

Элтромбопаг в первой линии терапии ТАА

Image



Элтромбопаг в первой линии терапии ТАА

Элтромбопаг в 1 линии терапии ТАА: исследование NIN (США)¹

Image



Примечание.

лАТГ — лошадиный антицитотоксический глобулин.

Первичная конечная точка:

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

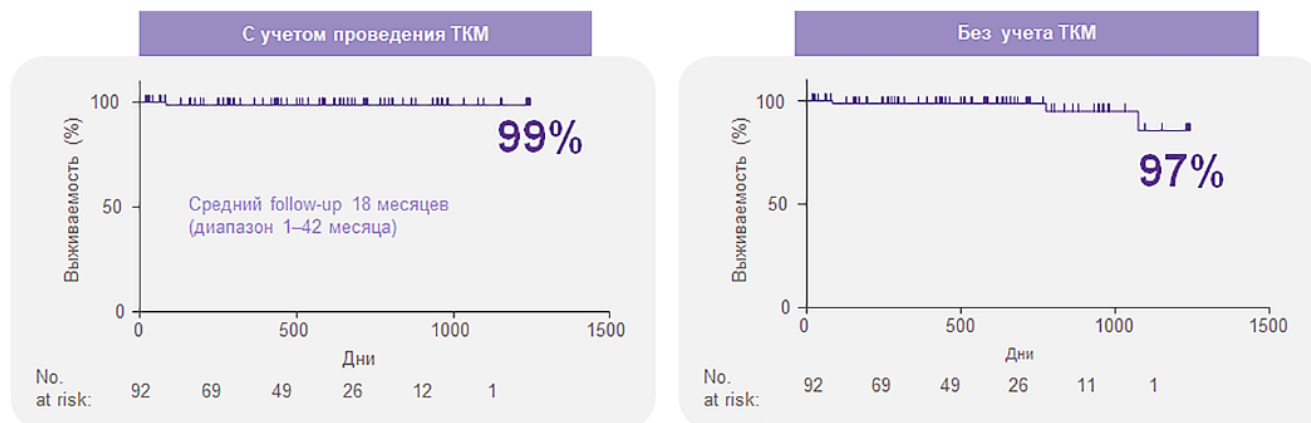
Вторичные конечные точки:

- 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 выживаемости¹

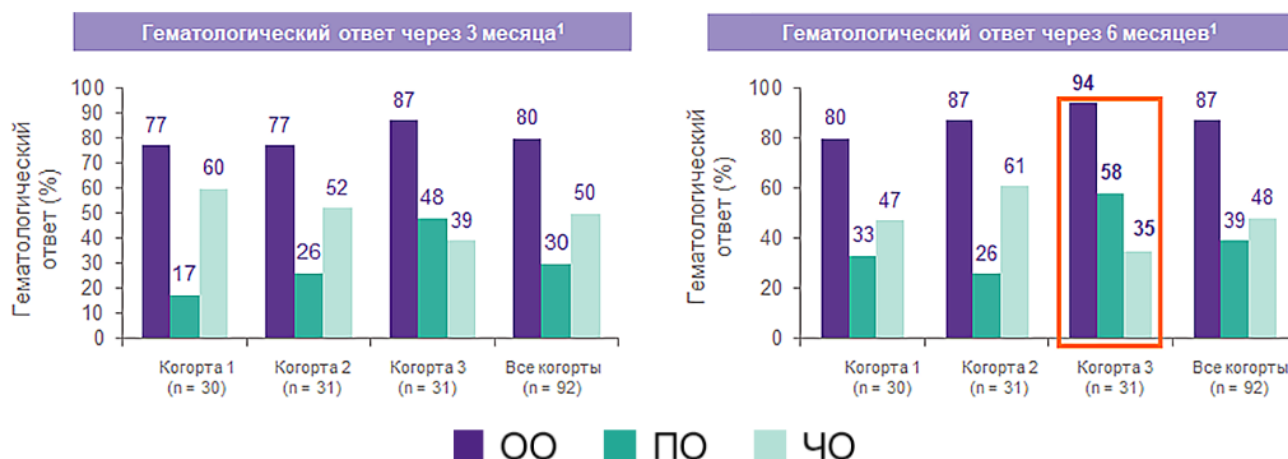
Общая выживаемость через 2 года составила 97% и 99% после учета проведения ТКМ¹.

