільш частими були пневмонія, сепсис, пірексія та фебрильна нейтропенія.

Обговорення. ASPIRE – перше рандомізоване дослідження з оцінювання ефективності ельтромбопагу у режимі монотерапії у пацієнтів з МДС і ГМЛ та тяжкою тромбоцитопенією. Дослідження досягло першочергової мети щодо зменшення клінічно значимих тромбоцитопенічних подій (≥ 1 геморагічних ускладнень ≥ 3 ступеня тяжкості, кількість тромбоцитів $<10 \times 10^9/\text{л}$ або трансфузія тромбоцитарної маси). Слід відмітити, що різниця між групами була меншою за таргетну. Дані попередніх досліджень агоністів рецепторів тромбопоєтину свідчать про можливість зменшення тромбоцитопенічних наслідків у пацієнтів з МДС і ГМЛ. Результати досліджень I та II фази показали, що ельтромбопаг може індукувати істотне збільшення кількості тромбоцитів у пацієнтів з МДС групи низького та I-го середнього ризику, збільшення кількості тромбоцитів при МДС і ГМЛ та покращення стану при інших гематологічних порушеннях. Результати дослідження II фази дали підстави припустити, що роміпlostим може знижувати частоту розвитку кровотеч та призначень трансфузії тромбоцитарної маси у пацієнтів з МДС групи низького та I-го середнього ризику.

В ASPIRE досліджували популяцію тяжкохворих пацієнтів, яким було не показано інше лікування з приводу ГМЛ і МДС, у котрих кровотечі були очікуваними і звичним ускладненням. Частка пацієнтів без кровотеч була більшою у групі ельтромбопагу, що дає підстави говорити про ефективність ельтромбопагу у зменшенні геморагічних ускладнень. Профіль безпеки був очікуваним для ельтромбопагу у хворих із МДС чи ГМЛ і тяжкою тромбоцитопенією.

У попередніх доклінічних та більшості клінічних досліджень показано, що ельтромбопаг не стимулює ріст бластів кісткового мозку при МДС чи ГМЛ. У дослідженні ASPIRE не виявлено прогресування МДС чи клінічного погіршення лейкозу. Частка пацієнтів зі стабілізацією захворювання та криві загальної виживаності не мали достовірних відмінностей між групами. Проте транзиторне збільшення кількості бластів у периферичній крові під час лікування роміпlostимом в осіб з МДС групи низького та I-го середнього ризику припускало потенційний зв'язок з трансформацією ГМЛ. Віддалені результати показали, що короткострокове призначення роміпlostиму не підвищує частоту трансформації ГМЛ. Загалом, беручи до уваги вимоги до лікування тромбоцитопенії у популяціях високого ризику з очікуваними поганими результатами, результати ASPIRE та інших клінічних досліджень свідчать на користь монотерапії ельтромбопагом при МДС чи ГМЛ завдяки його важливим клінічним перевагам.

Зменшення частоти розвитку кровотеч і клінічно значимих геморагічних подій в ASPIRE не супроводжувалось гематологічним покращенням чи зростанням незалежності від трансфузії тромбоцитів, що пояснюється стадією захворювання залучених пацієнтів. Також, незважаючи на рандомізацію, групи мали певні відмінності, що могло вплинути на результат. Хоча ефект ельтромбопагу щодо частоти трансфузій тромбоцитарної маси та гематологічного покращення був незначним, автори дослідження ASPIRE роблять висновок, що цей препарат можна застосовувати як монотерапію у разі обмежених терапевтичних альтернатив у деяких хворих з МДС та ГМЛ і тяжкою тромбоцитопенією.

Загалом результати дослідження ASPIRE свідчать, що лікування пацієнтів із запущеними формами МДС та ГМЛ ельтромбопагом зменшує частоту клінічно значимих тромбоцитопенічних подій і кровотеч 3–4 ступеня тяжкості. Проте не відмічається гематологічного покращення чи зменшення потреби у призначенні трансфузій тромбоцитарної маси. Профіль безпеки лікування відповідав симптоматиці МДС чи ГМЛ з тяжкою тромбоцитопенією та поганим прогнозом. Разом із результатами попередніх клінічних досліджень ці дані свідчать про потенціал ельтромбопагу до збільшення кількості тромбоцитів і зменшення геморагічних ускладнень в осіб з МДС чи ГМЛ, які не отримують лікування, спрямованого на модифікацію перебігу захворювання.

