

Место элтромбопага в терапии ИТП

Image



Место элтромбопага в терапии ИТП

Элтромбопаг является агонистом рецептора тромбопоэтина (ТПО). Аналогично эндогенному ТПО, элтромбопаг взаимодействует с тромбопоэтиновыми рецепторами (ТПО-р) мегакариоцитов, клеток-предшественниц и тромбоцитов, стимулируя тем самым продукцию тромбоцитов¹. Но механизм взаимодействия элтромбопага с ТПО-р отличается от такового для ТПО. ТПО активирует ТПО-р, связываясь с внеклеточным доменом рецептора, в то время как элтромбопаг связывается с трансмембранным доменом ТПО-р.

При ИТП на фоне развития даже выраженной тромбоцитопении не происходит адекватного увеличения уровня ТПО, что не позволяет компенсировать недостаточный уровень продукции тромбоцитов. Назначение же элтромбопага позволяет пациентам с ИТП компенсировать недостаточный уровень ТПО и восстановить уровень тромбоцитов².

Эффект элтромбопага дозозависим. Уровень тромбоцитов начинает возрастать через 5 дней приема и достигает максимума к 15-му дню. Повышение уровня тромбоцитов сопровождается снижением частоты кровотечений. После прекращения приема уровень тромбоцитов снижается до исходного уровня в течение 2 недель^{3,4}.

Эффективность и безопасность элтромбопага продемонстрированы в ходе ряда клинических исследований с участием взрослых и [детей с ИТП](#).

Исследование TRA100773B⁵

TRA100773B — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы длительностью 6 недель. В исследовании приняли участие 114 пациентов с ИТП длительностью более 6 месяцев, с уровнем тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$ на фоне терапии. Исследуемая группа получала элтромбопаг в начальной дозе 50 мг в сутки с последующей коррекцией при необходимости⁵.

К 43-му дню лечения уровень тромбоцитов от менее чем $30 \times 10^9/\text{л}$ возрос до медианного уровня $144 \times 10^9/\text{л}$ (межквартильный размах: 92,5–268). С восстановлением уровня тромбоцитов отмечалось снижение частоты кровотечений — в течение 6-недельного периода кровотечения любой степени тяжести наблюдались у 39% пациентов из группы элтромбопага и у 60% пациентов из группы плацебо (отношение шансов (ОШ) 0,27, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,09–0,88; $p =$

0,029) (рис. 1).

Image

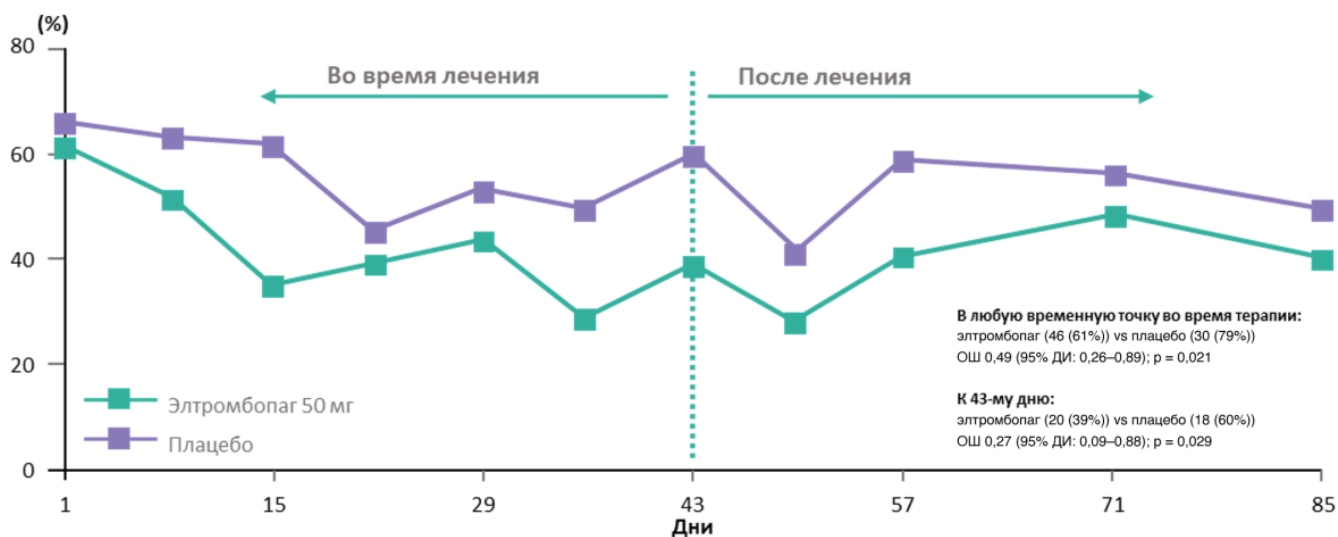


Рисунок 1. Частота любых кровотечений в группах элтромбопага и плацебо в исследовании TRA100773B

