



Иммунная тромбоцитопения у детей; проблемные вопросы

Оглавление

[ИТП у детей](#)

[Качество жизни](#)

[Возможные проблемы](#)

[Впервые диагностированная ИТП](#)

[Спленэктомия](#)

[Ритуксимаб](#)

[Обзор: лечение хронической ИТП](#)

[ИТП у детей: руководства](#)

[ИТП у детей: результаты исследования PETIT2](#)

[Нежелательные явления](#)

[Заключение](#)

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) у детей: проблемные вопросы

Доказательная медицина¹

Острый лимфобластный лейкоз

- 3-4 случая на 100 000
- Рецидивы 15%
- Более 90% получают лечение согласно национальному протоколу
- 80% участвуют в клиническом исследовании

Иммунная тромбоцитопения

- 5 случаев на 100 000
- 15% - хроническая ИТП (хИТП)
- Национального протокола нет
- Первые рандомизированные педиатрические исследования в Великобритании –

в 2011 году

- <1% участвуют в клиническом исследовании

Стандартизация²

Классификация в зависимости от длительности

- Впервые диагностированное заболевание (<3 месяцев)
- Персистирующее течение (3 – 12 месяцев)
- Хроническое течение (>12 месяцев)

Тяжесть

- Тяжелое течение – клинически значимые кровотечения вне зависимости от уровней тромбоцитов
- Валидация количественных методов оценки кровотечений

Задачи терапии

- Избежать необоснованного лечения в наименее тяжелых случаях, в особенности у детей
- Минимизировать объем применения стероидов
- Добиться безопасных уровней тромбоцитов (>30 x 10⁹/л)
- Улучшить медицинские компоненты качества жизни

Параметры, по которым оцениваются результаты лечения³⁻⁵

Уровни тромбоцитов

- <20 x 10⁹/л: повышен риск тяжелых кровотечений
- 20-50 x 10⁹/л: подкожные кровоподтеки, меноррагии, низкий риск
- >50 x 10⁹/л: как правило, симптоматика отсутствует

Геморрагические эпизоды

- Опубликовано множество различных методов количественной оценки
- Тяжесть или частота

Медицинские компоненты качества жизни

- Как последствия заболевания, так и последствия лечения

Затраты

Тяжесть кровотечений⁶

	Доля детей в зависимости от тяжести кровотечений	Средние уровни тромбоцитов (x 10 ⁹ /л)	Среднее количество локализаций кровотечений	Доля получающих лечение
--	--------------------------------------------------	---------------------------------------------------	---------------------------------------------	-------------------------

	Доля детей в зависимости от тяжести кровотечений	Средние уровни тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$)	Среднее количество локализаций кровотечений	Доля получающих лечение
Слабые	n = 112 (54%)	14	1,9	n = 8 (7%)
Умеренные	n = 92 (42%)	8	2,5	n = 22 (24%)
Тяжелые	n = 8 (4%)	6	3,6	n = 5 (62%)

Что нас беспокоит в первую очередь?^{3,7}

Внутричерепные кровоизлияния

- Lilleyman 1994 — 14 случаев за 20 лет (0,1%)
- ICIS Kuhne 2003 0,002%

Тяжелые кровотечения 3-5%

- ЖКК, урогенитальные кровотечения, носовые кровотечения, меноррагии

Image

Основные результаты обзоров частоты внутричерепных кровоизлияний у детей с ИТП

Источник, страна	Пациенты (n)	Внутричерепные кровоизлияния	Смертность	Уровни тромбоцитов на момент развития ($\times 10^9/\text{л}$)	Дополнительные факторы
So at al (2013) Гонконг	276	8 (3%)	1 (12%)	<10 у 50% 5 - 82	Острые случаи (n = 3) • Хронические случаи (n = 5) • Травма головы (n = 2) • АВМ (n = 1)
Choudhary et al (2009) Индия	750	17 (2%)	4 (24%)	2 - 50	Травма (n = 1) (? НПВС) • ВК при обращении (n = 5)
Psaila et al (2009) США		40 (примерно 0,19 - 0,78%)	25%	<20 у 90% <10 у 75% 1 - 61	Травма головы (n = 13) • НПВС (n = 3) • Кровотечение из мочевых путей (n = 9)

Источник, страна	Пациенты (n)	Внутричерепные кровоизлияния	Смертность	Уровни тромбоцитов на момент развития ($\times 10^9/\text{л}$)	Дополнительные факторы
<i>Iyori et al (2000)</i> Япония	772	4 (0,52%)	0	Медиана $5,2 \pm 3,7$	Менструация (n = 2) • Вирусные инфекции (n = 3) • СКВ (n = 3)
<i>Lilleyman (1994)</i> Великобритания		14 (примерно 0,1%)	8 (57%)	<10 у 15%	АВН (n = 2) • ЧМТ (n = 2)
<i>Elalfy et al (2010)</i> Египет	1840	10 (0,5%)	2 (20%)	<10 у 70%	Травма головы (n = 1) • Острая ИТП (n = 4) • Персистирующее течение (n = 2) • Хроническое течение (n = 4)

ИТП = иммунная тромбоцитопения; **ВК** = внутричерепное кровоизлияние; **АВМ** = артериовенозная мальформация; **НПВС** = нестероидные противовоспалительные средства; **СКВ** = системная красная волчанка; **АВН** = аваскулярный некроз; **ЧМТ** = черепно-мозговая травма

Эпизоды лечения⁸

- Анализ данных по 421 ребенку в марте 2012 года
- У 119 детей (28%) потребовалось 208 эпизодов лечения

Длительность ИТП	Количество детей, получающих терапию	Процент от группы	Количество пациентов на месяц соответствующей фазы
0 ≤ 3 месяцев	72	17,5%	24
3 - 12 месяцев	28	10,1%	3,1
>12 месяцев (в среднем - 27 месяцев)	19	20,7%	1,3

Данные Британского регистра в 2012 году: ответы на лечение⁸

Среднее количество тромбоцитов после терапии	День 0	День 2	День 7	6 недель	3 месяца
Без лечения	13*	18	61	140	98
Стероиды	13	26	103	109	88
в/в Ig	8	62	169	115	145