Підготувала **Олена Поступаленко**

Більше матеріалів тут:



Для пацієнтів з ІТП* у яких захворювання рецидивує після терапії кортикостероїдами¹

Час поглянути за межі імуносупресивної терапії для досягнення стійкої відповіді²⁻⁵

Пероральна терапія один раз на день



РЕВОЛАД™ (REVOLAD™)

Важливо: перед використанням слід ознайомитися з Інструкцією для медичного застосування лікарського засобу. **Склад:** діюча речовина: ельтромбопаг; 1 таблетка містить 25 або 50 мг ельтромбопагу (у формі ельтромбопагу оламіну). **Лікарська форма.** Таблетки, вкриті плівковою оболонкою. **Фармакотерапевтична група.** Антигеморагічні засоби, системні гемостатики. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики. Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імуною (ідіопатичною) тромбоцитопенією пурпурою (ІТП) віком від 1 року, які не піддаються лікуванню іншими лікарськими засобами (наприклад, кортикостероїдами, імуноглобулінами). Лікування тромбоцитопенії у дорослих пацієнтів із хронічним вірусним гепатитом С, якщо ступінь тромбоцитопенії є головним чинником, що заважає розпочати або обмежує можливість продовжувати оптимальну терапію на основі інтерферону. Лікування дорослих пацієнтів із набутото апластичною анемією тяжкого ступеня (ТАА), які не піддавалися попередній імуносупресивній терапії або важко піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчутливість до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проявляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалось підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатамінотрансферази (АСТ) та непрямого білірубину. Ці порушення були легкими (ступінь 1-2), мали зворотний характер та не супроводжувалися клінічно значущими симптомами, які свідчили б про порушення функції печінки. Слід вимірювати рівні сироваткових АЛТ, АСТ та білірубину перед початком лікування ельтромбопагом, через кожні 2 тижні під час корекції дози та щомісячно після стабілізації дозового режиму. Пацієнтам з ІТП та ураженням печінки лікування ельтромбопагом слід починати зі зниженої дози. При призначенні пацієнтам з порушенням функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитні/тромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) включали як венозні, так і артеріальні події. Більшість ТЕУ були несерйозними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалось жодних специфічних зв'язків між часом початку лікування та розвитком ТЕУ. Після припинення лікування ельтромбопагом у пацієнтів з ІТП може повторно виникнути тромбоцитопенія. У разі припинення терапії ельтромбопагом лікування ІТП рекомендується відновити згідно з наявними клінічними рекомендаціями. Кількість тромбоцитів слід перевіряти щотижня протягом 4 тижнів після припинення лікування ельтромбопагом. **Діти.** Зазначені особливості застосування ельтромбопагу для лікування ІТП необхідно враховувати у разі призначення препарату дітям. **Спосіб застосування та дози.** Лікування ельтромбопагом потрібно починати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування гематологічних захворювань або хронічного гепатиту С та його ускладнень. Режим дозування є індивідуальним і базується на кількості тромбоцитів у кожного пацієнта. **Лікування пацієнтів із хронічною ІТП.** Для досягнення та підтримки кількості тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл необхідно застосовувати мінімальну ефективну дозу ельтромбопагу. Коригування дози базується на зміні кількості тромбоцитів. Не слід використовувати ельтромбопаг для нормалізації кількості тромбоцитів. У клінічних дослідженнях збільшення кількості тромбоцитів спостерігалось впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалось впродовж 1-2 тижнів після припинення застосування препарату. **Дорослі пацієнти та діти віком від 6 до 17 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 50 мг 1 раз на добу. Лікування пацієнтів східноазійського походження слід розпочинати зі зменшеної дози – 25 мг 1 раз на добу. **Діти віком від 1 до 5 років.** Рекомендована початкова доза ельтромбопагу – 25 мг 1 раз на добу. **Моніторинг та коригування дози.** Після початку лікування ельтромбопагом дозу потрібно коригувати так, щоб досягнути рівня тромбоцитів $\geq 50\ 000$ /мкл та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкових ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталого рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000$ /мкл щонайменше впродовж 4 тижнів). Після цього розгорнутий аналіз крові проводиться щомісяця. Застосовується найменша ефективна доза препарату для підтримки необхідного рівня тромбоцитів. Ельтромбопаг можна застосовувати додатково до інших лікарських засобів для лікування ІТП. Відповідно до клінічного стану слід коригувати дозу супутніх лікарських засобів для лікування ІТП з метою уникнення надмірного збільшення кількості тромбоцитів під час лікування ельтромбопагом. Перед кожним новим коригуванням дози слід зачекати щонайменше 2 тижні після попереднього коригування дози для того, щоб побачити відповідь тромбоцитів пацієнта на лікування. Стандартною кількістю ельтромбопагу для збільшення або зменшення добової дози є 25 мг на добу. **Припинення лікування.** Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищився до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Періодично потрібно проводити клінічне обстеження пацієнта та приймати рішення про продовження лікування на індивідуальній основі. У пацієнтів з інтактною селезінкою слід оцінити можливість проведення спленектомії. Після припинення лікування можлива повторна поява тромбоцитопенії. **Побічні реакції.** Найбільш частими побічними реакціями (перенесеними принаймні 10% пацієнтів) будь-якого ступеня в дослідженнях лікування ІТП або вірусного гепатиту С були головний біль, анемія, зниження апетиту, безсоння, кашель, нудота, діарея, алопеція, свербіж, біль у м'язях, гіпертермія, втома, грипоподібні захворювання, астения, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофарингіт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, парестезія, сухість очей, кашель, біль у ротоглотці, ринорея, нудота, діарея (дуже часто – у дітей з ІТП), виразковий стоматит, зубний біль, збільшення рівня АЛТ, АСТ та білірубину крові, порушення функції печінки, висипання, алопеція, міалгія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, менорагія, перекісія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задишка, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екхімоз, артралгія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, перекісія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, знижений апетит, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, непритомність, сухість очей, свербіж очей, катаракта, жовтяниця очей, нечіткість зору, погіршення зору, плаваючі помутніння в склістому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирців на слизовій оболонці рота, блювання, дискомфорт у животі, біль у животі, запор, здуття живота, дисфагія, знебарвлення випорожнень, набряк язика, порушення моторики шлунково-кишкового тракту, метеоризм, підвищений рівень білірубину крові (гіпербілірубінемія), жовтяниця, петехії, висипання, свербіж, кропив'янка, лущення шкіри, макульозні висипання, біль у спині, міалгія, біль у кістках, хроматурія, астения, периферичні набряки, озноб, незудження, підвищення рівня креатинінфосфокінази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліаміду/алюмінієвої фольги/полівінілхлориду. По 4 блистери (для таблеток по 25 мг) або по 2 блистери (для таблеток по 50 мг) у картонній коробці. **Категорія відпуску.** За рецептом. **Револад Р.П.** UA/11300/01/01; UA/11300/01/02., Наказ МОЗ № 914 від 29.12.2015. Зміни від 17.01.2020.