Image



Элтромбопаг в комбинации с ИСТ улучшает гематологический ответ¹

Image



Исторические данные ответа на ИСТ^{2,3}:

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

Чем раньше начата терапия элтромбопагом, тем выше частота полных ответов¹

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	58%	< 0,001

Примечание.

* Значение Р 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%^{2,3}.

Частота клональной эволюции на фоне терапии элтромбопаг + ИСТ была сопоставима с таковой при применении стандартной ИСТ^{1,4}

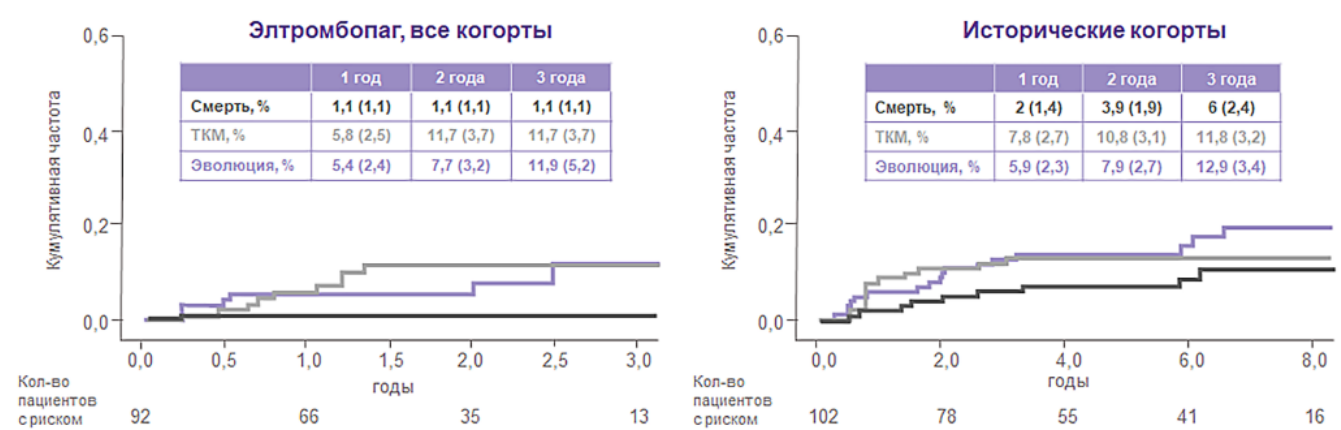
Клональная эволюция произошла у 7/92 пациентов (8%).

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;q22),-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%^{1,4}.

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

Нарушения функции печени были транзиторными и не приводили к отмене препарата элтромбопаг¹

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.

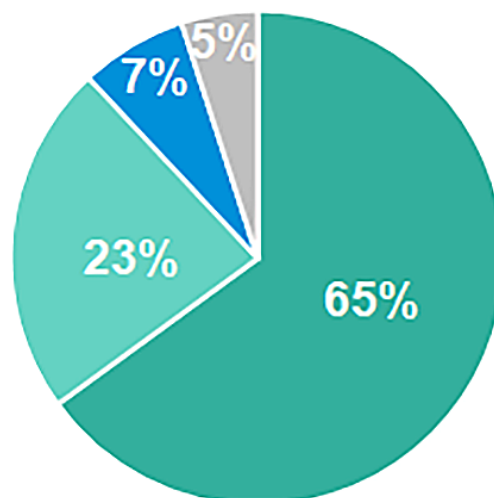
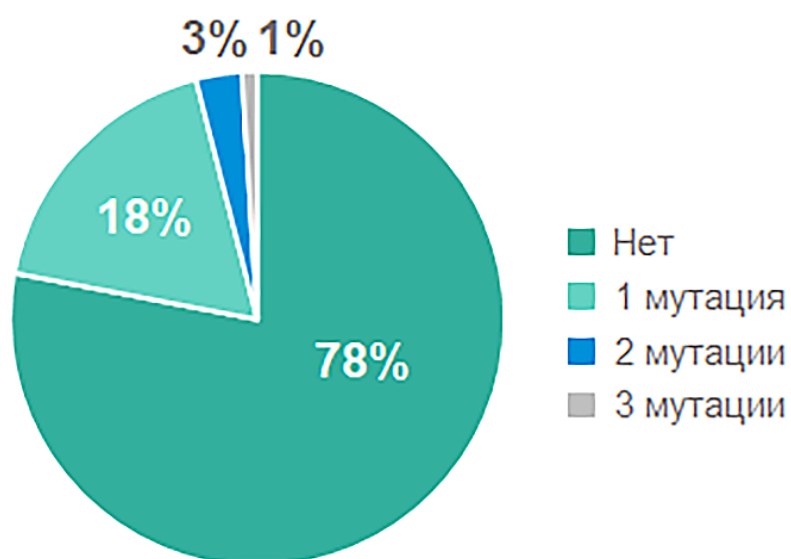
Доли пациентов с соматической мутацией после лечения ИСТ и ИСТ + элтромбопаг^{5,6}

