

Элтромбопаг в первой линии терапии ТАА

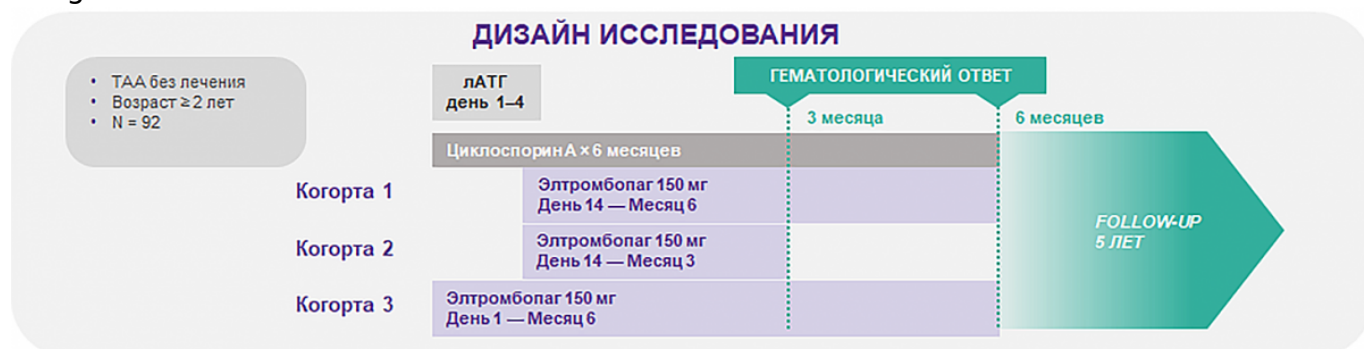
Image



## Элтромбопаг в первой линии терапии ТАА

Элтромбопаг в 1 линии терапии ТАА: исследование NIH (США)<sup>1</sup>

Image



**Примечание.**

**лАТГ** — лошадиный антиtimoцитарный глобулин.

**Первичная конечная точка:**

- Полный ответ (ПО) через 6 месяцев, определяемый как:
  - нейтрофилы  $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$
  - Hb  $\geq 10$  г/дл
  - тромбоциты  $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$

**Вторичные конечные точки:**

- Общий ответ (ОО)
- Частичный ответ (ЧО), определяемый при:
  - показателях крови, не соответствующих критериям ТАА или ПО
- Выживаемость
- Клональная эволюция
- Рецидив

## Элтромбопаг в комбинации с ИСТ позволяет достичь высоких показателей выживаемости<sup>1</sup>

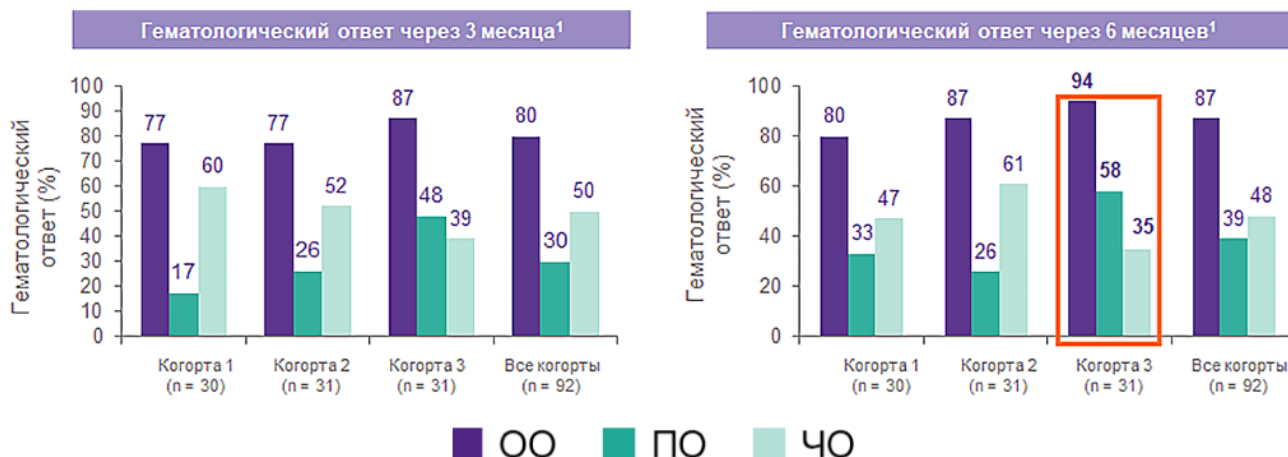
Общая выживаемость через 2 года составила 97% и 99% после учета проведения ТКМ<sup>1</sup>.