Качество жизни⁹

Медицинские компоненты качества жизни

- Независимый параметр, определяющий результаты лечения

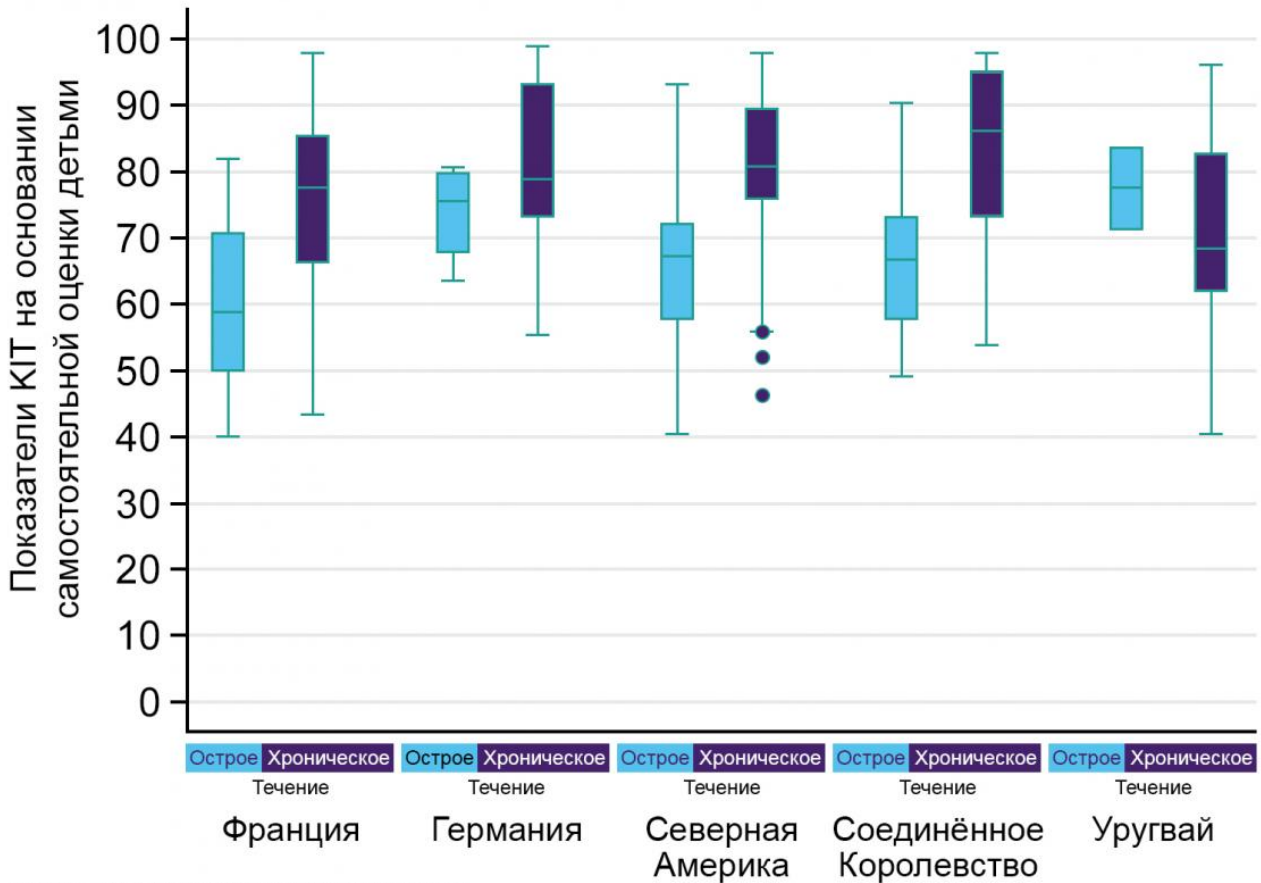
KIT

- Инструмент оценки качества жизни, специфичный для ИТП
- Разработан Канадской группой (Blanchette, Klassen, Bernard)
- Валидация в США и в международном масштабе (Великобритания, Франция, Уругвай, Германия)
- Применительно к ребенку и к лицу, осуществляющему уход за ним (родителям)

Данные качества жизни по странам^{10,11}

Image

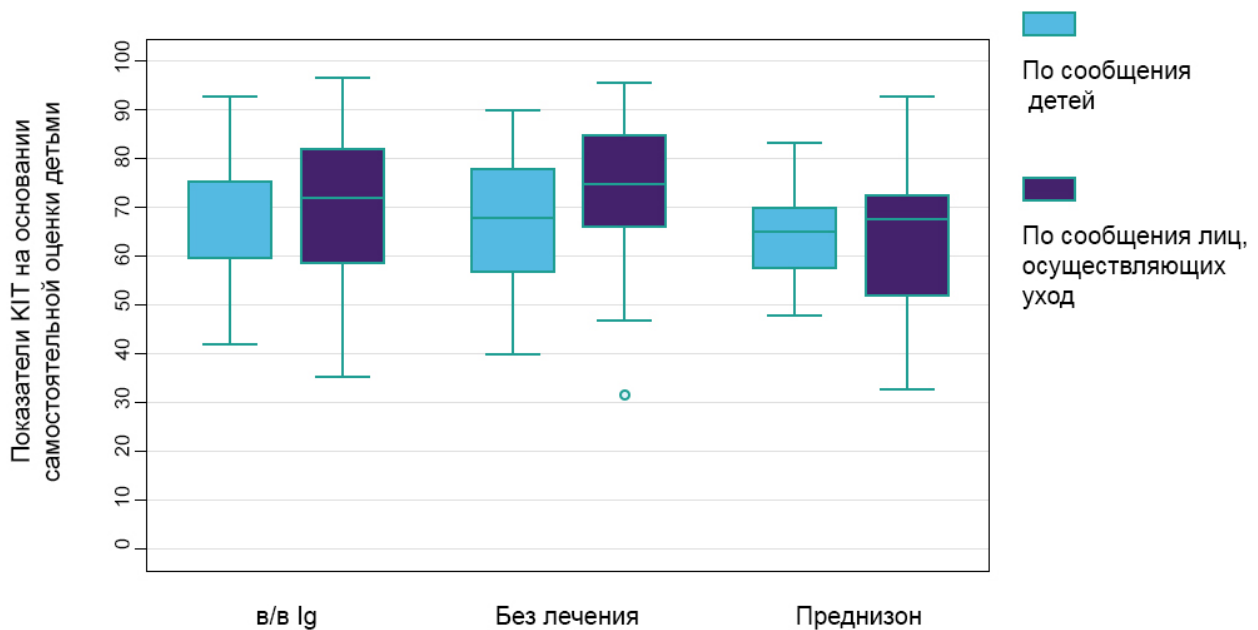
Данные качества жизни по странам



Klaassen RJ et al. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(1):95-100

Image

Рисунок — показатели КИТ у пациентов с впервые диагностированным заболеванием



Возможные проблемы: впервые диагностированное заболевание¹²

Риск кровотечений наиболее высок при уровнях тромбоцитов <20

- У >80% при первом обращении уровни тромбоцитов <20, при этом кровотечений нет
- В большинстве случаев происходит быстрое улучшение без каких-либо вмешательств
- Нет объективных данных в пользу того, что лечение предотвращает кровотечения

Тяжелые кровотечения у 3-4%

- Предиктивного теста нет

Решения по выбору терапии^{4,11,12}

Терапия, позволяющая повысить уровни тромбоцитов

- Активное кровотечение в единственной локализации
- Кровотечения во множестве локализаций
- Подтвержденный диагноз

Факторы со стороны пациента

- Возраст, сопутствующие заболевания, образ жизни

Социальные факторы

- Ответственность родителей, расстояние до клиники, стоимость лечения

Факторы со стороны заболевания

- Предшествующее течение заболевания, тяжесть кровотечений в анамнезе, ранее достигнутые ответы

Впервые диагностированная ИТП^{4-6,12}

Поддерживающая терапия

Стероиды

- Тип стероида, доза, длительность лечения
- Длительность ответа
- Значимые побочные эффекты

Иммуноглобулин (в/в Ig) и WinRho

- Продукты крови, полученные из пула
- Значимые побочные эффекты

Возможности ведения пациентов: тактика активного наблюдения^{3,13,14}

ЗА	ПРОТИВ
Спонтанные ремиссии или «излечение» - до 10% детей за год	Могут ограничивать медицинские компоненты качества жизни
У большинства детей и взрослых тяжелые кровотечения отсутствуют	Сохраняется риск тяжелых или угрожающих жизни кровотечений
Низкая стоимость	Нежелательные эффекты препаратов, используемых по поводу возникающих кровотечений

Тактика активного наблюдения: противоречивые вопросы^{3,13,14}

Когда следует вмешаться?