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

Image

ИСТ + элтромбопаг⁵

ИСТ моно⁶



Общая частота мутаций при применении препарата элтромбопаг и без сопоставимы⁵⁻⁷

Частота выявления четырех наиболее частых мутаций при АА.

Image

Гены	Kulasekararaj ^{7*}	Yoshizato ^{6†}	NIH study ⁵
DNMT3A	8,3%	8,4%	4%
ASXL1	8%	6,2%	8%
BCOR/BCORL1	4%	9,3%	7%
PIGA	N/A	7,5%	N/A
Median VAF	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 линии⁵

Image

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

Показатели переносимости и безопасности терапии элтромбопаг + ИСТ сопоставимы с таковыми при стандартной ИСТ¹

Серьезные нежелательные явления, связанные с препаратом элтромбопаг¹.

Image

Явления	Пациенты (n = 92)* Количество (%)	
Кожа		
Макулопапулезная сыпь [†]	2	(2)
Зуд	1	(1)
Боль в животе	2	(2)
Отклонения в результатах биохимических показателей функции печени	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 элтромбопага¹.

Image



Частота клональной эволюции на фоне терапии элтромбопаг + ИСТ была

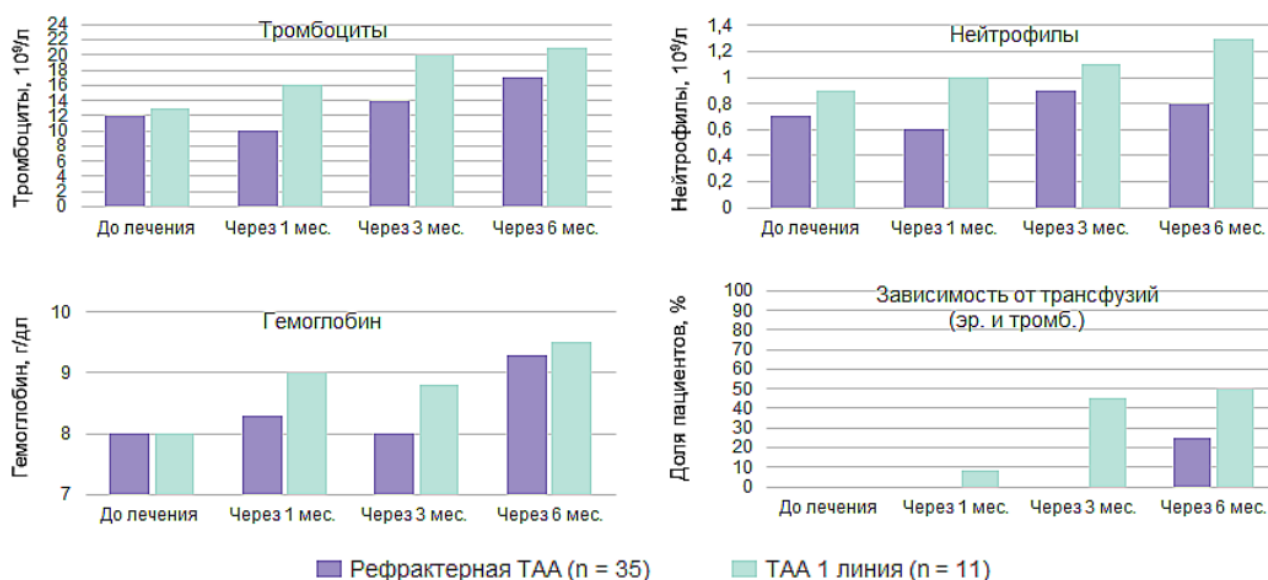
сопоставима с таковой при применении стандартной ИСТ¹.