Image



## Элтромбопаг в комбинации с ИСТ улучшает гематологический ответ<sup>1</sup>

Image



## Исторические данные ответа на ИСТ<sup>2,3</sup>:

- Общий ответ ~ **60-70%**;
- Полный ответ ~ **10%**

Чем раньше начата терапия элтромбопагом, тем выше частота полных ответов<sup>1</sup>

Image

Когорта	Режим терапии препаратом Револейд	Количество пациентов	Полные ответы через 6 месяцев	p*
1	С дня 14 по 6 месяцев	30	33%	0,01
2	С дня 14 по 3 месяца	31	26%	0,06
3	С дня 1 по 6 месяцев	31	<b>58%</b>	<b>&lt; 0,001</b>

**Примечание.**

\* Значение P относится к оценке нуль-гипотезы, согласно которой частота полных ответов за 6 месяцев должна была составить не ниже 30%.

**Частота полных ответов в исторической когорте — 10%<sup>2,3</sup>.**

**Частота клональной эволюции на фоне терапии элтромбопаг + ИСТ была сопоставима с таковой при применении стандартной ИСТ<sup>1,4</sup>**

**Клональная эволюция произошла у 7/92 пациентов (8%).**

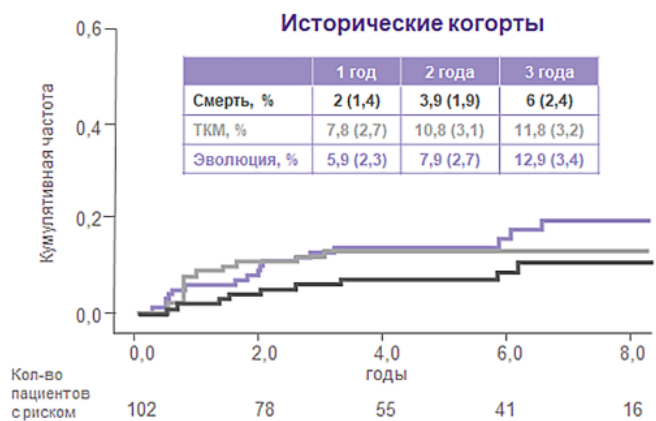
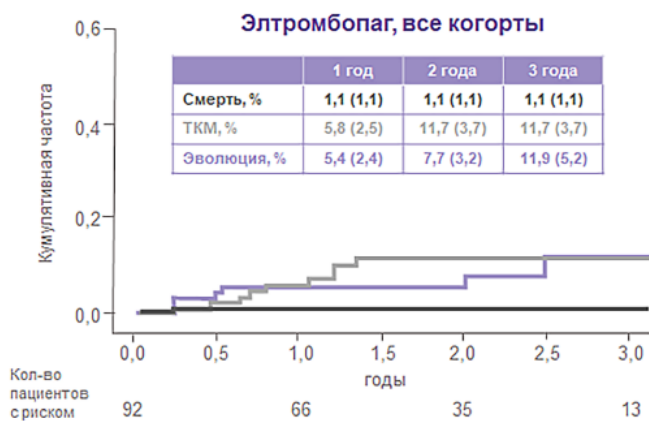
Image

