

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™ (REVOLADE™)

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, системи гемостазу. Код АТХ B02B X05. **Клінічні характеристики.** **Показання.** Лікування пацієнтів із хронічною імуною (ідіопатичною) тромбоцитопенією (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 якщо піддавалися попередньому лікуванню та не підходять для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин. **Протипоказання.** Гіперчувствителі до ельтромбопагу або будь-якого іншого компонента препарату. **Особливості застосування.** Застосування ельтромбопагу може спричинити порушення функції печінки і проваляти серйозний токсичний вплив на печінку, що може бути небезпечним для життя. Під час клінічних досліджень лікування ІТП із застосуванням ельтромбопагу за участю пацієнтів спостерігалося 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 зменшеної дози. При призначенні пацієнтам з порушеннями функції печінки необхідний ретельний моніторинг. Тромбоцитотромбоемболічні ускладнення (ТЕУ) вкляювали як венозні, так і артеріальні іодні. Вільшесть ТЕУ були нестероїдними, їх усунули до кінця дослідження. Не спостерігалося 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 засволювати 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 хронічної 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 $\geq 50\ 000/\text{мл}$ 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 спостерігалося впродовж 1-2 тижнів терапії ельтромбопагом і зменшення їх кількості спостерігалося 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 $\geq 50\ 000/\text{мл}$ та підтримувати його для зниження ризику виникнення кровотеч. Не слід перевищувати дозу 75 мг на добу. Під час лікування ельтромбопагом необхідно регулярно контролювати показники печінкової ферментів і гематологічні показники та коригувати дозу ельтромбопагу. Розгорнутий аналіз крові, включаючи підрахунок кількості тромбоцитів і мазок периферичної крові, потрібно проводити щотижня до встановлення сталою рівня тромбоцитів ($\geq 50\ 000/\text{мл}$ 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 дози є 25 мг на добу. Припинення лікування. Застосування ельтромбопагу слід припинити, якщо рівень тромбоцитів не підвищується до достатнього для уникнення клінічно значущої кровотечі після 4 тижнів лікування ельтромбопагом у дозі 75 мг 1 раз на добу. Щотижнево 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 вторинна 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, алергія, свербіж, біль у м'язах, гіпертермія, втома, трилобні заворування, астена, озноб і периферичні набряки. **При лікуванні ІТП.** Дуже часто: назофіміт, інфекції верхніх дихальних шляхів. Часто: риніт, паротит, 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, алергія, малялія, судороги м'язів, біль у кістках, біль у спині, скелетно-м'язовий біль, меноралія, пріексія. **При лікуванні ТАА.** Дуже часто: безсоння, головний біль, запаморочення, кашель, задиханість, біль у ротоглотці, ринорея, біль у животі, діарея, нудота, підвищений рівень трансаміназ, екіміоз, астралія, м'язові спазми, біль у кінцівках, втома, фебрильна нейтропенія, пріексія. Часто: нейтропенія, інфаркт селезінки, перенасиченість залізом, зниження апетиту, гіпоглікемія, підвищений апетит, неспокій, депресія, неприємний, сухість очей, свербіж очей, загальна, жовтяниця очей, нечистість зору, погіршення зору, плазмічний помутніння зі склистому тілі, носова кровотеча, кровоточивість ясен, утворення пухирів 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 (гепербіліруємія), жовтяниця, летаргія, висипання, свербіж, крововиливи, лущення шкіри, макулоліз висипання, біль у спині, малялія, біль у кістках, хромота, астена, периферичні набряки, озноб, нещадження, підвищення рівня креатинінофосфатази в крові. **Упаковка.** По 7 таблеток у блистері з поліамід/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 №2759 від 30.11.2020

* ІТП — імуно 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 BE, Busell 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.revolve.com/>

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 прямих передач медичним та фармацевтичним працівникам. Розповсюдження інформації будь-яким іншим чином, який відкриває доступ до неї невідомої кола осіб, заборонено. Матеріал підготовлено у відповідності до вимог локального законодавства, а також внутрішньої політики та процедур груп компаній Новартис. 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 «Новартис 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

Поточна доказова база та зростання ролі ельтромбопагу в лікуванні тяжкої апластичної анемії

Протягом багатьох десятиліть лікування тяжкої апластичної анемії (АА) базувалося переважно на імунному патогенезі захворювання й передбачало інтенсивну імуносупресивну терапію (ІСТ) та/або трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин. Багато зусиль було докладено для вдосконалення ІСТ, але, на жаль, без суттєвого збільшення частоти клінічної відповіді. Тоді було висловлено припущення, що причиною невдачі стандартного лікування може бути недостатня кількість гемопоетичних стовбурових клітин у кістковому мозку, котрий не зміг відновитися після аутоімунного ушкодження. Спроби посилити утворення стовбурових клітин за допомогою низки факторів росту (еритропоєтину, фактора стимулювання колонії гранулоцитів тощо) були безуспішними. Проте згодом з'ясувалося, що корисними для відновлення гемопоєзу можуть бути агоністи рецепторів тромбопоєтину (арТПО). У цій статті пропонуємо огляд сучасної доказової бази арТПО ельтромбопагу та його місця в сучасній схемі терапії тяжкої АА.