Исследование REPEAT⁶

Открытое исследование II фазы было посвящено изучению профиля эффективности элтромбопага в дозировке 50 мг в сутки, назначенного последовательно в течение 3 курсов длительностью 10 недель каждый (6 недель приема препарата и 4 недели без приема). В исследовании приняли участие 66 человек с хронической ИТП, уровень тромбоцитов 30–50 × 10⁹/л на фоне лечения⁶.

Повторное назначение элтромбопага после перерыва во 2 и 3 цикле позволяло достичь сходных показателей ответа, который сохранялся в течение всего периода терапии в каждом цикле (рис. 2).

Image

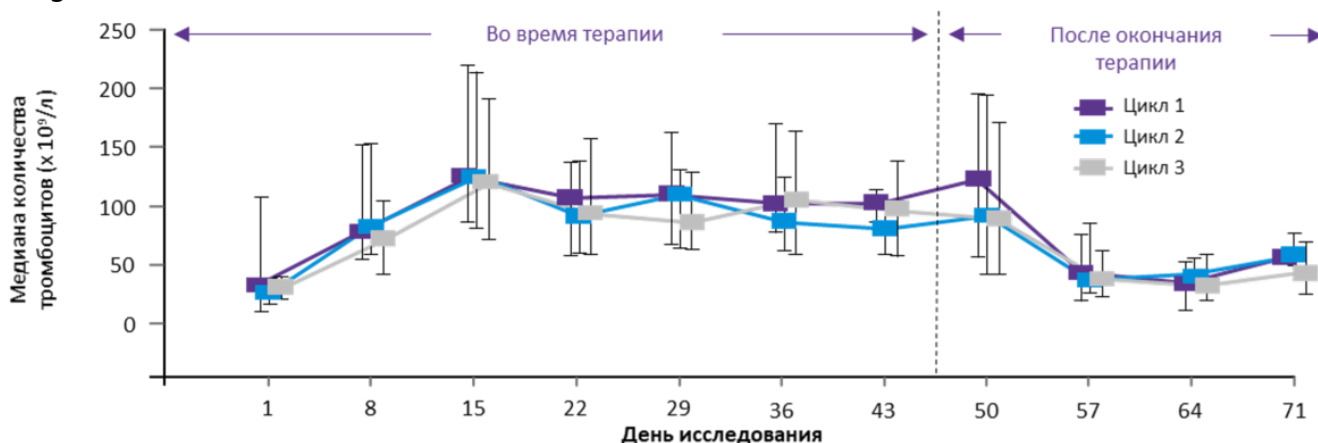


Рисунок 2. Медианы уровней тромбоцитов в течение 3 последовательных циклов приема элтромбопага в исследовании REPEAT

Частота развития всех кровотечений и клинически значимых кровотечений снижалась примерно на 50% в каждом цикле терапии.

Элтромбопаг может назначаться повторными курсами без потери в эффективности.

Исследование RAISE⁷

Рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы длительностью 6 месяцев. В исследовании участвовали 197 пациентов с длительностью ИТП более 6 месяцев, опытом лечения и уровнем тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Начальная доза элтромбопага составила 50 мг в сутки⁷.

За время исследования ответ на терапию (подъем уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) наблюдался у 79% участников из группы элтромбопага и у 28% из группы плацебо (ОШ 8,2 (99% ДИ: 3,59–18,73); $p < 0,0001$).

Значительная доля участников из группы элтромбопага (59%) отказались от приема 1 и более препарата для лечения ИТП (по сравнению с 32% в группе плацебо, ОШ 3,10 (95% ДИ: 1,24–7,75); $p = 0,02$). 84% участников из группы элтромбопага отказались от приема или снизили дозу глюкокортикостероидов.