- Частые кровотечения? Более трех эпизодов лечения за 6 месяцев?
- Тяжелые кровотечения? Однократный эпизод?
- Отсутствие ответа на пробное применение стероидов?
- Сопутствующие заболевания?

Коррекция образа жизни и модификация течения заболевания

- Степень нарушения медицинских компонентов качества жизни
- Степень ограничений со стороны образа жизни
- Летаргия

Спленэктомия^{3,4,14}

«Излечение» у 2/3 – 3/4 пациентов	Эффективна «только» у 2/3 – 3/4 пациентов
Побочные эффекты процедуры малораспространены	Риск возникновения необходимости в дополнительной спленэктомии
По-видимому, низкая частота поздних кровотечений после спленэктомии, в особенности при лапароскопическом доступе	Вопрос об оптимальной профилактике сепсиса остается открытым

Низкая частота сепсиса после спленэктомии	Высокая стоимость
	Риск периоперационных кровотечений
	Риск утраты моноцитов, которые могут играть роль в снижении активности заболевания и оставаться в селезенке
	Неэффективность анти-D после спленэктомии
	Необратимость процедуры
	Потенциальные долгосрочные побочные эффекты: легочная гипертензия, тромботические эпизоды, сепсис и злокачественные новообразования

Спленэктомия - риск инфекционных осложнений¹⁵

Роль селезенки

- Фильтр, способствующий устранению микроорганизмов, старых или поврежденных эритроцитов
- Хранение железа, эритроцитов и тромбоцитов
- Фагоцитоз клеток или микроорганизмов, покрытых антителами
- Синтез IgM B-лимфоцитами памяти
- Удаление опсонизированных бактерий макрофагами
- Хранение и мобилизация моноцитов, вовлеченных в регуляцию воспалительного процесса

Bisharat 2001

- Мета-анализ с 1966 по 1996 годы
- ИТП: 2% инвазивных инфекций, 1,2% смертность
- Частота ниже при ИТП, чем при других состояниях (большой талассемии)
- Максимальный риск у детей
- Максимальный риск в первые 90 дней (относительный риск 33,6), однако сохраняется >1 года (относительный риск 2,3)

Спленэктомия - прочие риски¹⁶

Сосудистые осложнения

- ТГВ или ТЭЛА 0,6, 0,7% в первые 90 дней
 - — Относительный риск 32,6, относительный риск 3,4 >1 года

- Тромбоз воротной вены
 - — Возможное распространение тромбоза культи селезеночной вены
 - — КТ-признаки в 55% случаев после лапароскопической процедуры, по сравнению с 19% после открытого доступа
 - — 1,6% с симптоматикой
 - — Низкая частота при ИТП по сравнению со спленэктомиями по другим показаниям

Злокачественные новообразования

- Увеличение риска на 50%

Спленэктомия - противоречивые вопросы¹⁶

Длительность ожидания

- Целесообразность отсрочить до >12 месяцев длительности заболевания?
- Целесообразность отсрочить до возраста в >5 лет?

Роль сканирования аутологичных тромбоцитов с индием-111?

Следует ли сначала убедиться в неэффективности дальнейших методов консервативного лечения?

Ритуксимаб^{4,5,12,17}

Эффективность в по крайней мере 33% случаев, с нормализацией уровней тромбоцитов продолжительностью 6-12 месяцев	Долгосрочная токсичность недостаточно хорошо описана в какой-либо популяции, тем более у детей
Удовлетворительная переносимость без явных признаков выраженной токсичности инфузий, при низкой начальной скорости введения и при условии премедикации	Риск длительной иммуносупрессии, развития ПМЛ и активации вирусного гепатита В
Еженедельное введение на протяжении 4 недель, с последующим «завершением» терапии	Высокая стоимость
Эффективность как до, так и после спленэктомии	Частота стойких ответов на ритуксимаб не превышает 40%
Возможность повторного применения при рецидиве у пациентов, первоначально достигших ответа	Предикторные факторы, позволяющие прогнозировать ответы на ритуксимаб, не описаны

Отсутствие блокирующих эффектов в отношении прочих видов терапии ИТП	Сывороточная болезнь у неясного процента пациентов
	Отсутствие рандомизированных исследований; препарат не зарегистрирован для лечения ИТП

Сравнение ритуксимаба и плацебо¹⁸

Рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование

60 пациентов (>18 лет)

После 6 месяцев разницы в результатах не выявлено

- По уровням тромбоцитов
- По тяжести кровотечений
- По применению дополнительных методов терапии

Ритуксимаб - противоречивые вопросы^{14,18}

Введение?

- Доза: 375 мг/м² при общей дозе в 100 мг
- Количество доз

Эффективна ли терапия?

Можно ли увеличить число ответов?

- Комбинация с дексаметазоном
- Поддерживающая терапия

Риск осложнений

- Реактивация вирусов: ВИЧ, гепатиты
- Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия (JC-вирус)
- Идиопатический пневмонит

Агонист рецепторов ТРО^{4,5,12,17,19}

Множество плацебо-контролируемых исследований	Лечение не носит радикальный характер
Проценты ответов выше, чем при использовании других видов терапии второй линии	Рикошетная тромбоцитопения после отмены

Эффективны как до, так и после спленэктомии	Неизвестна долгосрочная безопасность, включая потенциальную возможность фиброза костного мозга
Ответы почти всегда сохраняются даже на фоне продолжения терапии другими препаратами	Высокая стоимость
Объективные признаки улучшения качества жизни	Потенциальная возможность развития тромбозов
Хорошая переносимость	В редких случаях – потенциальная возможность развития злокачественных новообразований
Зарегистрированы по всему миру для лечения хронической ИТП у взрослых пациентов	Опасения, связанные с гепатотоксичностью одного из препаратов

Обзор: лечение хронической ИТП^{4-6,12,21}

Тактика активного наблюдения

- Подходит большинству детей

Спленэктомия

- Только при длительности ИТП >12 месяцев
- Утрата эффективности по крайней мере одного из видов консервативного лечения?

Ритуксимаб

- Возможно, не превосходит плацебо
- Отсутствие клинических исследований, тем более у детей
- Рассмотреть такую возможность при ограниченных перспективах назначения агонистов TPO-R или плохой комплаентности

Агонист TPO-R

- Зарегистрирован для применения у взрослых; имеются данные педиатрических клинических исследований
- В Великобритании требуется финансирование NHS England или участие в клинических исследованиях
- Необходимость регулярного мониторинга

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) у детей: руководства, существующие на данный момент