Стандартне лікування тяжкої АА

Для тяжкої АА характерні виражені нейтропенія (абсолютна кількість нейтрофілів $<500/\text{мкл}$), тромбоцитопенія (кількість тромбоцитів $<20 \times 10^9/\text{л}$) та/або анемія (абсолютна кількість ретикулоцитів $<60 \times 10^9/\text{л}$), тому в таких пацієнтів існує високий ризик ускладнень, які загрожують життю. Прогностично надзвичайно важливо, щоб інтервал від діагностики захворювання до початку терапії був якнайкоротшим.

Одним із найважливіших підходів до терапії набутій тяжкої АА є трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин, оскільки вона може видалити захворювання. Проте на сьогодні цей метод рекомендується як перша лінія лікування лише для молодих пацієнтів із наявністю HLA-ідентичного родинного донора чи (в деяких центрах) для дітей, яким знайдено неспареного донора. Також трансплантацію гемопоетичних стовбурових клітин використовують як терапію другого ряду після невдачі щонайменше одного циклу ІСТ. Якщо лікування проведено негально з HLA-ідентичним родинним донором, довготривала виживаність у маленьких дітей і підлітків є дуже високою (≈ 90 і $\approx 80\%$ відповідно), але зі збільшенням віку пацієнта вона суттєво зменшується (лише $\approx 50\%$ для хворих віком >40 років). Окрім того, цей метод пов'язаний із ризиком розвитку хвороби «трансплантат проти господаря» та пізніх небажаних наслідків (наприклад, погіршення якості життя, вторинні злоякісні пухлини).

Другим основним методом лікування тяжкої АА є ІСТ, яка спрямована на імунно-опосередкований патогенез захворювання та рекомендується як перша лінія терапії для людей старшого віку, а також усіх пацієнтів, які не мають HLA-ідентичного родинного донора. Для ІСТ насамперед використовують кінський антитромбоцитарний глобулін і циклоспорин А. Відповідь на це лікування розвивається повільно (щонайменше 4-12 тиж, іноді навіть довше), тому це досить довгий час пацієнти значною мірою залежать від переливання крові та мають ризик серйозних кровотеч і опортуністичних інфекцій. Загалом гематологічну відповідь на ІСТ спостерігають приблизно у двох третин пацієнтів. Не рідким є розвиток рецидиву, що потребує повторної ІСТ. Певна частка пацієнтів узагалі не реагують на ІСТ, що потребує постійної гемотрансфузії й асоціюється з високим ризиком ускладнень, тому не дивно, що пошук нових лікарських засобів, які могли би бути ефективними за тяжкої АА, тривав.

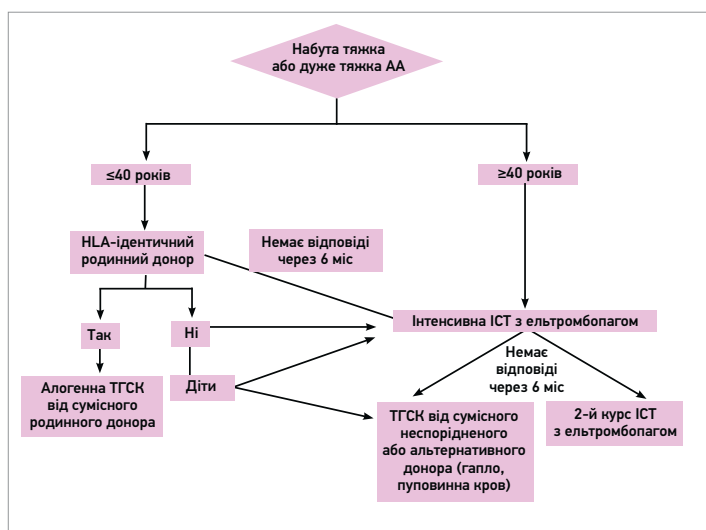


Рис. Алгоритм лікування набутій тяжкої чи дуже тяжкої АА, запропонований NIH

Примітка: ТГСК – трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин.

Обґрунтування використання ельтромбопагу в разі АА

Тромбопоєтин (ТПО) – це глікопротеїновий цитокін, який синтезується в печінці та зв'язується з відповідними рецепторами в кістковому мозку. Спочатку була встановлена роль ТПО в стимуляції мегакаріоцитів та утворенні тромбоцитів, але згодом з'ясувалося, що рецептори ТПО є і в гемопоетичних стовбурових клітинах. Кілька досліджень *in vitro* підтвердили значення ТПО в проліферації та підтримці гемопоетичних стовбурових клітин. Саме тому було висловлено припущення, що арТПО можуть бути ефективні не тільки при імунній тромбоцитопенії, а й у разі тяжкої АА.

