

Для цитирования: Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагу). Онкогематология 2022;17(2):151–3. DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153.

For citation: Experts Council Resolution on topical issues in the treatment of patients with idiopathic thrombocytopenic purpura (primary immune thrombocytopenia) and thrombopoietin receptor agonist (avatrombopag). Onkogematologiya = Oncohematology 2022;17(2):151–3. (In Russ.). DOI: 10.17650/1818-8346-2022-17-2-151-153.

Резолюция Совета экспертов, посвященного актуальным вопросам терапии пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой (первичной иммунной тромбоцитопенией) и агонисту тромбопоэтиновых рецепторов (аватромбопагу)

12 ноября 2021 г.

12 ноября 2021 г. состоялся Совет экспертов, на котором были обсуждены современные возможности лечения пациентов с идиопатической тромбоцитопенической пурпурой, или первичной иммунной тромбоцитопенией (ИТП), а также данные международных клинических исследований эффективности и безопасности препарата аватромбопаг.

В ходе Совета экспертов были актуализированы существующие нерешенные проблемы в лечении пациентов с ИТП и различия в подходах к лечению данной патологии на примере национальных клинических рекомендаций стран Европы и США и России.

Так, во французских клинических рекомендациях агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются во 2-й линии терапии пациентов с ИТП, а спленэктомия проводится не ранее чем через 12 мес от начала проявлений симптомов. В Великобритании и Испании выполнение спленэктомии рекомендуется через 6 мес от начала заболевания, а агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются при наличии противопоказаний к спленэктомии или потере ответа [1–3].

В российских и международных клинических рекомендациях (ICR), рекомендациях Американского общества гематологов (ASH) агонисты тромбопоэтиновых рецепторов назначаются во 2-й линии терапии. При этом эксперты США рекомендуют раннее назначение данной группы препаратов, что приводит к более быстрому и долгосрочному ответу и улучшает качество жизни пациентов, связанное со здоровьем [4, 5]. В то же время остаются актуальными вопросы безопасности терапии агонистами тромбопоэтиновых рецепторов и комплаенса пациентов. Так, в клинических исследованиях элтромбопага у части пациентов отмечалось нарушение функции печени [6, 7], а существующие ограничения, связанные с приемом пищи и ее

составом, могут повлиять на комплаенс пациентов и эффективность терапии [8, 9].

У ромиплостима в клинических исследованиях определялось влияние на показатели эритроцитов и лейкоцитов, повышение ретикулина костного мозга [10]. Изменения со стороны костного мозга и тромбоэмболические явления могут возникать при использовании любого агониста тромбопоэтиновых рецепторов [11].

Аватромбопаг — пероральный агонист тромбопоэтиновых рецепторов, предназначенный для терапии взрослых пациентов с хронической ИТП с резистентностью к другим видам лечения. Препарат также показан для терапии тяжелой формы тромбоцитопении у взрослых пациентов с хроническими заболеваниями печени, которым планируется проведение инвазивных процедур [12].

Аватромбопаг связывается с трансмембранным доменом рецептора тромбопоэтина и активирует сигнальные пути, запускающие мегакариопоэз, что ведет к повышению образования тромбоцитов.

Участок связывания этого препарата отличается от такового у эндогенного тромбопоэтина, что не препятствует связыванию эндогенного тромбопоэтина со своим рецептором и предполагает аддитивный эффект. Дозозависимое увеличение количества тромбоцитов относительно исходного уровня было очевидным по сравнению с плацебо в исследовании с многократным

ежедневным применением препарата в клиническом исследовании I фазы [12, 13].