Стандартизация²

Задачи терапии

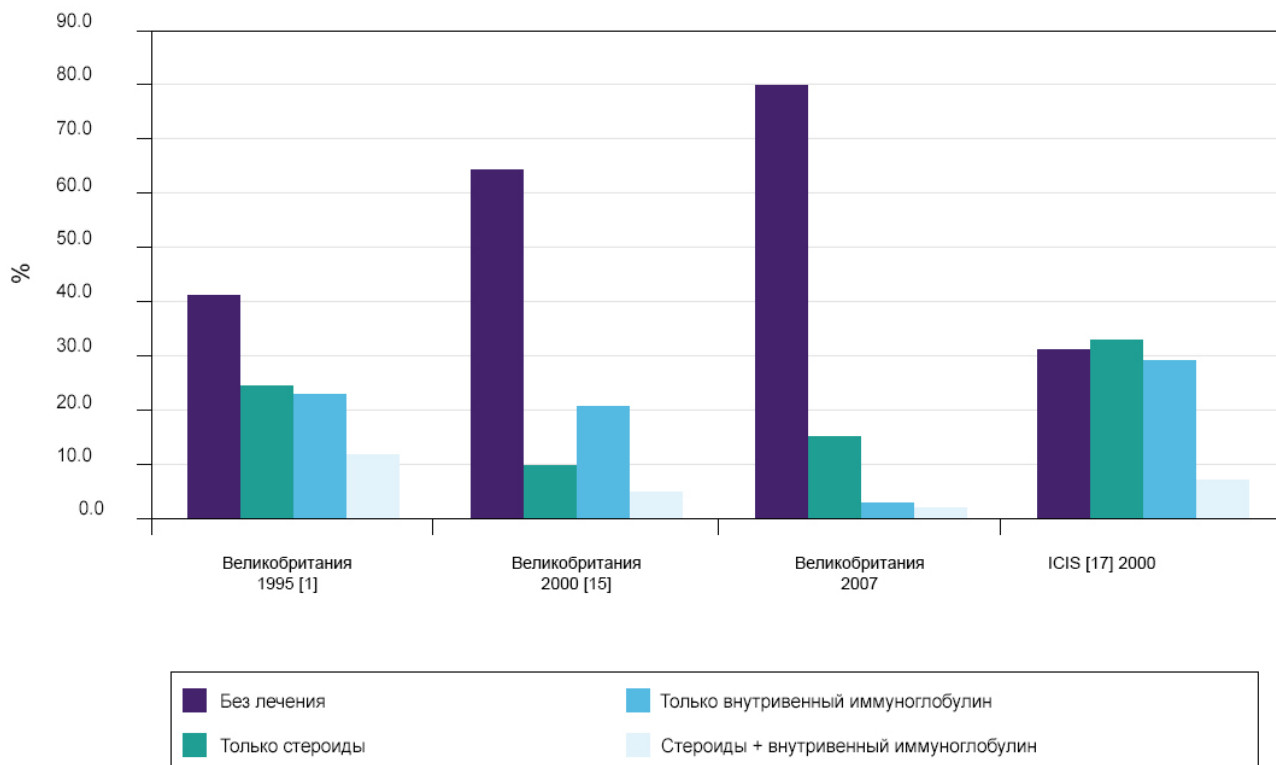
- Избежать необоснованного лечения в наименее тяжелых случаях, в особенности у детей
- Минимизировать объем применения стероидов
- Добиться безопасных уровней тромбоцитов ($>30 \times 10^9/\text{л}$)
- Улучшить медицинские компоненты качества жизни (HRQoL)s

Руководства по изучению и лечению ИТП у взрослых, у детей и во время беременности^{3,6,12,22}

- У детей с острой ИТП и легким клиническим течением может быть достаточно поддерживающих рекомендаций и возможности круглосуточного контакта с врачом, независимо от числа тромбоцитов (рекомендация степени В).
- В случае кровотечения из слизистых оболочек и более обширных кожных симптомов у ребенка эффективны большие дозы преднизолона (4 мг/кг/сут) (рекомендация степени А, доказательства уровня Ib).
- Внутривенный иммуноглобулин (в/в Ig) может позволить быстро повысить число тромбоцитов, но его следует использовать для экстренной терапии серьезных кровотечений или у детей, проходящих процедуры, вероятно, приводящие к потере крови. Он эффективен в однократной дозе 0,8 г/кг (доказательства уровня Ib, рекомендация степени А).
- Детям с хронической ИТП обычно не требуется активная терапия, но требуется регулярное наблюдение.
- Спленэктомия редко показана при ИТП у детей. Иногда она обоснована при угрожающих жизни кровотечениях, а также у детей с хронической, стойкой и тяжелой ИТП, присутствующей более 12-24 месяцев, с заметным ухудшением качества жизни.

Image

Изменения стандартов терапии ИТП у детей с 1995 года по 2007 год



Вариативность показателей терапии иммунной тромбоцитопении у детей в разных странах

Страна	Ссылка	Обзорный период (лет)	Пациенты (n)	Частота терапии	Заболеваемость
USA	Kime et al (2013)	2 (2008-2010)	2314	72%	ВЧК 0-6%
Скандинавские страны	Rosthoj et al (2012)	5	%		ВЧК 1%
Великобритания	Grainger et al (2012)	5	225	16%*	ВЧК 0-5%
Япония	Shirahata et al (2009)	5	986	64%	
Южная Африка	Paling and Stefen (2008)	10	106	81%*	ВЧК 3%

Страна	Ссылка	Обзорный период (лет)	Пациенты (n)	Частота терапии	Заболеваемость
Италия	Del Vecchio et al (2008)		609	75%	
Канада	Bdlettrutti et al (2007)	10 (1994-2003)	198	90%*	ВЧК 0%

ВЧК = внутримозговое кровоизлияние;

* Частота лечения 61% в 1995 году, 38% в 2003 году;

** Частота лечения была более низкой в период с 1999 по 2003 год;

Кровоизлияние/качество жизни	Подход к лечению
Степень 1. Малое кровоизлияние, малое число петехий (всего ≤ 100) и/или ≤ 5 небольших синяков (диаметром не более 3 см); без кровоизлияний из слизистых оболочек.	Согласие на наблюдение.
Степень 2. Легкое кровоизлияние, много петехий (более 100) и/или более 5 крупных синяков (диаметром более 3 см); без кровоизлияний из слизистых оболочек.	Согласие на наблюдение или лечение некоторых детей.
Степень 3. Умеренное кровоизлияние, скрытое кровоизлияние из слизистых оболочек, затруднения образа жизни.	Вмешательство у некоторых детей с целью достижения степени 1/2.
Степень 4. Кровоизлияния из слизистых оболочек или подозрение на внутреннее кровоизлияние.	Вмешательство.

Модифицировано на основе Buchanan & Adix¹⁷⁷; Bolton-Maggs & Moon¹⁷⁰; Imbach et al¹

Лечение ИТП у детей: международный согласованный отчет¹²

- Целью терапии у детей с стойкой или хронической ИТП является поддержание гемостатического числа тромбоцитов препаратами первой линии (внутривенным иммуноглобулином, внутривенным анти-D, короткими курсами кортикостероидов) и минимизация пролонгированных курсов кортикостероидов.
- Варианты терапии для детей с хронической ИТП перечислены в алфавитном

порядке, не указывающем на предпочтение.

- Агонисты TPO-R: Учитывая, что подтверждена длительная безопасность этих препаратов, они могут использоваться не только у детей с хронической рефрактерной ИТП, но также у детей с стойким и выражено симптоматическим заболеванием, резистентным к обычным препаратам первой линии.

Рекомендации ASH 2011²³

Адекватная терапия второй линии при ИТП у детей

- Ритуксимаб может рассматриваться для лечения детей или подростков с ИТП и значительным продолжающимся кровотечением, несмотря на терапию внутривенным иммуноглобулином, анти-D или стандартными дозами кортикостероидов (степень 2C). Ритуксимаб также может являться альтернативой спленэктомии у детей и подростков с хронической ИТП или у пациентов, не отвечающих на спленэктомию (степень 2C).
- Спленэктомия у детей и подростков с хронической или стойкой ИТП и значимыми или стойкими кровотечениями, а также отсутствием ответа или непереносимостью других видов терапии, в том числе кортикостероидов, в/в Ig, анти-D, и/или у которых имеется потребность в улучшении качества жизни (степень 1B).
- Продолжаются исследования агонистов TPO-R у детей и подростков, но результаты в настоящее время не опубликованы. Таким образом, нельзя сделать рекомендации о применении данных препаратов.