Ельтромбопаг – це синтетичний непептидний міметик ТПО, котрий селективно зв'язується з юкта- та трансмембранними доменами рецептора ТПО в місцях, відмінних від місця зв'язування ТПО; отже, він не конкурує з ендогенним цитокіном. Саме тому високий рівень ТПО в крові, котрий спостерігається за тяжкої АА, не є перешкодою для ефекту ельтромбопагу, що було підтверджено в подальших клінічних випробуваннях.

Клінічні дані щодо використання ельтромбопагу в разі тяжкої АА

Вперше можливість застосування ельтромбопагу за рефрактерної тяжкої АА було вивчено в нерандомізованому дослідженні

II фази за участю 43 пацієнтів (Olnes M.J. et al., 2012). Усі учасники пройшли принаймні один курс ІСТ щонайменше за 6 міс до залучення у випробування. Лікування ельтромбопагом розпочинали з дози 50 мг, підвищуючи її кожні 2 тиж на 25 мг до максимальної дози в 150 мг. Через 3-4 міс $\approx 40\%$ пацієнтів досягли первинної кінцевої точки (гематологічної відповіді хоча б по одній клітинній лінії), при цьому кілька хворих мали багатолінійну відповідь. Незважаючи на те, що дози ельтромбопагу були вищими, ніж при імунній тромбоцитопенії, препарат добре переносився з приблизно такою ж частотою відомих побічних явищ (шкірних, шлунково-кишкових, печінкових).

Ці обнадійливі дані стали приводом для проведення ще одного нерандомізованого дослідження II фази, в якому ельтромбопаг використовували вже як терапію першої лінії на додаток до ІСТ. З урахуванням результатів попереднього дослідження початкова доза становила 150 мг. Прийом ельтромбопагу розпочинали з 14-го дня ІСТ, щоби зменшити негативний вплив на печінку, адже імуносупресанти добре відомі гепатотоксичним впливом. Одна група пацієнтів отримувала ельтромбопаг протягом 6 міс, друга – 3 міс. Коротший курс терапії асоціювався з меншою частотою повної гематологічної відповіді (26 vs 33%). Пізніше ще в одній групі пацієнтів лікування ельтромбопагом розпочинали з першого дня ІСТ і продовжували протягом 6 міс. У цій когорті досягнуто найкращих результатів із 58% повної гематологічної відповіді

через 6 міс і загальним рівнем гематологічної відповіді в 95%. Користь ельтромбопагу є очевидною, якщо порівняти ці результати з узагальненими показниками ефективності стандартної терапії тяжкої АА (загальна гематологічна відповідь – 66%, повна відповідь – 10%).

Для подальшого вивчення ефективності ельтромбопагу в разі тяжкої АА Європейська група з трансплантації крові та кісткового мозку (EBMT) ініціювала багатоцентрове проспективне рандомізоване випробування III фази RACE, в якому порівнювали стандартну ІСТ з ельтромбопагом і без нього (NCT02099747). Це дослідження було нещодавно завершено. Ельтромбопаг призначили з 14-го дня ІСТ із тривалістю курсу 3-6 міс. Наразі результати дослідження RACE ще не опубліковані, але були представлені на щорічній конференції EBMT (Peffault de Latour R. et al., 2020). Згідно з абстрактом, загальна частота гематологічної відповіді через 6 міс становила 50% при використанні тільки ІСТ і 76% за додавання до ІСТ ельтромбопагу.

На основі наявної доказової бази Управління із контролю якості продуктів харчування та лікарських засобів США (FDA) вже схвалено використання ельтромбопагу не тільки для лікування рефрактерної тяжкої АА, а і як першої лінії терапії на додаток до стандартної ІСТ. Національний інститут здоров'я США (NIH) включив ельтромбопаг до алгоритму терапії тяжкої та дуже тяжкої АА (рис.). У Європі схвалено застосування препарату тільки як терапії другої лінії за рефрактерної тяжкої АА. Європейське агентство з лікарських засобів (EMA) бачить великий потенціал цього препарату за АА, але для затвердження його застосування як терапії першої лінії на додачу до ІСТ очікують на офіційну публікацію результатів рандомізованого контрольованого дослідження.

На додаток до впливу ельтромбопагу на гемопоєз заслуговують на увагу й інші потенційні переваги препарату в разі АА. Пацієнти з АА часто перевантажені залізом унаслідок постійного переливання еритроцитарної маси. У дослідженні *in vitro* було продемонстровано, що ельтромбопаг може мобілізувати внутрішньоклітинне залізо шляхом прямої хелатації (Roth M. et al., 2012). Клінічні дані підтвердили здатність препарату мобілізувати залізо, особливо за тривалої терапії ($>3-6$ міс) (Zhao Z. et al., 2018).

Висновки

Протягом багатьох десятиліть ІСТ та/або трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин були єдиними стратегіями лікування тяжкої АА. Натепер існує вагоме обґрунтування того, що ельтромбопаг може стимулювати гемопоетичні стовбурові клітини та сприяти відновленню гемопоєзу в разі тяжкої АА.

Drexler B., Passweg J. Current evidence and the emerging role of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Ther. Adv. Hematol.* 2021; 12: 2040620721998126.

Реферативний переклад з англ. Наталі Александрук