* ІТП — імуна тромбоцитопенія.

Література: 1. Інструкція з медичного застосування лікарського засобу Револад. Інформація представлена в скороченому вигляді, повний обсяг міститься в інструкції для медичного застосування лікарського засобу Револад. 2. Trotter P1.2, Hill QA3. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018 Nov 27;9:369-384. 3. Bohn JP1, Steurer M1. Current and evolving treatment strategies in adult immune thrombocytopenia. Memo. 2018;11(3):241-246. doi: 10.1007/s12254-018-0428-7 4. Wong RSM1, Saleh MN2, Khelif A3, Salama A4, Portella MS05, Burgess P6, Bussell JB7. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. Blood. 2017 Dec 7;130(23):2527-2536. 5. <http://www.revola.de/>

Дана інформація призначена виключно для використання медичними та фармацевтичними працівниками. Дана інформація підлягає розповсюдженню в місцях медичних чи фармацевтичних виставок, семінарів, конференцій та інших заходів чи прямої передачі медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невизначеному колу осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартіс. Використані зображення не є зображеннями реальних пацієнтів.

Ви можете повідомити про побічні реакції та/або відсутність ефективності лікарського засобу представника заявника за телефоном, електронною адресою або за допомогою сайту: +38 (044) 389 39 33; drugs_safety.ukraine@novartis.com; www.sandoz.ua.

Представництво компанії «Новартіс Фарма Сервісес АГ» в Україні. Адреса: 04073, пр-т. Степана Бандери 28-А (літера Г), тел.: +38 (044) 389 39 30, факс: +38 (044) 389 39 33