Возраст	Ответ	Время до эволюции (месяцы)	Цитогенетика	Дисплазия КМ	Исход	МДС/ОМЛ somatic gene mutations (VAF)
68	ПО	3	46, XX, del(13) (q12q22)[cp3]/46,XX[17]	Нет	Цитогенетика нормализовалась	none detected
39	ПО	30	48,XX +6 +15 [2]/46,XX[18]	Нет	Стабильно	DNMT3A (3%)
64	ЧО	3	45,XX,t(3;3) (q21;q26),-7[3]/46, XX[17]	Да	AML/HSCT, death (RTEL1)	none detected
72	ЧО/ Рецидив	30	45, XY,-7[20]	Да	Стабильно	ASXL1 (24%) RUNX1 (12%)
48	ЧО/ Рецидив	6	46,XX,del (7) (p13p15)[3]/46,XX[19]	Нет	HSCT	DNMT3A (15%)
61	ЧО	6	45,XX,-7[7]/46,XX[16]	Да	Proceeding to HSCT	none detected
16	Нет	3	45,XY,-7[6]/46,XY[14]	Нет	HSCT (RTEL1)	none detected

**Примечание.**

**VAF** — вариантная частота аллелей.

Image



Через 2 года применения элтромбопага частота клональной эволюции составила 7,7%<sup>1,4</sup>.

В исторической когорте у пациентов, не принимавших элтромбопаг, этот показатель — 7,9%.

Нарушения функции печени были транзиторными и не приводили к отмене препарата элтромбопаг<sup>1</sup>

Image

НЯ 3 степени или выше или СНЯ, относящиеся к элтромбопагу, n (%)	Пациенты, n = 92
Макулопапулезная сыпь	0,01
Зуд	1 (1)
Боль в животе	2 (2)
Лабораторное нарушение функции печени	17 (18)
Увеличение АЛТ	9 (10)
Увеличение АСТ	3 (3)
Увеличение Бр	12 (13)

Два тяжелых НЯ в виде сыпи на коже привели к временной отмене элтромбопага.

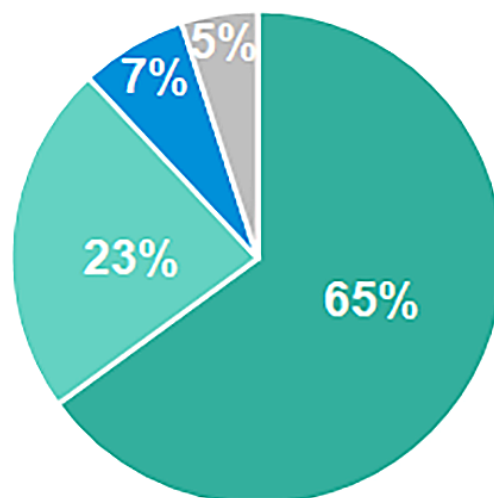
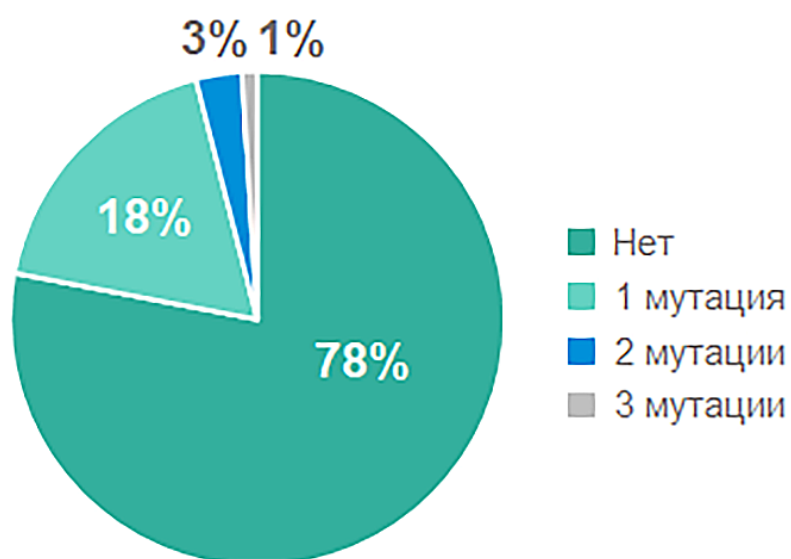
Доли пациентов с соматической мутацией после лечения ИСТ и ИСТ + элтромбопаг<sup>5,6</sup>

