

Элтромбопаг в сравнении с ромиплостимом в лечении детей с персистирующей или хронической иммунной тромбоцитопенией

Image

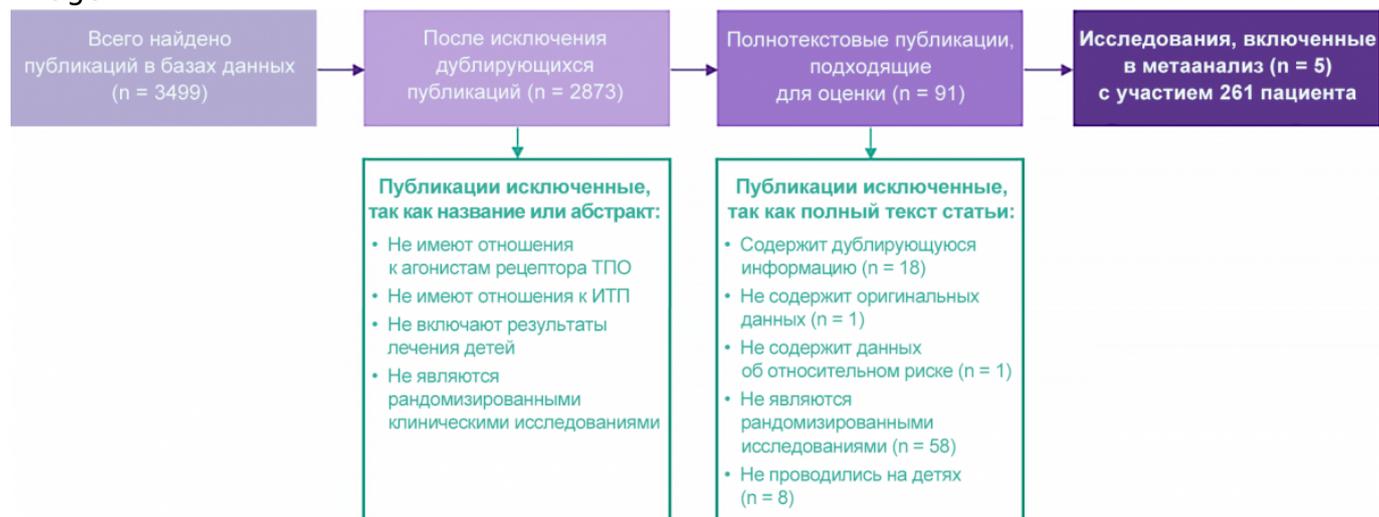


# Элтромбопаг в сравнении с ромиплостимом в лечении детей с персистирующей или хронической иммунной тромбоцитопенией

## Цели и методы

- **Цель исследования:** сравнение эффективности и безопасности элтромбопага (ELT) и ромиплостима (ROM) в лечении [детей с ИТП](#) с использованием метаанализа непрямого сравнения.
- **Метод непрямого метаанализа** сравнивает полученные в рандомизированных исследованиях эффекты лечения (ОР) по сравнению с плацебо (PLA), не сравнивая напрямую группы лечения из разных исследований между собой.