Image

- Профиль безопасности у педиатрических пациентов (n = 37) соответствовал профилю безопасности, наблюдаемому в общей популяции¹.
- 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 мозга¹.

Линейный ответ на элтромбопаг в условиях реальной клинической практики⁸

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)^{9,10}

Методы^{9,10}

Image



Первичная конечная точка:

- Полный ответ (ПО) через 3 месяца.
- ПО определен как:
 - НЬ > 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 пациентов¹⁰

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 ≥ 15 лет.

Характеристика включенных пациентов¹¹

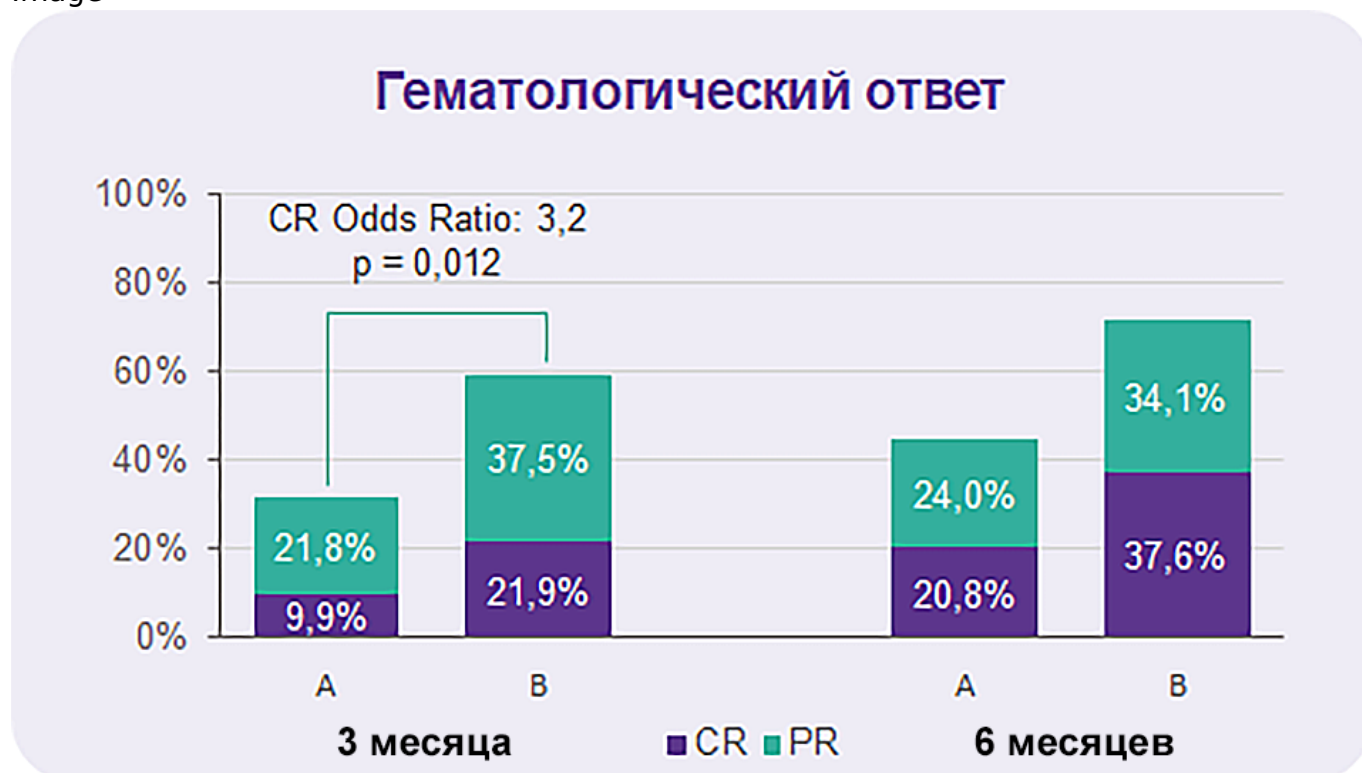
Image

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

Результаты⁹