22% vs 35% пациентов развивают соматические мутации после терапии ИСТ + элтромбопаг vs ИСТ моно.

Image

## ИСТ + элтромбопаг<sup>5</sup>

## ИСТ моно<sup>6</sup>



**Общая частота мутаций при применении препарата элтромбопаг и без сопоставимы<sup>5-7</sup>**

**Частота выявления четырех наиболее частых мутаций при АА.**

Image

Гены	Kulasekararaj <sup>7*</sup>	Yoshizato <sup>6†</sup>	NIH study <sup>5</sup>
<b>DNMT3A</b>	8,3%	8,4%	4%
<b>ASXL1</b>	<b>8%</b>	<b>6,2%</b>	<b>8%</b>
<b>BCOR/BCORL1</b>	4%	9,3%	7%
<b>PIGA</b>	N/A	7,5%	N/A
<b>Median VAF</b>	20%	9,3%	13%

**Примечание.**

\* 71% предварительно получали ИСТ, 29% — нет.

† Все ранее получали ИСТ.

**VAF** — вариантная частота аллелей.

**Все пациенты, развившие соматические мутации, достигали**

## гематологического ответа на элтромбопаг + ИСТ в 1 линии<sup>5</sup>

Image

	Мутация «+», n = 20 (%)	Мутация «-», n = 70 (%)
<b>Общий ответ</b>	<b>20 (100)</b>	<b>60 (86)</b>
<b>Полный ответ</b>	13 (65)	23 (33)
<b>Клональная эволюция</b>	3 (15)	4 (6)
<b>Рецидив</b>	5 (25)	20 (29)
<b>Смерть</b>	—	3 (4)

**Показатели переносимости и безопасности терапии элтромбопаг + ИСТ сопоставимы с таковыми при стандартной ИСТ<sup>1</sup>**

**Серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом элтромбопаг<sup>1</sup>.**

Image

Явления	Пациенты (n = 92)* Количество (%)	
<b>Кожа</b>		
Макулопапулезная сыпь <sup>†</sup>	2	(2)
Зуд	1	(1)
<b>Боль в животе</b>	2	(2)
<b>Отклонения в результатах биохимических показателей функции печени</b>	17	(18)
Повышение уровней АЛТ	9	(10)
Повышение уровней АСТ	3	(3)
Повышение уровней билирубина	12	(13)

**Примечание.**

\* Репрезентативно в отношении когорт 1, 2 и 3.

† У 2 пациентов (1 в когорте 2 и 1 в когорте 3) развилась тяжелая кожная реакция, в связи с которой Револейд был отменен.