Обзор руководств^{4,12,22}

Таргетная терапия в зависимости от тяжести кровотечения и связанного со здоровьем качества жизни.

Первичный диагноз

- Кортикостероиды, в/в Ig, анти-D в случае кровотечений

Стойкая или хроническая ИТП

- В большинстве случаев вмешательство не требуется
- На момент подготовки руководств IWG и ASH доказательства отсутствовали
- Хирургический подход: спленэктомия
- Терапевтический подход: ритуксимаб (и агонисты TPO-R?)

Национальные рекомендации по применению агонистов TPO-R при ИТП у взрослых²⁵

FDA (США)

- ПРОМАКТА показана для лечения тромбоцитопении у взрослых и детей от 6 лет и старше с хронической ИТП и недостаточным ответом на кортикостероиды, иммуноглобулины или спленэктомию.
- ПРОМАКТА должна применяться только у пациентов с ИТП, степень тромбоцитопении и клиническое состояние которых повышают риск

кровотечения.

NICE (Великобритания)

- РЕВОЛЕЙД рекомендуется для лечения взрослых с хронической иммунной ([идиопатической](#)) [тромбоцитопенической пурпурой](#), в соответствии с регистрацией препарата (то есть у взрослых, перенесших спленэктомию и рефрактерных к другим видам терапии, либо в качестве второй линии у взрослых, которым противопоказана спленэктомия), только когда состояние является рефрактерным к стандартной активной терапии и дополнительной терапии, или заболевание является тяжелым и сопровождается высоким риском кровотечения, что требует частых курсов дополнительной терапии.

NICE: National Institute of Clinical Excellence

FDA: Food and Drug Administration

Как лечить хроническую ИТП у детей^{6,14,26}

- У большинства детей с хронической ИТП она протекает бессимптомно, за исключением образования синяков.
- У большинства детей с хронической ИТП происходит спонтанное улучшение или ремиссия, с вмешательством или без него.

Кому проводить лечение?^{6,14,26}

Частые кровотечения, особенно меноррагия

Тяжелые кровотечения

Сопутствующие заболевания

Отсутствие ответа или непереносимость терапии первой линии

Качество жизни

- Летаргия
- Нарушение активности

Как лечить?^{6,14,26}

Попробовать наблюдение с применением стероидов или в/в Ig при прорывных кровотечениях

- Рассмотреть пробную терапию, если она не применялась ранее

Спленэктомия должна выполняться только для пациентов с неудачей терапевтического лечения

Начальное медикаментозное лечение определяется

- Предпочтениями и ожиданиями пациента

- Опытном врача
- Финансированием/стоимостью
- Доступными клиническими исследованиями

Иммунная тромбоцитопения (ИТП) у детей: результаты исследования PЕTIT2

Введение^{12,21,28-41}

В 15%-30% случаев острая ИТП у детей переходит в хроническую

- Вероятно сохранение тромбоцитопении и риска кровотечений
- Продолжающиеся ограничения образа жизни

Не существует стандарта терапии хронической ИТП у детей

Для многих неприемлемы риски отдаленных последствий доступной в настоящее время терапии

Элтромбопаг

- Пероральный, непептидный агонист TPO-R
- Увеличивает выработку тромбоцитов за счет стимуляции дифференцировки и пролиферации мегакариоцитов
- Зарегистрирован для лечения тромбоцитопении у взрослых с хронической ИТП

В исследовании PЕTIT II фазы были получены предварительные данные безопасности и эффективности элтромбопага при хронической ИТП у детей

PЕTIT2 - исследование III фазы с целью подтверждения эффективности, безопасности и переносимости элтромбопага при хронической ИТП у детей.

PЕTIT: Элтромбопаг у детей с тромбоцитопенией на фоне ИТП (Eltrombopag in PЕdiatric patients with Thrombocytopenia from ITP)

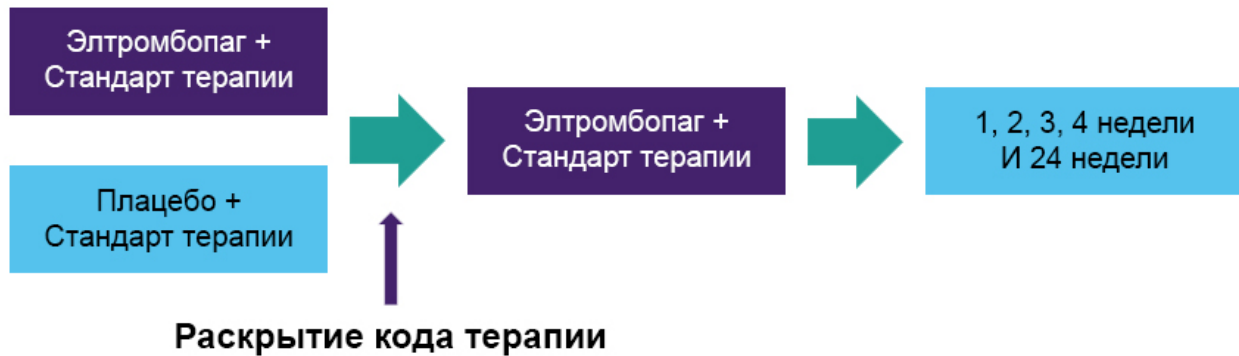
Дизайн исследования PЕTIT2²¹

Image

Часть 1
13 недель
Двойное слепое
Рандомизация 2:1
с стратификацией
по возрастным группам

Часть 2
24 недели
открытое

**Последующее
наблюдение**



Допускалось продолжение ранее начатой терапии по поводу ИТП, а также применение дополнительной терапии

Отбор пациентов²¹

Критерии участия:

- Возраст от 1 до <18 лет
- Число тромбоцитов <30 x10⁹/л в день 1
- Подтвержденный диагноз хронической ИТП в течение по крайней мере 12 месяцев
- Рефрактерное течение или рецидив после по крайней мере 1 линии терапии
- Ранее не получали агонистов TPO-R

Субпопуляции:

- Субпопуляция 1: 12-17 лет
- Субпопуляция 2: 6-11 лет
- Субпопуляция 3: 1-5 лет

Первичная конечная точка^{21,41}

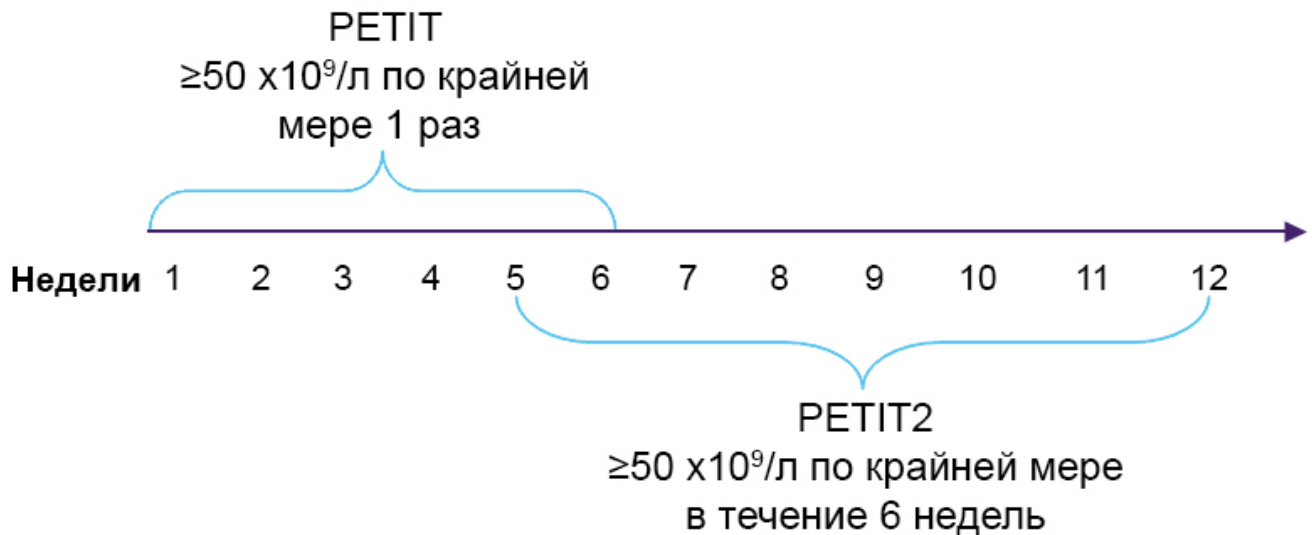
РЕТIT:

- Ответ: Доля пациентов, достигших числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ **по крайней мере 1 раз** между неделями 1 и 6 в отсутствие дополнительной терапии.

РЕTIT2:

- Пациенты с ответом: Доля пациентов, достигших числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (без дополнительной терапии) **в течение по крайней мере 6 из 8 недель** между неделями 5 и 12 в двойном слепом периоде.

Image



Вторичные конечной точки²¹

- Безопасность и переносимость
- Ответ: Доля пациентов, достигших числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ **по крайней мере 1 раз** между неделями 1 и 6 в отсутствии дополнительной терапии
- Ответ в любой момент в течение 6 или 12 недель
- Потребность в дополнительной терапии
- Частота кровотечений по классификации ВОЗ
- Максимальный период поддержания числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$

Исходные характеристики: двойное слепое исследование, все субпопуляции²¹

Характеристики	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Возраст, лет	9,4	9,8
Мужской пол, % (n)	52% (15)	52% (33)
Масса тела, кг	42.7 (33.2-52.3)	41 (35.5-46.4)
Тромбоциты $\leq 15 \times 10^9/\text{л}$, % (n)	66% (19)	60% (38)
Медиана времени с постановки диагноза ИТП (месяцев)	53 (40.3)	41 (34.1)

Характеристики	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Терапия ИТП в начале исследования, % (n)	3.4% (1)	21% (13)
Терапия ИТП в анамнезе, % (n)	97% (28)	95% (60)
Ритуксимаб, % (n)	21% (6)	14% (9)
Спленэктомия, % (n)	0% (0)	6% (4)
Раса: Восточноазиатское происхождение ^a ; Европеоидная раса ^b , % (n)	34% (10); 66% (19)	32% (20); 68% (43)

^a Восточно-азиатское происхождение = пациенты японского, восточноазиатского или юго-восточноазиатского происхождения^b Европеоидная раса = пациенты арабского происхождения или из Северной Африки, пациенты европеоидной расы

Первичная конечная точка²¹

- Пациенты с ответом: Доля пациентов, достигших числа тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (без дополнительной терапии) **в течение по крайней мере 6 из 8 недель** между неделями 5 и 12 в двойном слепом периоде.

	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Доля пациентов с ответом, % (n)	3% (1)	40% (25)
Отношение шансов, 95% Доверительный Интервал (элтромбопаг по сравнению с плацебо)	18.0 (2.3, 140.9)	
P-значение ^a (элтромбопаг по сравнению с плацебо)	0.0004	

^a Означает значимость на двустороннем уровне в 5%

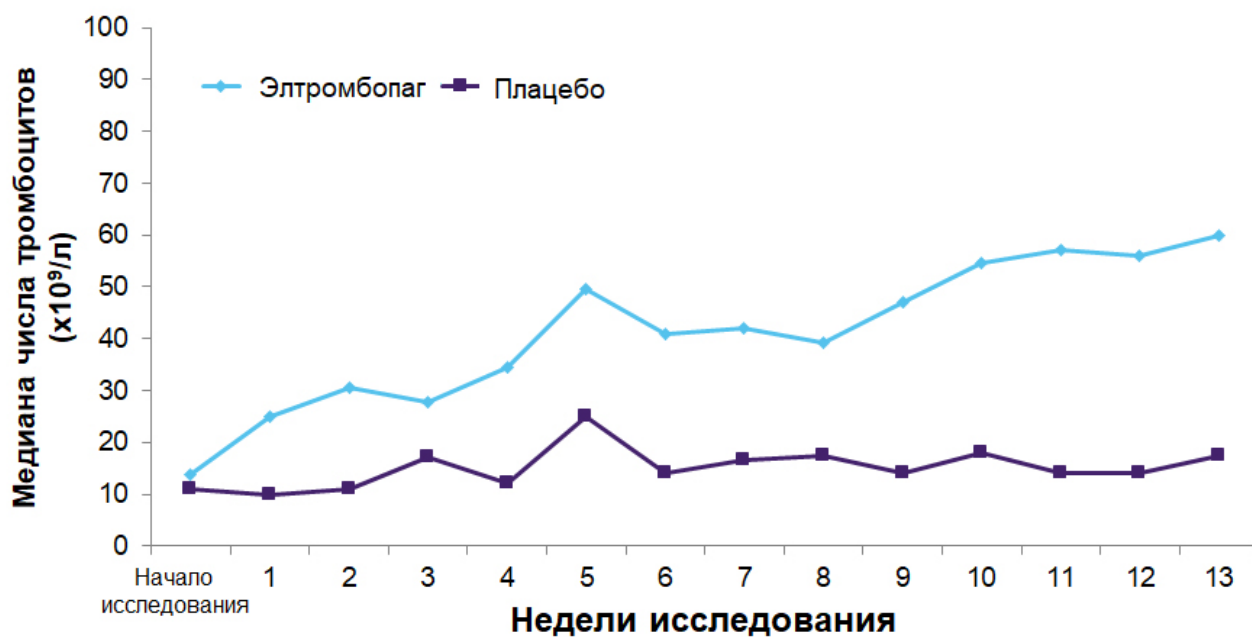
Первичный ответ в зависимости от субпопуляции²¹

	12-17 лет		6-11 лет		1-5 лет	
	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг	Плацебо	Элтромбопаг
Терапия	(n = 10)	(n = 23)	(n = 13)	(n = 26)	(n = 6)	(n = 14)
Пациенты с ответом, % (n)	10% (1)	39% (9)	0% (0)	42% (11)	0% (0)	36% (5)
95% ДИ	0%, 45%	20%, 61%	NA	23%, 63%	NA	13%, 65%

ДИ = доверительный интервал; NA = нет доступных данных.