- 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

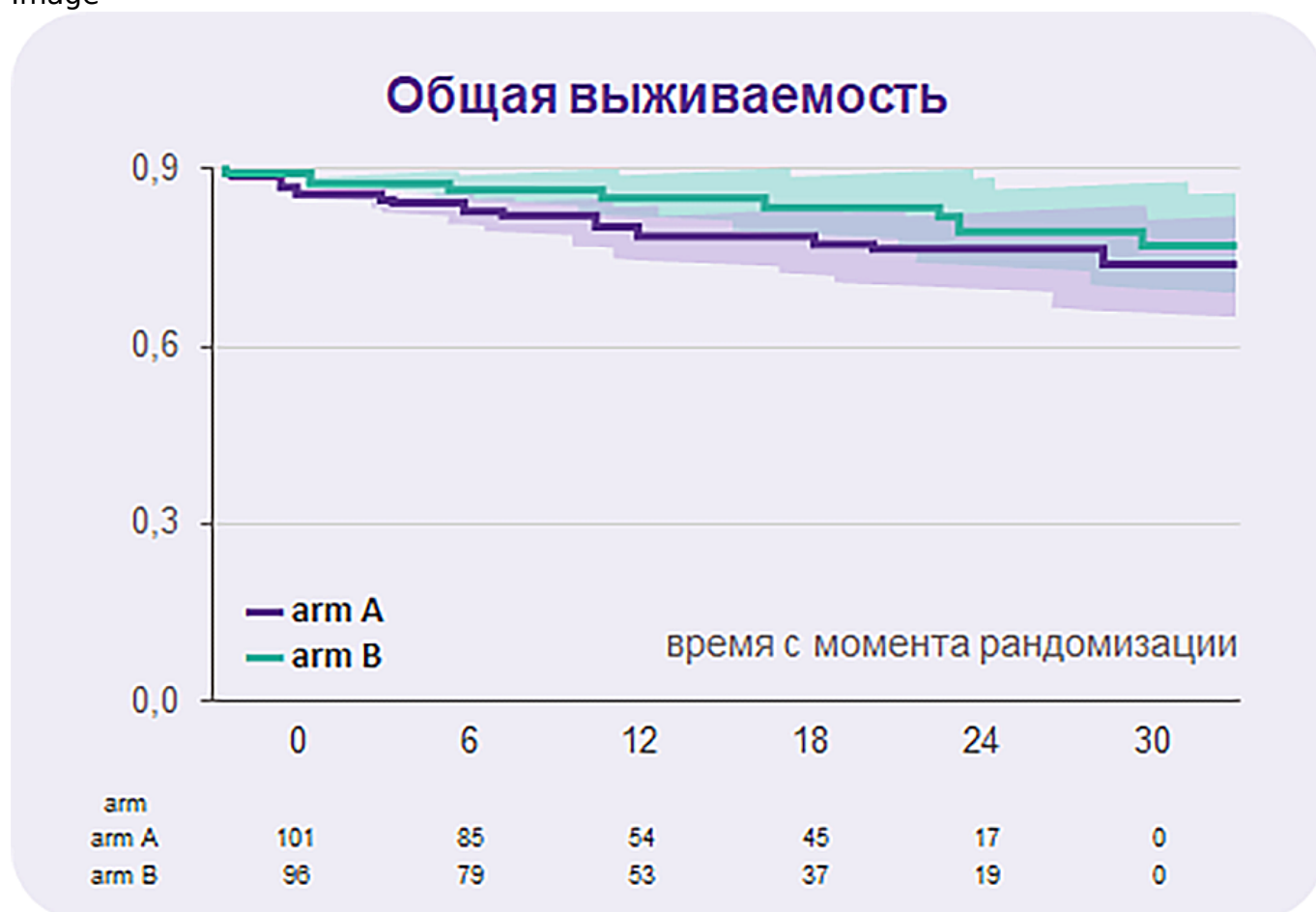


- К моменту проведения анализа ОО через 6 месяцев для выживших пациентов, без трансплантации и клональной эволюции, составил 50,0% в группе А и 76,3% в группе В (OR: 3,8).
- СНЯ были сопоставимы в обеих группах: 8 и 7 пациентов соответственно выбыли из исследования досрочно вследствие необходимости проведения 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 пациента⁹:

- 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, $p = 0,012$)⁹.

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

Заключение⁹

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
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

Source URL:

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