**ТАА** — тяжелая апластическая анемия; **АЛТ** — аланинаминотрансфераза; **АСТ** — аспартатаминотрансфераза.

Image

**Нарушения функции печени были транзиторными и не приводили к отмене элтромбопага<sup>1</sup>.**

Image

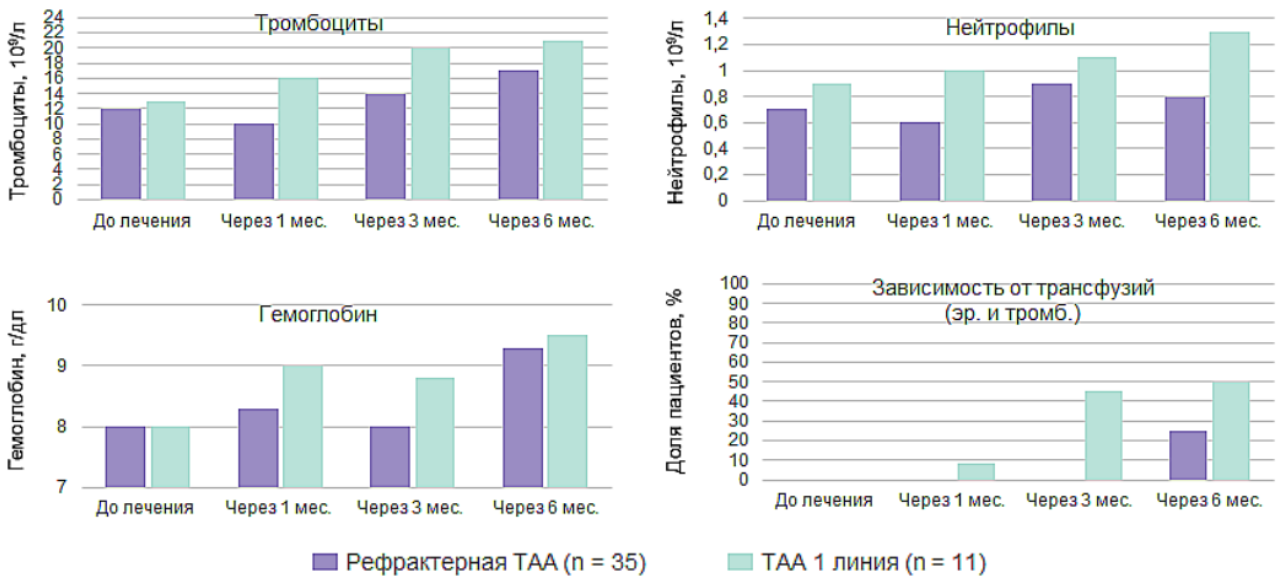
**Частота клональной эволюции на фоне терапии элтромбопаг + ИСТ была сопоставима с таковой при применении стандартной ИСТ<sup>1</sup>.**

Image

- Профиль безопасности у педиатрических пациентов (n = 37) соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в общей популяции<sup>1</sup>.
- У 15 (10%) пациентов по результатам цитогенетических анализов были описаны aberrации, включая 7 пациентов с утратой хромосомы 7 и 1 пациента с признаками дисплазии костного мозга<sup>1</sup>.

# Линейный ответ на элтромбопаг в условиях реальной клинической практики<sup>8</sup>

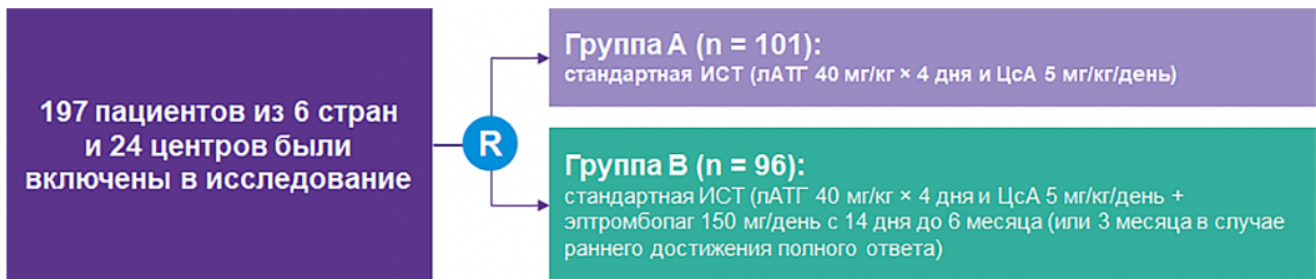
Image



## Результаты проспективного рандомизированного многоцентрового исследования EBMT III фазы по изучению применения АТГ и ЦсА в комбинации с элтромбопагом или без в 1-й линии терапии у пациентов с ТАА (RACE)<sup>9,10</sup>

Методы<sup>9,10</sup>

Image



### Первичная конечная точка:

- Полный ответ (ПО) через 3 месяца.
- ПО определен как:
  - Нб > 10 г/дл, АЧН > 1,000/мкл и тромбоциты > 100,000 мкл.

