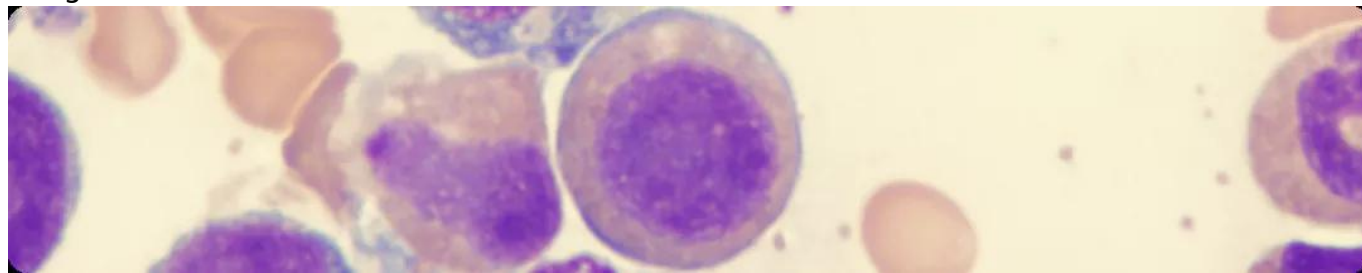


TELESTO: исследование безопасности и эффективности деферазирокса при лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом

Image



TELESTO: исследование безопасности и эффективности деферазирокса при лечении пациентов с миелодиспластическим синдромом

[Миелодиспластический синдром](#) (МДС) представляет собой группу заболеваний, характеризующихся гипоклеточностью костного мозга, цитогенетическими и молекулярными изменениями с высоким риском развития острого миелоидного лейкоза (ОМЛ).

Симптомы заболевания зависят от того, какая из клеточных линий поражена наиболее сильно, — они могут включать:

- Утомляемость.
- Слабость.
- Бледность (вследствие анемии).
- Повышение частоты инфекций и лихорадку (вследствие нейтропении).
- Кровоточивость и склонность к кровоизлияниям (вследствие тромбоцитопении).

Большинство пациентов с МДС низкого риска в конечном итоге нуждаются в хроническом переливании эритроцитов из-за нарушения процессов кроветворения. Это приводит к перегрузке железом, повреждающей функции органов, и способствует сокращению продолжительности жизни.

- После **всего лишь 10 переливаний** (~20 единиц rRBC) уровень ферритина в сыворотке крови может превышать 1000 мкг/л, что подвергает пациентов риску хронической перегрузки железом¹.
- У трансфузионно зависимых пациентов с МДС перегрузка железом может привести к повышенному риску инфицирования и нарушения функций сердца, печени и эндокринной системы².

TELESTO — первое и единственное исследование, подтверждающее клиническую пользу от использования хелаторной терапии при лечении пациентов с МДС низкого

или ПРОМ-1 риска по шкале IPSS³.

Дизайн исследования

Image



Конечные точки

Первичная конечная точка

- Бессобытийная выживаемость в обеих группах, определяемая как:
 - Составная первичная конечная точка — от времени рандомизации до времени первого задокументированного нефатального события или смерти, в зависимости от произошедшего раньше.
 - Нефатальные события включали: ухудшение функций сердца, нарушение функций печени, цирроз печени, госпитализация по поводу застойной сердечной недостаточности или развитие в ОМЛ.

Вторичные конечные точки

- Общая выживаемость.
- Изменение уровня ферритина в сыворотке крови.
- Гематологическое улучшение с точки зрения эритроидного ответа (на основе критериев Международной рабочей группы по МДС).
- Изменение эндокринной функции.
- Прогрессирование заболевания (прогрессирование МДС и прогрессирование до ОМЛ).
- Изменение функций сердца.
- Частота возникновения инфекций, требующих внутривенного введения антибактериальных препаратов.
- Безопасность.