Image



## Характеристика исследований, включенных в метаанализ

Image

Исследование	Дизайн	Номер исследования	Пациенты	Лечение vs препарат сравнения
Bussel 2015	Мультицентровое (22 центра в США, Великобритании, Канаде, Испании, Франции, Нидерландах), двойное слепое, рандомизированное	NCT00908037	Пациенты в возрасте 1–17 лет с диагнозом «ИТП» (продолжительность заболевания $\geq 6$ мес.) в соответствии с существующими рекомендациями, количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Eltrombopag vs Placebo
Grainger 2015	Мультицентровое (38 центров в 12 странах: Аргентина, Чехия, Германия, Гонконг, Израиль, Италия, Россия, Испания, Тайвань, Таиланд, Великобритания, США), двойное слепое, рандомизированное	NCT01520909	Пациенты в возрасте 1–17 лет с диагнозом «хроническая ИТП» (продолжительность заболевания $> 12$ мес.) в соответствии с рекомендациями Международной рабочей группы, количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Eltrombopag vs Placebo
Bussel 2011	Мультицентровое (10 центров в США, Испании, Австралии), двойное слепое, рандомизированное	NCT00515203	Пациенты в возрасте 1–17 лет с диагнозом «ИТП» (продолжительность заболевания $\geq 6$ мес.) в соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов, количество тромбоцитов $< 30 \times 10^9/\text{л}$	Romiplostim vs Placebo
Tarantino 2016	Мультицентровое (27 центров в США, Канаде, Австралии), двойное слепое, рандомизированное	NCT01444417	Пациенты в возрасте 1–18 лет с диагнозом «первичная ИТП» (продолжительность заболевания $\geq 6$ мес.), количество тромбоцитов $< 0 \times 10^9/\text{л}$	Romiplostim vs Placebo
Elalfy 2011	Одноцентровое (Египет), не двойное слепое, рандомизированное	Нет данных	Пациенты в возрасте 2,5–16 лет с диагнозом «ИТП» (продолжительность заболевания $> 12$ мес.) в соответствии с рекомендациями Американского общества гематологов, количество тромбоцитов $< 20 \times 10^9/\text{л}$	Romiplostim vs Placebo