Медиана числа тромбоцитов в двойной слепой фазе исследования²¹

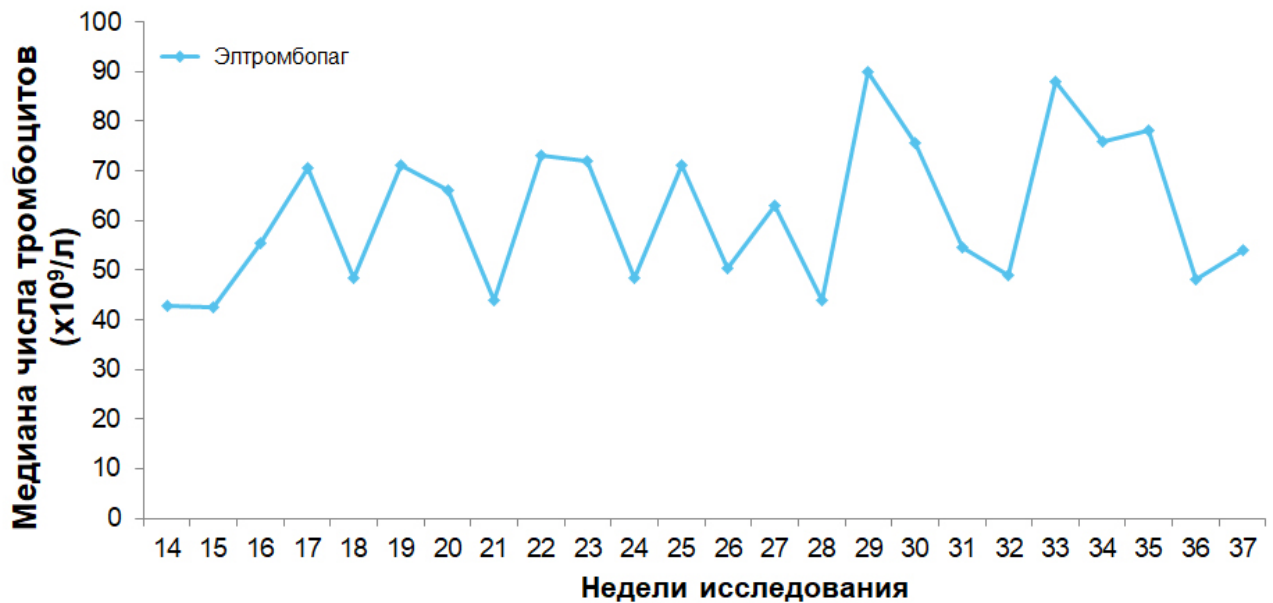
Image



Элтромбопаг (n):	62	63	63	63	62	62	61	63	63	61	62	61	61	60
Плацебо (n):	29	29	29	28	29	27	28	28	28	27	28	28	28	28

Медиана числа тромбоцитов в открытой фазе исследования²¹

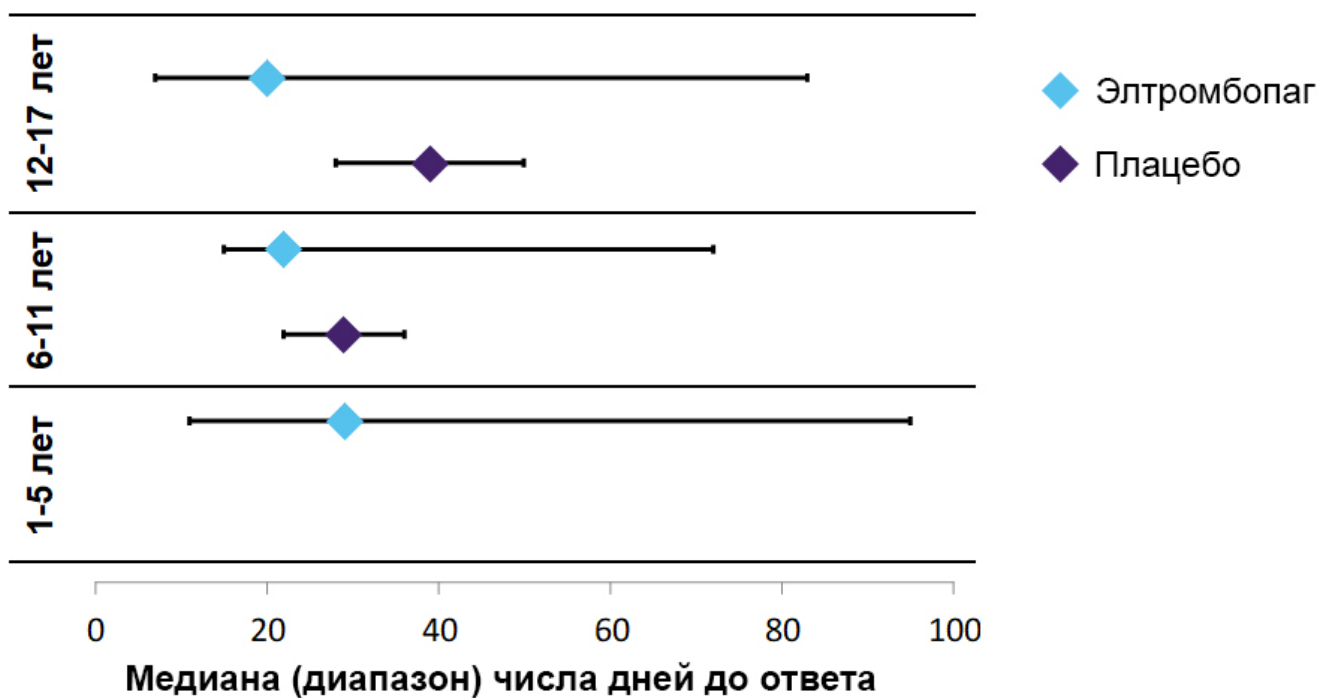
Image



Элтромбопаг (n): 87 86 86 68 62 55 52 53 45 42 40 63 30 38 43 47 36 34 44 39 41 34 36 79

Медиана (диапазон) времени до ответа в зависимости от субпопуляции²¹

Image



Вторичные конечные точки: двойная слепая фаза^{21,40}

Ответ/дополнительная терапия	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Ответ в любое время за 6 недель, % (n)	17% (5)	62% (39)
Ответ в любое время за 12 недель, % (n)	21% (6)	75% (47)
Пациенты, нуждающиеся дополнительной терапии, % (n)	24% (7)	19% (12)
Кровотечения по классификации ВОЗ	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Начало исследования Степени 1-4 (любое кровотечение), % (n)	69% (20)	71% (45)
Неделя 12 Степени 1-4 (любое кровотечение), % (n)	55% (16)	37% (23)

Классификация кровотечений ВОЗ: **степень 0** = кровотечение отсутствует; **степень 1** = петехии; **степень 2** = легкая потеря крови; **степень 3** = выраженная потеря крови; **степень 4** = инвалидизирующая потеря крови.

Вторичные конечные точки в открытой фазе исследования^{21,40}

Ответ/дополнительная терапия	Элтромбопаг (n = 87)
Ответ в любое время в течение 24 недель, % (n)	81% (70)
Ответ при $\geq 75\%$ оценок в течение последних 12 недель открытой фазы, % (n)	44% (38)

Ответ/дополнительная терапия	Элтромбопаг (n = 87)
Пациенты, нуждающиеся в дополнительной терапии, % (n)	13% (11)
Снижение или отмена сопутствующей терапии по поводу ИТП, % (n/N)	53% (8/15)
Кровотечения по классификации ВОЗ за 24 недели	Элтромбопаг (n = 79)
Степени 1-4 (любое кровотечение), % (n)	24% (19)

Классификация кровотечений ВОЗ: **степень 0** = кровотечение отсутствует; **степень 1** = петехии; **степень 2** = легкая потеря крови; **степень 3** = выраженная потеря крови; **степень 4** = инвалидизирующая потеря крови.