В регистрационных исследованиях аватромбопага были показаны следующие данные об эффективности препарата по сравнению с плацебо [12–15]:

- у 80 % пациентов, получавших аватромбопаг 20 мг перорально 1 раз в сутки, количество тромбоцитов составило $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ и их увеличение на $20 \times 10^9/\text{л}$ на 28-й день терапии;
- аватромбопаг превосходил плацебо по медиане совокупного ответа со стороны количества тромбоцитов при отсутствии поддерживающей терапии (12,4 нед против 0 нед; $p < 0,0001$);
- на 8-й день терапии наблюдалась более высокая частота ответа со стороны количества тромбоцитов у пациентов, получавших аватромбопаг, по сравнению с группой плацебо (65,6 % против 0 %; $p < 0,0001$);
- через 8 дней терапии медиана количества тромбоцитов у пациентов, получавших аватромбопаг, была стабильно выше, чем в группе плацебо ($80,5 \times 10^9/\text{л}$ против $8 \times 10^9/\text{л}$);
- общий ответ со стороны количества тромбоцитов сохранялся на протяжении 36 нед терапии.

Важно отметить, что более половины пациентов (57,1 %) в исследовании, длительно принимавших кортикостероиды, смогли снизить дозу или полностью отказаться от них [16].

Ни у одного из участников исследования II и III фаз, получавших аватромбопаг, не наблюдалось клинически значимых случаев гепатотоксичности [14].

В общей сложности у 9 (7 %) из 128 пациентов, получавших аватромбопаг, было зарегистрировано 11 тромбоэмболических событий, при этом у 1 пациента наблюдалось сразу 3 явления. В анамнезе у 8 из 9 пациентов с тромбоэмболическими событиями имелись другие потенциальные предрасполагающие факторы (коронарные и цереброваскулярные заболевания и др.). Не удалось определить каких-либо явных закономерностей возникновения тромбоэмболических событий при лечении аватромбопагом [15].

После коррекции с учетом продолжительности применения профиль безопасности аватромбопага стал идентичен таковому у плацебо. Наиболее частыми нежелательными явлениями были головная боль и утомляемость [15].

Концентрация аватромбопага в плазме не зависит от приема пищи, что позволяет принимать препарат в любое время суток и нивелирует риск снижения его концентрации с потерей эффективности терапии [12, 17]. Препарат не взаимодействует с поливалентными катионами (кальцием, магнием, железом, цинком и др.) в пище, минеральных добавках или антацидах, которые могут снизить системную экспозицию и эффективность [16, 18]. На основании данных клинических исследований можно сделать заключение о хорошей переносимости и эффективности аватромбопага при лечении хронической ИТП [14, 15].

В многоцентровом исследовании по переключению пациентов с иммунной тромбоцитопенией с ромиплостима и элтромбопага на аватромбопаг у большинства пациентов (39 из 45) был достигнут полный ответ (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$) на терапию аватромбопагом [19]. Таким образом, появилась возможность улучшения результатов лечения пациентов даже после потери эффективности терапии другими агонистами тромбопоэтиновых рецепторов.

В результате обсуждения участники Совета экспертов заключили о необходимости:

- включить препарат аватромбопаг в национальные клинические рекомендации после его регистрации и внедрить его в клиническую практику в России;
- опубликовать резолюцию заседания Совета экспертов в журнале «Онкогематология».

Резолюция принята единогласно.

Участники Совета экспертов:

Меликян Анаит Левоновна, д.м.н., заведующая отделением стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Птушкин Вадим Вадимович, д.м.н., профессор, заместитель главного врача по гематологии ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница им. С. П. Боткина Департамента здравоохранения г. Москвы», главный внештатный специалист гематолог-трансфузиолог Департамента здравоохранения г. Москвы (Москва)

Грицаев Сергей Васильевич, д.м.н., руководитель Республиканского центра трансплантации костного мозга ФГБУ «Российский научно-исследовательский институт гематологии и трансфузиологии Федерального медико-биологического агентства» (Санкт-Петербург)

Волкова Светлана Александровна, к.м.н., доцент кафедры госпитальной терапии и общей врачебной практики им. В. Г. Вогралика ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, главный гематолог Минздрава Нижегородской области (Нижний Новгород)

Данилова Олеся Евгеньевна, к.м.н., заведующая отделением гематологии № 2 клиники и кафедры госпитальной терапии с курсами поликлинической терапии и трансфузиологии ФГБОУ ВО «Самарский государственный медицинский университет» Минздрава России (Самара)