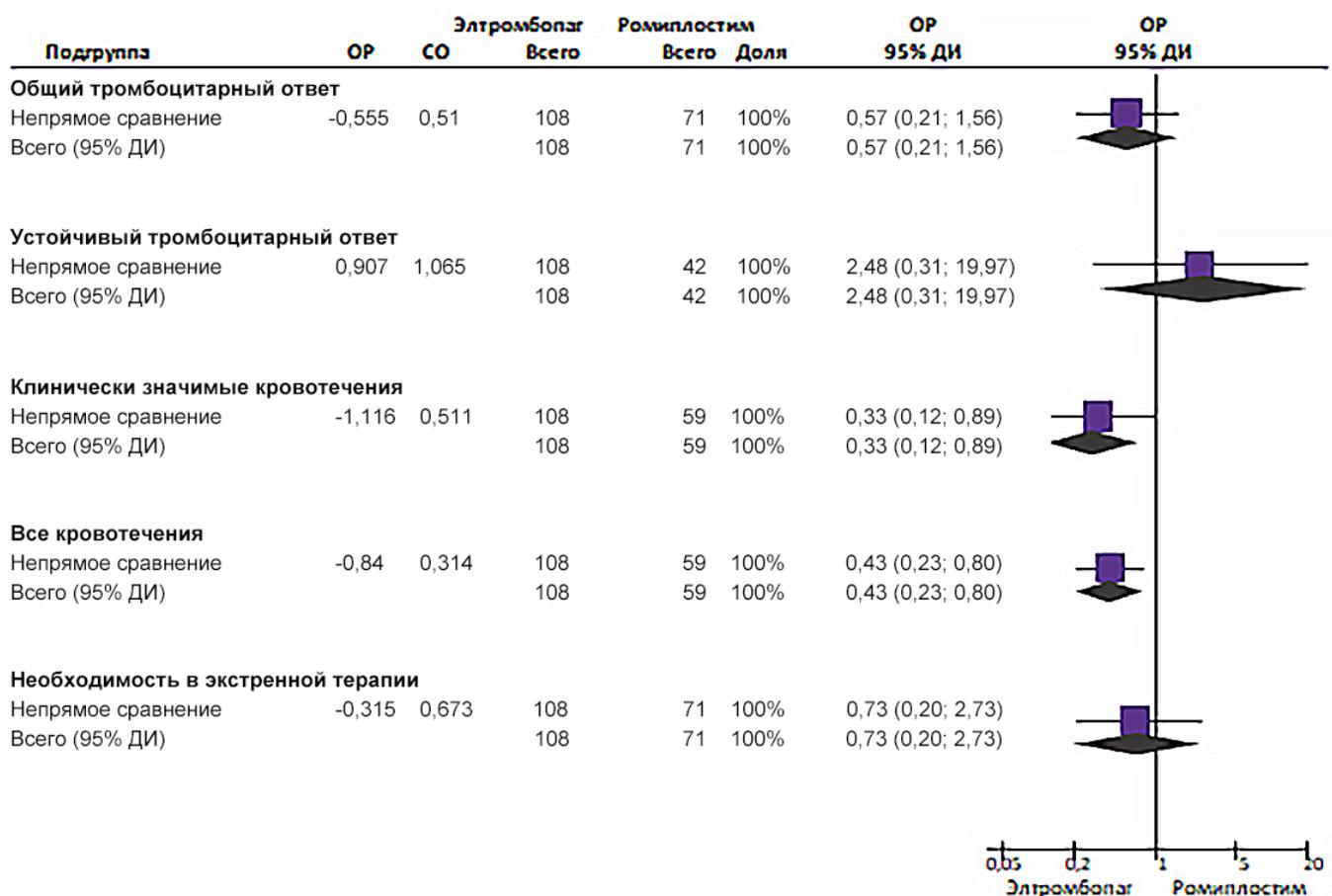
## Характеристика пациентов

Image

Исследование	Число пациентов: ТПО агонисты vs контроль	Пол: женщины/ мужчины: ТПО агонисты vs контроль	Возраст (годы): ТПО агонисты vs контроль	Продолжительность ИТП (годы): ТПО агонисты vs контроль	Статус спленэктомии (да/нет) (n): ТПО агонисты vs контроль	Исходный уровень тромбоцитов ( $10^9/L$ ): ТПО агонисты vs контроль	Предшествующая терапия ИТП (n): ТПО агонисты vs контроль
Bussel 2015	45 (ELT) vs 22 (PLA)	27/18 vs 13/9	9 (8–10) vs 10 (8–12)	6–12 мес: 8/45 vs 2/22 ≥ 12 мес: 37/45 vs 20/22	5/40 vs 0/22	$15,5 \pm 8,0$ vs $12,4 \pm 8,8$ PC $\leq 15 \times 10^9/L$ : 23/45 vs 11/22	≥ 2 агентов: 38/45 vs 19/22
Grainger 2015	63 (ELT) vs 29 (PLA)	30/33 vs 14/15	9,4 (8,2–10,5) vs 9,8 (8,3–11,3)	$3,4 \pm 2,8$ vs $4,4 \pm 3,4$	4/59 vs 0/29	PC $\leq 15 \times 10^9/L$ : 38/63 vs 19/29	≥ 1 агента: 60/63 vs 28/29 ≥ 2 агентов: 46/63 vs 26/29
Bussel 2011	17 (ROM) vs 5 (PLA)	4/13 vs 2/3	9 (1–17) vs 11 (2–14)	2,4 (0,8–14,0) vs 4,1 (0,6–8,6)	6/11 vs 2/3	13 (2–27) vs 9 (8–29)	≥ 1 агента: 16/17 vs 5/5
Tarantino 2016	42 (ROM) vs 20 (PLA)	24/18 vs 11/9	10 (6–14) vs 7,5 (6,5–13,5)	1,9 (1,0–4,2) vs 2,2 (1,5–3,7)	1/41 vs 1/19	17,8 (7,5–24,5) vs 17,7 (9,8–24,1)	≥ 1 агента: 42/42 vs 20/20 ≥ 2 агентов: 34/42 vs 14/20
Elalfy 2011	12 (ROM) vs 6 (PLA)	2/10 vs 3/3	9,5 (2,5–16) vs 7 (4–15)	2,3 (1,2–7,0) vs 3,0 (1,5–6,5)	0/12 vs 0/6	10,5 (2–20) vs 10,5 (6–20)	Нет данных

## Результаты (эффективность)

Image



## ВЫВОДЫ:

- Эффективность элтромбопага и ромиплостима в лечении детей с ИТП при непрямом сравнении была сопоставимой.
- Общая частота кровотечений при применении элтромбопага была **на 57% меньше, чем на терапии ромиплостимом.**
- Случаи клинически значимых кровотечений **на 67% реже встречались при лечении элтромбопагом.**

### • **Общий тромбоцитарный ответ**

Доля участников, достигших общего ответа, была значительно выше в группе агонистов ТПО, чем в группе плацебо (ОР = 2,64, 95% ДИ: 1,58–4,44,  $P < 0,05$  для элтромбопага и ОР = 5,05, 95% ДИ: 2,21–11,53,  $P < 0,05$  для ромиплостима). Результат непрямого сравнения показал, что общий ответ между ELT и ROM существенно не отличался (ОР = 0,57, 95% ДИ: 0,21–1,56,  $P > 0,05$ ).