Нежелательные явления (по крайней мере 5% пациентов)²¹

- В исследовании PETIT2 не сообщалось о тромбоемболических событиях или гематологических злокачественных опухолях.

Нежелательные явления, % (n)	Двойная слепая фаза	
	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Назофарингит	7% (2)	17% (11)
Ринит	7% (2)	16% (10)
Носовое кровотечение	21% (6)	13% (8)
Кашель	0% (0)	11% (7)
Инфекция верхних дыхательных путей	3% (1)	11% (7)

Нежелательные явления, % (n)	Двойная слепая фаза	
	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Боль в животе	0% (0)	10% (6)
Головная боль	10% (3)	10% (6)
Повышение уровня аспаратаминотрансферазы	0% (0)	6% (4)
Повышение температуры тела	6% (4)	6% (4)

Серьёзные нежелательные явления²¹

Серьёзные нежелательные явления, % (n)	Двойная слепая фаза	
	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)
Все события	14% (4)	8% (5)
Гингивит	0% (0)	2% (1)
Грипп	0% (0)	2% (1)
Асептический менингит	0% (0)	2% (1)
Пневмония	0% (0)	2% (1)
Грибковая пневмония	0% (0)	2% (1)

Серьёзные нежелательные явления, % (n)	Двойная слепая фаза	
Отклонение уровня аланинаминотрансферазы	0% (0)	2% (1) ^a
Отклонение уровня аспаратаминотрансферазы	0% (0)	2% (1) ^a
Носовое кровотечение	3% (1)	0% (0)
Петехии	3% (1)	0% (0)
Кровотечение	3% (1)	0% (0)
Гипертензивный криз	3% (1)	0% (0)

^a Расценено как связанное с исследуемым препаратом.

Общий обзор нежелательных явлений у всех пациентов^{21,40}

	Двойная слепая фаза		Открытая фаза
	Плацебо (n = 29)	Элтромбопаг (n = 63)	Элтромбопаг (n = 87)
Нежелательные явления (НЯ), % (n)	72% (21)	81% (51)	79% (69)
Серьёзные нежелательные явления (СНЯ), % (n)	14% (4)	8% (5)	10% (9)

НЯ, связанные с исследуемым препаратом, % (n)	10% (3)	19% (12)	20% (17)
НЯ, приведшие к выбыванию, % (n)	3% (1)	5% (3)	3% (3)
НЯ степени 3 или 4, % (n)	10% (3)	13% (8)	9% (8)

- Повышение уровня аспартатаминотрансферазы/ аланинаминотрансферазы было наиболее частым событием, приводящим к отмене исследуемого препарата

Заключение^{21,40}

В исследовании PETIT2 достигнута первичная конечная точка эффективности

- У 40% пациентов было достигнуто число тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без применения дополнительной терапии в течение по крайней мере 6 из 8 недель между неделями 5 и 12 двойной слепой фазы
- У 44% был достигнут ответ по крайней мере при 75% оценок за последние 12 недель открытой фазы

Клинический ответ

- Снижение кровотечений с 71% в начале исследования до 37% на неделе 12 и до 24% на неделе 24
- Снижение применения исходных препаратов по поводу ИТП у 52% детей
- Снижение применения дополнительной терапии с 19% в начале исследования до 13% в открытой фазе

Безопасность согласуется с известным профилем элтромбопага

- Не наблюдалось тромбоэмболических событий
- Отмечалось повышение уровня трансаминаз
- Очень мало случаев выбывания по причине НЯ

Список литературы

1. Chessells JM et al. Lancet. 1995; 21;345(8943):143-8; Neunert CE et al. Blood. 2013 :30;121(22):4457-62
2. Rodeghiero, Blood 2009; 113(11): 2386-2393
3. Cooper N. Br J Haematol. 2014 Jun;165(6):756-67;
4. Neunert CE et al. Blood. 2013 :30;121(22):4457-62;
5. Blanchette V et al. Hematol Oncol Clin North Am. 2010 Feb;24(1):249-73
6. Grainger JD et al. Arch Dis Child. 2012 Jan;97(1):8-11
7. Kühne T et al. J Pediatr 2003;143(5):605; Lilleyman JS et al. Arch Dis Child 1994; 71(3):251
8. Grainger JD et al. ASH 2012: Abstract 3334
9. Young NL et al. Health Qual Life Outcomes. 2009 Oct 23;7:92
10. Klaassen RJ et al. Pediatr Blood Cancer. 2013; 60(1):95-100
11. Grainger JD et al. Arch Dis Child. 2013; 98(11):895-7
12. Provan D et al. Blood. 2010;115(2):168-186
13. Grainger JD et al. Ann Hematol .(2010) 89 (Suppl 1):S11-S17

14. Kühne. T. Hematology Education: the education program for the annual congress of the EHA 2014;8:291-298
15. Bisharat, N et al. J Infect. 2001;43:182-186
16. Kristinsson et al. Haematologica. 2014; 99(2):392-8; Boyle et al. Blood. 2013;121(23):4782-4790
17. Neunert CE. Hematology ASH Educ Program. 2013
18. Arnold Dm et al. Blood 2012; 119(6): 1356
19. Bussel et al. J. Pediatr Blood Cancer 2015;62:208-213
20. Grainger JD, et al. Oral Presentation. EHA 2014
21. Grainger JD, et al. Lancet. 2015 E-publication
22. British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Br J Haematol. 2003 Feb;120(4):574-96
23. Neunert C, et al. Blood 2011; 117: 4190-207
24. Rodeghiero F, et al. Blood 2013.121(14):2596-606
25. FDA. PROMACTA Prescribing Information. 2015. [US Food and Drug Administration. Highlights of prescribing information. June, 2015. www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2015/022291s015lbl.pdf (accessed August, 2015). Revolade SmPC. 2015. [www.medicines.org.uk (accessed August 2015) National Institute of Clinical excellence. nice.org.uk/guidance/ta293 (accessed August 015)]
26. BSH GUIDELINES. Br J Haematol. 2003;120:574-596
27. Grainger JD et al. Lancet 28 July 2015 E-Publicaiton
28. Rodeghiero F, et al. Blood. 2009;113:2386-2393
29. El-Bostany EA, et al. Blood Coagul Fibrinolysis. 2008;19:26-31
30. Imbach P, et al. Pediatr Blood Cancer. 2006;46:351-356
31. Bussel JB, et al. Blood. 2011;118:28-36
32. Elalfy MS, et al. Blood. 2010;116:Abstract 1443
33. Patel VL, et al. Blood. 2012; 21;119(25):5989-95
34. Cooper N, Bussel JB. Curr Rheumatol Rep. 2010;12:94-100
35. Bussel JB, et al. N Engl J Med. 2007;357:2237-2247
36. Bussel JB, et al. Lancet. 2009;373:641-648
37. Cheng G, et al. Lancet. 2011;377:393-402
38. Bussel JB, et al. Blood. 2008;112:Abstract 3431
39. Bussel JB et al. Oral Presentation. EHA 2014
40. Grainger JD et al. Oral Presentation. EHA 2014
41. Bussel JB et al. Lancet Haematol. 28 July 2015 E-Publication

11213634/REV/WEB/07.24/0

Теги

- Гематология
-

Source URL: <https://www.pro.novartis.ru/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/itp-u-detey>