За 6 месяцев терапии риск развития кровотечений и клинически значимых кровотечений на фоне приема элтромбопага снизился на 76% и 65% соответственно по сравнению с плацебо (ОШ 0,24; 95% ДИ: 0,16–0,38; $p < 0,0001$ и ОШ 0,35; 95% ДИ: 0,19–0,64; $p = 0,0008$) (рис. 3).

Image

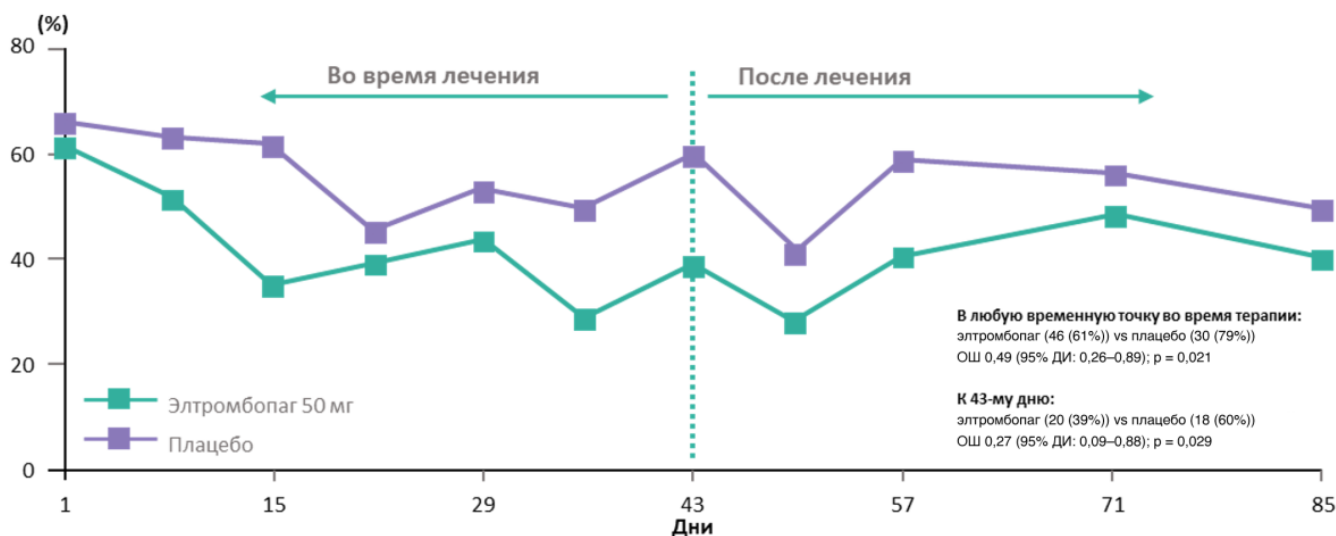


Рисунок 3. Доля пациентов с клинически значимым кровотечением (от 2-й до 4-й степени по шкале ВОЗ) в исследовании RAISE

За время исследования в неотложной помощи реже нуждались участники из группы элтромбопага (18%) по сравнению с группой плацебо (40%) (ОШ 0,33 (95% ДИ: 0,16–0,64); $p = 0,001$).

На фоне лечения отмечалось достоверное повышение качества жизни пациентов по таким аспектам, как физическое функционирование, ролевое функционирование, жизненная активность, социальное функционирование, эмоциональное состояние, физическое и психическое здоровье (рис. 4). Также было установлено, что эффективность элтромбопага у пациентов без спленэктомии и у пациентов после спленэктомии не различается.