### • **Устойчивый тромбоцитарный ответ**

Прямой и непрямой сравнительный анализ показал, что доля участников, достигших стойкого тромбоцитарного ответа, была значительно выше в группах лечения агонистами рецептора ТПО по сравнению с плацебо (ОР = 13,14, 95%

ДИ: 2,76–64,64,  $P < 0,05$  для элтромбопага и  $OR = 5,24$ , 95% ДИ: 1,36–20,13,  $P < 0,05$  для ромиплостима). Между ELT и ROM не было значимой разницы ( $OR = 2,48$ , 95% ДИ: 0,31–19,97,  $P > 0,05$ ).

- **Клинически значимое кровотечение**

По результатам прямого сравнения клинически значимое кровотечение реже встречалось при лечении ELT по сравнению с плацебо ( $OR = 0,37$ , 95% ДИ: 0,15–0,93,  $P < 0,05$ ), в то время как достоверных различий между ROM и плацебо не было ( $OR = 1,11$ , 95% ДИ: 0,78–1,58,  $P > 0,05$ ). При непрямом сравнении частота встречаемости была значительно ниже в группе ELT, чем в группе ROM ( $OR = 0,33$ , 95% ДИ: 0,12–0,89,  $P < 0,05$ ).

- **Все кровотечения**

Частота была значительно ниже в группе ELT по сравнению с группой плацебо ( $OR = 0,50$ , 95% ДИ: 0,29–0,87,  $P < 0,05$ ), в то время как частота статистически не различалась между ROM и плацебо ( $OR = 1,22$ , 95% ДИ: 0,89–1,66,  $P > 0,05$ ). Согласно непрямому сравнению частота встречаемости была значительно ниже в группе ELT, чем в группе ROM ( $OR = 0,43$ , 95% ДИ: 0,23–0,80,  $P < 0,05$ ).

- **Необходимость в экстренной терапии**

Результаты как прямого, так и непрямого сравнения показали отсутствие существенных отличий между ELT, ROM и плацебо (ELT против плацебо:  $OR = 0,46$ , 95% ДИ: 0,16–1,34,  $P > 0,05$ ; ROM против плацебо:  $OR = 0,70$ , 95% ДИ: 0,41–1,20,  $P > 0,05$ ; ELT против ROM:  $RR = 0,73$ , 95% ДИ: 0,20–2,73,  $P > 0,05$  соответственно).

Image

Результаты	TPO-RA vs PLA	n	N (TPO-RA vs PLA)	Гетерогенность	Модель	ОР	95% ДИ	P
Общий тромбоцитарный ответ	ELT vs PLA	2	108 vs 51	$I^2 = 26\%$ , $P = 0,24$	Фиксированная	2,64	[1,58; 4,44]	0,0002
	ROM vs PLA	3	71 vs 31	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,55$	Фиксированная	5,05	[2,21; 11,53]	0,0001
Устойчивый тромбоцитарный ответ	ELT vs PLA	2	108 vs 51	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,83$	Фиксированная	13,14	[2,67; 64,64]	0,002
	ROM vs PLA	1	42 vs 20	Нет данных	Нет данных	5,24	[1,36; 20,13]	0,02
Клинически значимые кровотечения	ELT vs PLA	2	108 vs 51	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,39$	Фиксированная	0,37	[0,15; 0,93]	0,04
	ROM vs PLA	2	59 vs 24	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,94$	Фиксированная	1,11	[0,78; 1,58]	0,57
Все случаи кровотечений	ELT vs PLA	2	108 vs 51	$I^2 = 63\%$ , $P = 0,10$	Рандомизация	0,50	[0,29; 0,87]	0,01
	ROM vs PLA	2	59 vs 24	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,42$	Фиксированная	1,22	[0,89; 1,66]	0,21
Необходимость в экстренной терапии	ELT vs PLA	2	108 vs 51	$I^2 = 69\%$ , $P = 0,07$	Рандомизация	0,46	[0,16; 1,34]	0,15
	ROM vs PLA	3	71 vs 31	$I^2 = 21\%$ , $P = 0,28$	Фиксированная	0,70	[0,41; 1,20]	0,19