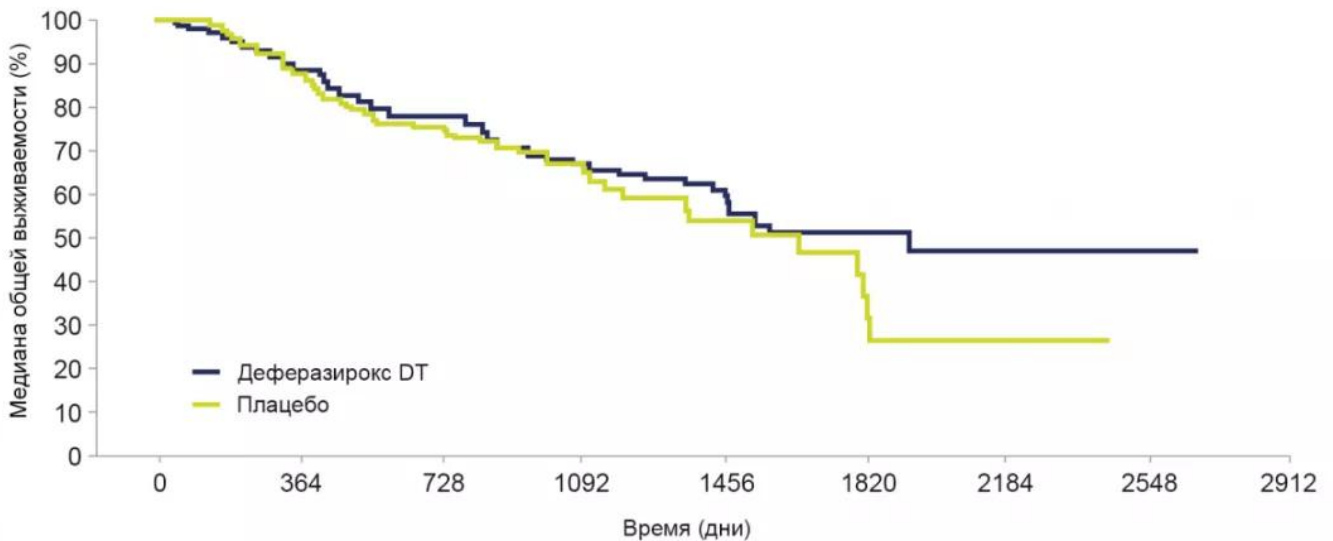
Общее число пациентов (N=225)

- МДС.
 - Низкий риск: n=62 [27,6%].
 - Риск ПРОМ-1: n=163 [72,4%].

- Возраст: от 20 до 88 (средний возраст — 61 год).
 - Процент пациентов ≥ 75 лет был больше в группе деферазирокса DT по сравнению с группой, получавшей плацебо (25,5% против 17,1%).
- Мужчины: n=137 (61%); женщины: n=88 (39%).
- Большинство пациентов были хелатно-наивными: n=176 (78,2%).

Лечение деферазироксом DT приводило к более длительной бессобытийной выживаемости по сравнению с плацебо.

Image

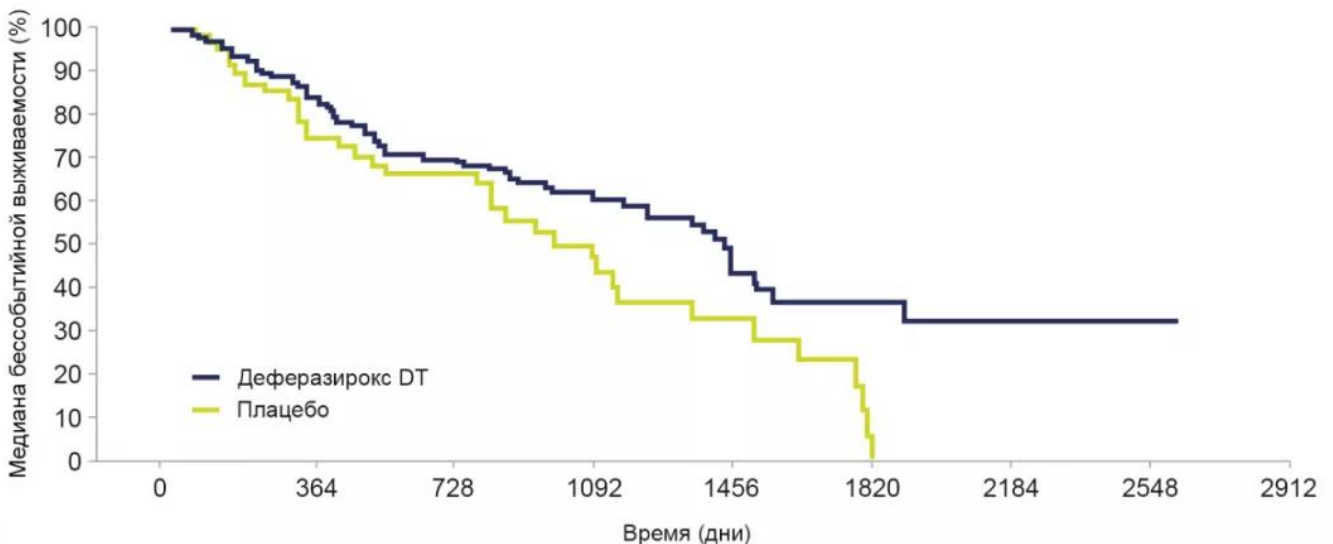


Медиана бессобытийной выживаемости была увеличена на 349 дней при применении деферазирокса DT (1440 дней; 95% Ди: 1167-1559) по сравнению с плацебо (1091 день; 95% Ди: 820-1348).

Отношение рисков: 0,636; 95% Ди: 0,42-0,96; номинальный P=0,015.

Лечение деферазироксом DT показало положительное влияние на общую выживаемость.

Image



Медиана общей выживаемости при применении деферазирокса составила 1907 дней (95% Ди: 1440, не достигнут) и 1509 дней при применении плацебо (95% Ди: 1095, 1804). Коэффициент опасности: 0,832; 95% Ди: 0,54, 1,28 (номинальный P=0,200).