Image

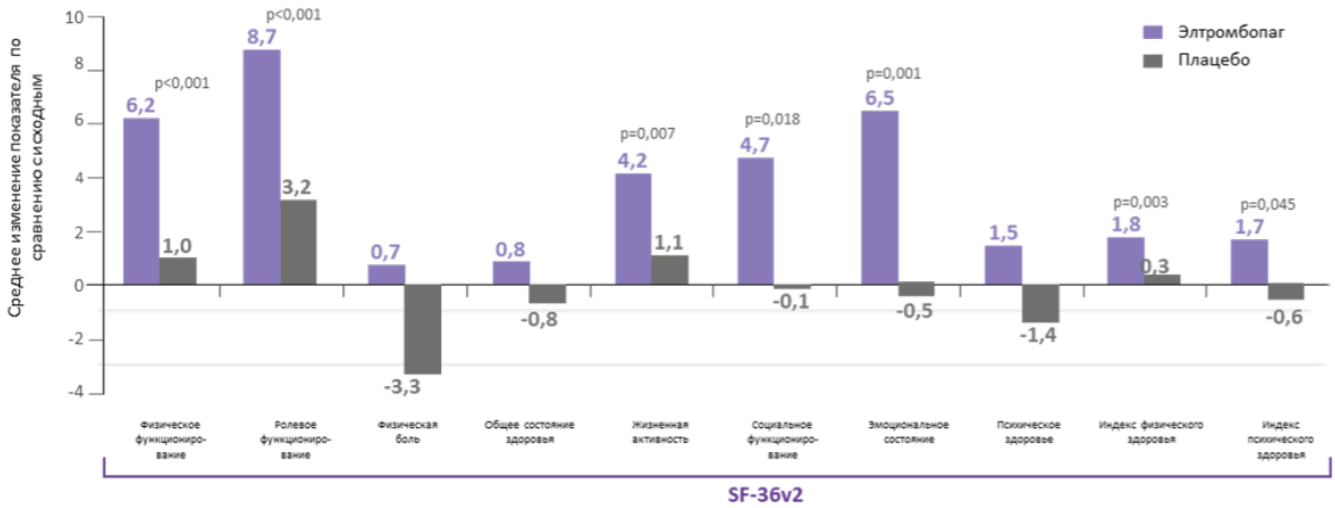


Рисунок 4. Сравнительное изменение различных аспектов качества жизни участников в исследовании RAISE по опроснику SF-36v2

Исследование EXTEND⁸

Самое продолжительное изучение применения энтромбопага. Открытое расширенное исследование III фазы с участием пациентов из предыдущих исследований применения энтромбопага при [ИТП у взрослых](#). В течение 250 недель наблюдение велось за 302 пациентами с хронической ИТП⁸.

За все время лечения 91% участников достигли уровня тромбоцитов более $30 \times 10^9/\text{л}$ и 86% — более $50 \times 10^9/\text{л}$ как минимум однократно (рис. 5).

Image

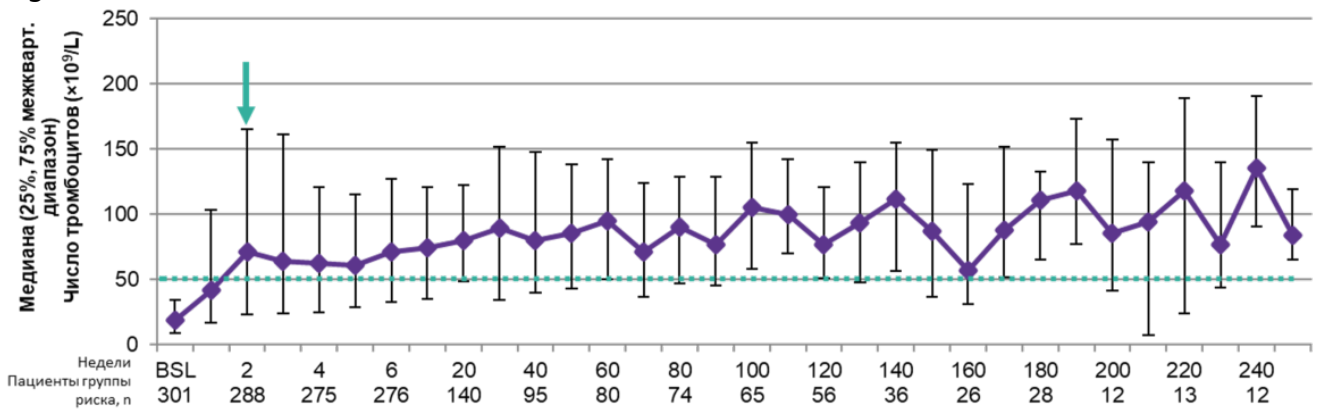


Рисунок 5. Уровень тромбоцитов на фоне долгосрочного приема энтромбопага в исследовании EXTEND

Долгосрочная терапия энтромбопагом позволила снизить частоту кровотечений с 57% до 16% через год терапии, 34% участников отказаться от приема 1 и более дополнительного препарата (чаще всего глюкокортикостероида) для лечения ИТП, а также позволила снизить частоту применения неотложной терапии на 71%. Качество жизни улучшилось примерно у 80% участников.