## Результаты (нежелательные явления)

Image

Подгруппа	ОР	СО	Элтромболаг	Ромиплостим	ОР	ОР
			Всего	Всего	95% ДИ	95% ДИ
Все НЯ	-0,038	0,189	107	29	0,96 (0,66; 1,39)	
Серьезные НЯ	-1,429	0,986	107	71	0,24 (0,03; 1,65)	
Головная боль	-0,023	0,389	107	71	0,98 (0,46; 2,09)	
Рвота	-1,894	0,673	107	71	0,41 (0,11; 1,53)	
Инфекции верхних дыхательных путей	-1,779	0,717	107	59	2,18 (0,53; 8,88)	
Гипертермия	-1,666	0,859	107	59	0,51 (0,10; 2,77)	
Кашель	2,667	1,263	107	29	14,40 (1,21; 171,13)	
Носовое кровотечение	-0,414	0,554	63	71	0,66 (0,22; 1,96)	
Боль в горле	-0,565	1,343	44	59	0,57 (0,04; 7,90)	
Боль в животе	1,647	1,67	107	17	5,19 (0,20; 137,02)	
Боль в верхней части живота	-1,911	1,611	63	17	0,15 (0,01; 3,48)	
Диарея	0,796	1,196	44	42	2,22 (0,21; 23,11)	
Тошнота	-0,198	0,664	44	42	0,82 (0,22; 3,01)	
Назофарингит	0,418	1,649	63	17	1,52 (0,06; 38,47)	

## ВЫВОДЫ:

- Безопасность элтромбопага и ромиплостима в лечении детей с ИТП при непрямом сравнении была сопоставимой.
- Кашель чаще встречался при лечении элтромбопагом по сравнению с ромиплостимом.

### • Все нежелательные явления (НЯ)

Объединенный анализ показал, что частота НЯ достоверно не различалась между двумя группами (ОР = 0,97, 95% ДИ: 0,72–1,29,  $P > 0,05$  для ELT и ОР = 1,00, 95% ДИ: 0,69–1,45,  $P > 0,05$  для ROM). Результат непрямого сравнения также показал, что общая частота любых НЯ в группе ELT была аналогична таковой в ROM (ОР = 0,96, 95% ДИ: 0,66–1,39,  $P > 0,05$ ).

### • Серьезные нежелательные явления (СНЯ)

Результаты как прямого, так и косвенного сравнения показали, что частота СНЯ при ELT, ROM и плацебо существенно не различалась: ELT vs плацебо: ОР = 0,70, 95% ДИ: 0,26–1,86,  $P > 0,05$ ; ROM vs плацебо: ОР = 3,28, 95% ДИ: 0,65–16,60,  $P > 0,05$ ; ELT vs ROM: ОР = 0,24, 95% ДИ: 0,03–1,65,  $P > 0,05$  соответственно.

- **Наиболее частыми НЯ** при лечении ТПО-РА и плацебо были головная боль, рвота, инфекции верхних дыхательных путей, гипертермия, кашель, носовое кровотечение, боль в горле, боль в животе и боль в верхней части живота. Рвота реже встречалась при лечении ELT, чем в группе плацебо (ОР = 0,31, 95% ДИ: 0,12–0,82,  $P < 0,05$ ). При непрямом сравнении частота этих НЯ при ELT была аналогична таковой при ROM, кашель чаще встречался при лечении ELT, чем ROM (ОР = 14,40, 95% ДИ: 1,21–171,13,  $P < 0,05$ ).