### Вторичные конечные точки:

- Общая выживаемость.
- Гематологический ответ через 6 месяцев.
- Клональная эволюция и аллельная нагрузка соматических миелоидных мутаций.

## Критерии включения пациентов<sup>10</sup>

### 1. Установленный диагноз ТАА или СТАА, определенный на основании:

- Как минимум двух из следующих критериев:

- — абсолютное число нейтрофилов (АЧН)  $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$  (ТАА) или  $< 0,2 \times 10^9/\text{л}$  (СТАА);
- — тромбоциты  $< 20 \times 10^9/\text{л}$ ;
- — ретикулоциты  $< 60 \times 10^9/\text{л}$ ;
- Низкоклеточный костный мозг ( $< 30\%$  клеточности без признаков фиброза или злокачественных клеток).

## **2. Возраст $\geq 15$ лет.**

### **Характеристика включенных пациентов<sup>11</sup>**

Image

	Arm A	Arm B	Total
<b>Число пациентов</b>	101 (51,3%)	96 (48,7%)	197 (100%)
<b>Возраст (медиана, мин-макс)</b>	52 (15–81)	55 (16–77)	53 (15–81)
<b>Возрастные категории (n, %)</b>			
< 18	7 (6,9%)	2 (2,1%)	9 (4,6%)
18 –< 40	29 (28,7%)	27 (28,1%)	56 (28,4%)
40 –< 65	43 (42,6%)	43 (44,8%)	86 (43,7%)
> 65	22 (21,8)	24 (25,0%)	46 (23,4%)
<b>Пол (n, %)</b>			
Мужчины	52 (51,5%)	56 (58,3%)	108 (54,8%)
Женщины	49 (48,5%)	40 (41,7%)	89 (45,2%)
<b>Тяжесть АА (n, %)</b>			
SAA	67 (66,3%)	62 (64,6%)	129 (65,5%)
vSAA	34 (33,7%)	34 (35,4%)	68 (34,5%)
<b>Тромбоциты × 10<sup>9</sup>/л (медиана, мин-макс)</b>	18 (1–76)	15 (1–109)	17 (1–109)
<b>Нейтрофилы × 10<sup>9</sup>/л (медиана, мин-макс)</b>	0,30 (0,00–1,54)	0,46 (0,00–4,3)	0,39 (0,00–4,3)
<b>Лимфоциты × 10<sup>9</sup>/л (медиана, мин-макс)</b>	1,43 (0,64–3,45)	1,36 (0,14–2,73)	1,40 (0,14–3,45)
<b>Ретикулоциты × 10<sup>9</sup>/л (медиана, мин-макс)</b>	20,0 (0,0–85,0)	25,5 (0,0–121,0)	21,1 (0,0–121,0)
<b>Гемоглобин г/л (медиана, мин-макс)</b>	8,5 (2,3–10,8)	8,3 (3,3–12,2)	8,4 (2,3–12,2)
<b>Гранулоциты PNH &gt; 0,1% (n, %)</b>	58 (59,2%)	42 (45,2%)	100 (52,4%)
<b>Гранулоциты PNH &gt; 1,0% (n, %)</b>	44 (44,9%)	33 (35,5%)	77 (40,3%)

## Результаты<sup>9</sup>

- Исходные характеристики были сравнимы в двух группах, включая средний возраст (52 и 55 лет), разбивку по возрасту (< 40 лет 35,6% и 30,2%), тяжесть течения болезни (сверхтяжелая АА 33,7% и 35,4% в группах А и В соответственно), наличие ПНГ-клона (59,2% и 45,2% в группах А и В соответственно).
- Средний период наблюдения составил 18 месяцев.