Исследование PETIT⁹

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PЕTIT приняли участие 67 детей в возрасте от 1 до 17 лет с рецидивирующей или рефрактерной ИТП и уровнем тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Прием элтромбопага продолжался 24 недели⁹.

Частота ответа на терапию (подъем уровня тромбоцитов более $50 \times 10^9/\text{л}$) составила 62% и 32% в группах элтромбопага и плацебо соответственно ($p = 0,011$). Потребность в неотложной терапии возникла у 13% и 50% детей из группы элтромбопага и плацебо соответственно ($p = 0,002$).

Исследование PЕTIT2¹⁰

В двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании PЕTIT2 участвовали 92 ребенка в возрасте от 1 до 17 лет с рецидивирующей или рефрактерной ИТП и уровнем тромбоцитов менее $30 \times 10^9/\text{л}$. Исследование состояло из двух этапов. На первом этапе участники получали элтромбопаг в ослепленном режиме 13 недель, затем в открытом режиме продолжали прием в течение еще 24 недель¹⁰.

Ответ на терапию наблюдался заметно чаще в группе элтромбопага (40% по сравнению с 3%, $p = 0,001$). В группе элтромбопага наблюдалось достоверное снижение частоты любых кровотечений (с 71% до 24%) и клинически значимых кровотечений (с 25% до 6%).

Безопасность элтромбопага

Оценка сравнительной безопасности элтромбопага проводилась во всех упомянутых выше исследованиях. Было показано, что ни у детей^{9,10}, ни у взрослых⁵⁻⁸ достоверных различий в частоте и тяжести нежелательных явлений между элтромбопагом и плацебо выявлено не было.

Данные реальной клинической практики

Накоплен определенный объем данных о применении элтромбопага в рутинной практике во взрослой популяции: выявлен ряд преимуществ элтромбопага по сравнению с ромиплостимом, агонистом рецепторов тромбопоэтина предыдущего поколения, с которым у элтромбопага отсутствуют прямые сравнительные клинические испытания¹¹⁻¹³. Подтверждена эффективность элтромбопага у детей¹⁴.

Список литературы

1. Новартис Фарма АГ. Револейд, таблетки, покрытые пленочной оболочкой. Инструкция по медицинскому применению. ЛСР-010032/09.; 2020.
2. Зотова ИИ, Грицаев СВ, Шилова ЕР, Потихонова НА, Абдулкадыров КМ, Чечеткин АВ. Агонисты рецептора тромбопоэтина в лечении идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (первичной иммунной тромбоцитопении): эффективность и безопасность в повседневной клинической практике. Клиническая онкогематология Фундаментальные исследования и клиническая практика. 2017;10(1).
3. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, и др. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. Blood, J Am Soc Hematol. 2007;109(11):4739-4741.
4. Bussel JB, Cheng G, Saleh MN, и др. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. N Engl J Med. 2007;357(22):2237-2247.
5. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, и др. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a

- randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009;373(9664):641-648.
6. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*. 2013;160(4):538-546.
 7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, и др. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
 8. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, и др. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood, J Am Soc Hematol*. 2017;130(23):2527-2536.
 9. Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM, и др. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015;2(8):e315-e325.
 10. Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T, и др. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;386(10004):1649-1658.
 11. Forsythe A, Schneider J, Pham T, и др. Real-world evidence on clinical outcomes in immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin receptor agonists. *J Comp Eff Res*. 2020;9(7):447-457.
 12. Cantoni S, Carpenedo M, Mazzucconi MG, и др. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients: a retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol*. 2018;93(1):58-64.
 13. Khellaf M, Viallard J-F, Hamidou M, и др. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2013;98(6):881.
 14. Giordano P, Lassandro G, Barone A, и др. Use of eltrombopag in children with chronic immune thrombocytopenia (ITP): a real life retrospective multicenter experience of the Italian Association of Pediatric Hematology and Oncology (AIEOP). *Front Med*. 2020;7:66.

11213588/REV/WEB/07.24/0

Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/mesto-eltrombopaga-v-terapii-itp>