Деферазирокс DT эффективно снижает уровень ферритина в сыворотке крови.

- Наблюдалась тенденция к снижению уровня сывороточного ферритина по сравнению с исходным уровнем в группе деферазирокса DT и тенденция к увеличению — в группе плацебо.
- В группе деферазирокса DT наблюдалось снижение риска повышения сывороточного ферритина на 80,5% (>2 исходных значений) по сравнению с группой плацебо (OR=0,195, 95% Ди: 0,11, 0,36).

Нежелательные явления

Частота нежелательных явлений, связанных с терапией, была одинаковой между группами деферазирокса DT и плацебо — за исключением повышенного уровня креатинина в крови.

	Деферазирокс DT (n=148)		Плацебо (n=76)	
	Все НЯ (%)	Тяжелые НЯ (%)	Все НЯ (%)	Тяжелые НЯ (%)
Диарея	24.7	1.3	23.9	1.9
Пирексия	21.8	3.8	18.7	2.9
Повышение уровня креатинина в крови	15.9	0.3	0.9	0
Инфекция верхних дыхательных путей	16.7	1.3	22.7	1.9
Кашель	12.6	0.3	11.3	0
Тошнота	10.7	0.7	10.4	0

	Деферазирокс DT (n=148)		Плацебо (n=76)	
	Все НЯ (%)	Тяжелые НЯ (%)	Все НЯ (%)	Тяжелые НЯ (%)
Периферический отек	8.2	0	10.9	1.9
Утомляемость	8.0	0.3	13.5	0.9
Запоры	7.0	0.7	12.9	0.9
Головная боль	6.3	0	14.6	1.9
Боль в животе	4.9	0.3	10.1	0.9

НЯ — нежелательные явления.

НЯ, приводящие к прерыванию лечения	20.3%	17.1%
	Деферазирокс	Плацебо
	Деферазирокс DT (N=148), n (%)	Плацебо (N=76), n (%)
Всего	Всего	1.9
Повышение уровня креатинина в крови	5 (3.4)	0
Снижение уровня почечного клиренса креатинина	5 (3.4)	0
Диарея	3 (2.0)	0
ОМЛ	1 (0.7)	2 (2.6)
Смертность во время лечения	16.2% Деферазирокс	13.2% Плацебо

НЯ — нежелательные явления; **ОМЛ** — острый миелоидный лейкоз.

Наиболее частыми причинами смерти на фоне лечения в группах деферазирокса ДТ и плацебо были, соответственно:

- МДС (0,7% против 3,9%);
- легочная инфекция (0,7% против 2,6%);
- сепсис (2,0% против 0,0%);
- септический шок (1,4% против 0,0%);
- синдром полиорганной дисфункции (1,4% против 0,0%);
- сердечная недостаточность (1,4% против 0,0%).

Деферазирокс имеет проверенный долгосрочный профиль безопасности с соответствующим мониторингом^{1,4-6}. Нежелательные явления обычно бывают легкими или умеренными, могут управляться без прерывания приема препарата^{1,4}.

Нежелательные явления, связанные с изменением уровня креатинина, были не критическими, не прогрессирующими и являются обратимыми⁴.

- Результаты более длительного наблюдения за расширенными и долгосрочными наблюдательными исследованиями деферазирокса продемонстрировали отсутствие поздних или кумулятивных нефротоксических эффектов.
- Было проанализировано 282 пациента, и более 90% пациентов наблюдались в течение не менее 7 лет — из наблюдаемых пациентов большинство имели талассемию и у 9 пациентов был поставлен диагноз МДС.

Список литературы

1. Data on file. Exjade/Jadenu Core Data Sheet v3.3. Novartis Pharmaceuticals Corp; July 2018.
2. Lyons RM, Marek BJ, Paley C, et al. Relation between chelation and clinical outcomes in lower-risk patients with myelodysplastic syndromes: registry analysis at 5 years. *Leuk Res.* 2017;56:88-95.
3. Data on File. TELESTO Study ICL670A2302. Novartis Pharmaceuticals Corp. 2018.
4. Cappellini MD, Porter J, El-Beshlawy A, et al; EPIC study investigators. Tailoring iron chelation by iron intake and serum ferritin: the prospective EPIC study of deferasirox in 1744 patients with transfusion dependent anemias. *Haematologica.* 2010;95(4):557-566.
5. Origa R, Piga A, Tartaglione I, et al. Renal safety under long-course deferasirox therapy in iron overloaded transfusion dependent β -thalassemia and other anemias [correspondence]. *Am J Hematol.* 2018;93(7):E172-E175.
6. Taher AT, Origa R, Perrotta S, et al. New film-coated tablet formulation of deferasirox is well tolerated in patients with thalassemia or lower-risk MDS: results of the

randomized, phase II ECLIPSE study. Am J Hematol. 2017;92(5):420-428.

11279958/JAD/WEB/10.24/0

Теги

- Гематология
-

Source URL: <https://www.pro.novartis.ru/therapeutic-areas/hematology/telesto>