Image

Результаты	TPO-RA vs PLA	n	N (TPO-RA vs PLA)	Гетерогенность	Модель	OR	95% ДИ	P
Все НЯ	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 73\%$ , $P = 0,06$	Рандомизация	0,97	[0,72; 1,29]	0,82
	ROM vs PLA	2	29 vs 11	$I^2 = 0\%$ , $P = 1,00$	Фиксированная	1,00	[0,69; 1,45]	1,00
Серьезные НЯ	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,63$	Фиксированная	0,70	[0,26; 1,86]	0,48
	ROM vs PLA	3	71 vs 30	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,41$	Фиксированная	3,28	[0,65; 16,60]	0,15
Головная боль	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,70$	Фиксированная	0,75	[0,41; 1,37]	0,35
	ROM vs PLA	3	71 vs 30	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,92$	Фиксированная	0,75	[0,46; 1,20]	0,23
Рвота	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,97$	Фиксированная	0,31	[0,12; 0,82]	0,02
	ROM vs PLA	3	71 vs 30	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,33$	Фиксированная	0,85	[0,38; 1,87]	0,68
Инфекции верхних дыхательных путей	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,87$	Фиксированная	2,83	[0,88; 9,07]	0,08
	ROM vs PLA	2	59 vs 24	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,45$	Фиксированная	1,29	[0,59; 2,81]	0,52
Гипертермия	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,60$	Фиксированная	1,18	[0,39; 3,53]	0,77
	ROM vs PLA	2	59 vs 24	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,81$	Фиксированная	2,24	[0,63; 8,02]	0,21
Кашель	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,73$	Фиксированная	5,24	[0,69; 39,64]	0,11
	ROM vs PLA	2	29 vs 11	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,73$	Фиксированная	0,36	[0,09; 1,47]	0,15
Носовое кровотечение	ELT vs PLA	1	63 vs 29	Нет данных	Нет данных	0,61	[0,23; 1,61]	0,32
	ROM vs PLA	3	71 vs 30	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,71$	Фиксированная	0,95	[0,57; 1,59]	0,85
Боль в горле	ELT vs PLA	1	44 vs 21	Нет данных	Нет данных	2,39	[0,30; 19,16]	0,41
	ROM vs PLA	2	59 vs 24	$I^2 = 0\%$ , $P = 0,77$	Фиксированная	4,28	[0,86; 21,26]	0,08
Боль в животе	ELT vs PLA	2	107 vs 50	$I^2 = 45\%$ , $P = 0,18$	Фиксированная	1,80	[0,46; 7,01]	0,40
	ROM vs PLA	1	17 vs 5	Нет данных	Нет данных	0,29	[0,02; 3,91]	0,35
Боль в верхней части живота	ELT vs PLA	1	63 vs 29	Нет данных	Нет данных	0,35	[0,08; 1,44]	0,15
	ROM vs PLA	1	17 vs 5	Нет данных	Нет данных	2,33	[0,14; 38,97]	0,56
Диарея	ELT vs PLA	1	44 vs 21	Нет данных	Нет данных	3,34	[0,44; 25,43]	0,24
	ROM vs PLA	1	42 vs 19	Нет данных	Нет данных	1,51	[0,47; 4,86]	0,49
Тошнота	ELT vs PLA	1	44 vs 21	Нет данных	Нет данных	0,48	[0,17; 1,30]	0,15
	ROM vs PLA	1	42 vs 19	Нет данных	Нет данных	0,58	[0,25; 1,33]	0,20
Назофарингит	ELT vs PLA	1	63 vs 29	Нет данных	Нет данных	2,53	[0,60; 10,70]	0,21
	ROM vs PLA	1	17 vs 5	Нет данных	Нет данных	1,67	[0,09; 30,06]	0,73

## Список литературы

1. Jiaying Zhang et al. Eltrombopag versus romiplostim in treatment of children with persistent or chronic immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect comparison meta-analysis. Sci Rep. 2018 Jan 12;8(1):576. doi: 10.1038/s41598-017-19099-8.

11213660/REV/WEB/07.24/0

---

**Source URL:**

<https://www.pro.novartis.com/ru-ru/therapeutical-areas/hematology/eltrombopag-v-sravnenii-s-romiplostimom-v-lechenii-detey>