### Image

- К моменту проведения анализа ОО через 6 месяцев для выживших пациентов, без трансплантации и клональной эволюции, составил 50,0% в группе А и 76,3% в группе В (OR: 3,8).
- СНЯ были сопоставимы в обеих группах: 8 и 7 пациентов соответственно выбыли из исследования досрочно вследствие необходимости проведения ТКМ.
- Клональная эволюция произошла у 1 пациента в группе А (нарушение кариотипа через 6,5 месяцев после рандомизации) и у 3 пациентов в группе В (2 нарушения кариотипа и 1 МДС через 6,2, 6,3 и 12,0 месяца после рандомизации).
- Был проведен NGS-анализ с использованием молекулярной таргетной панели из 31 гена. К моменту проведения этого анализа были доступны образцы 163 пациентов на старте исследования и 132 пациентов через 6 месяцев, изменений со стороны соматических миелоидных мутаций зафиксировано не было (baseline: VAF > 1% 38,2% в группе А vs 36,6% в группе В).

### За время исследования умерло 22 пациента<sup>9</sup>:

- 14 в группе А, OS 83,2% через 24 месяца.
- 8 в группе В, OS 86,3% через 24 месяца (p = 0,142)

### Image

**ПКК была достигнута у 9,9% и 21,9% пациентов групп А и В соответственно (OR 3,2, p = 0,012)<sup>9</sup>.**

**Частота достижения общего ответа (ОО = ПО + ЧО) составила 31,7% и 59,4% соответственно.**

## Заключение<sup>9</sup>

**Результаты этого исследования поддерживают применение комбинации ЛАТГ, ЦсА и элтромбопага в качестве стандарта терапии первой линии для пациентов с ТАА и СТАА, не подлежащих трансплантации.**

## Список литературы

1. Townsley D.M. et al. Eltrombopag Added to Standard Immunosuppression for Aplastic Anemia. *N Engl J Med*. 2017;376(16):1540-1550. doi: 10.1056/NEJMoa1613878
2. Scheinberg P. et al. *Haematologica* 2009;94:348-354.
3. Scheinberg P. et al. *N Engl J Med* 2011;365:430-438.
4. Dumitriu B. et al. *Blood* 2015;125:706-709.
5. Townsley D.M. et al. *Blood* 2016;128:abst 727, oral presentation at ASH 2016.
6. Yoshizato T. et al. *N Engl J Med* 2015;373:35-47.
7. Kulasekararaj A.G. et al. *Blood* 2014;124:2698-2704.
8. Lengline E. et al. Nationwide survey on the use of eltrombopag in patients with severe aplastic anemia: a report on behalf of the French Reference Center for Aplastic Anemia *Haematologica* 2018, Volume 103(2):212-220.
9. Régis Peffault de Latour, Results of the EBMT SAAWP phase III prospective randomized multicenter RACE study of horse ATG and Cyclosporin with or without Eltrombopag in naive SAA patients. EBMT-2020 abstract, available at <https://www.professionalabstracts.com/ebmt2020/iPlanner/#/presentation/776>

10. Régis Peffault de Latour, EBMT-2018 poster, available at [https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-04/1.%20EBMT2018\\_Poster\\_CTO\\_Race\\_FINAL.pdf](https://www.ebmt.org/sites/default/files/2018-04/1.%20EBMT2018_Poster_CTO_Race_FINAL.pdf)
11. Régis Peffault de Latour, Results of the EBMT SAAWP phase III prospective randomized multicenter RACE study of horse ATG and Ciclisporin with or without Eltrombopag in naive SAA patients. EBMT-2020 RACE trial poster, available at <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-08/RACE%20Trial.pdf>

11213654/REV/WEB/07.24/0

---

## Теги

- Гематология
- 

## Source URL:

<https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/eltrombopag-v-pervoy-linii-terapii-taa>