Зотова Ирина Ивановна, к.м.н., СПб ГБУЗ «Городская больница № 15» (Санкт-Петербург)

Пустовая Елена Игоревна, к.м.н., отделение стандартизации методов лечения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр гематологии» Минздрава России (Москва)

Л И Т Е Р А Т У Р А / R E F E R E N C E S

1. French Society for Haematology (2017). Available at: <http://www.esculape.com/ald/ALD2-Purpura-thrombopenique-immunologique.pdf>.
2. Spanish Society for Haematology (2011). Available at: <https://www.sehh.es/en/documents/consensus/1743-directrices-de-diagnostico-tratamiento-y-seguimiento-de-la-pti-documento-de-consenso>.
3. NHS SWL Guidelines (2019). Available at: https://selondonccg.nhs.uk/wp-content/uploads/dlm_uploads/2021/09/Immune-Thrombocytopenia-ITP-adult-Pathway-FINAL-July-2020.pdf.
4. Provan D., Arnold D.M., Bussel J.B. et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780–817. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
5. Neunert C., Terrell D.R., Arnold D.M. et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829–66. DOI: 10.1182/bloodadvances.2019001380.
6. González-Porras J.R., Godeau B., Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol* 2019;10:2040620719837906. DOI: 10.1177/2040620719837906.
7. Çekdemir D., Güvenç S., Özdemirkıran F. et al. Multi-center study on the efficacy of eltrombopag in management of refractory chronic immune thrombocytopenia: a real-life experience. *Turk J Haematol* 2019;36(4):230–7. DOI: 10.4274/tjh.galenos.2019.2018.0307.
8. Mingot-Castellano M.E., Caparrós I.S., Fernández F. et al. Treatment characteristics, efficacy and safety of thrombopoietin analogues in routine management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2018;29(4):374–80. DOI: 10.1097/MBC.0000000000000726.
9. Инструкция по медицинскому применению препарата Революйд, ЛСР-010032/09-221121. Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (по состоянию на 13.02.2022). [Instructions for medical use of the drug Revolade, ЛСР-010032/09-221121. Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed on 13.02.2022). (In Russ.)].
10. Инструкция по медицинскому применению препарата Энплейт, ЛП-№(000352)-(ПГ-РУ). Доступно по: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (по состоянию на 13.02.2022). [Instructions for medical use of the drug Nplate, ЛП-№(000352)-(ПГ-РУ). Available at: <https://grls.rosminzdrav.ru/Default.aspx> (accessed on 13.02.2022). (In Russ.)].
11. Birocchi S., Podda G.M., Manzoni M. et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets* 2021;32(2):216–26. DOI: 10.1080/09537104.2020.1745168.
12. European Medicines Agency. Doptelet (avatrombopag). Summary of Product Characteristics. Available at: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet>.
13. Kuter D.J., Allen L.F. Avatrombopag, an oral thrombopoietin receptor agonist: results of two double-blind, dose-rising, placebo-controlled Phase 1 studies. *Br J Haematol* 2018;183(3):466–78. DOI: 10.1111/bjh.15574.
14. Bussel J.B., Kuter D.J., Aledort L.M. et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 2014;123(25):3887–94. DOI: 10.1182/blood-2013-07-514398.
15. Jurczak W., Chojnowski K., Mayer J. et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018;183(3):479–90. DOI: 10.1111/bjh.15573.
16. Al-Samkari H., Nagalla S. Efficacy and safety evaluation of avatrombopag in immune thrombocytopenia: analyses of a phase III study and long-term extension. *Platelets* 2022;33(2):257–64. DOI: 10.1080/09537104.2021.1881952.
17. Cheloff A.Z., Al-Samkari H. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia and thrombocytopenia of chronic liver disease. *J Blood Med* 2019;10:313–21. DOI: 10.2147/JBM.S191790.
18. Nagalla S., Tian W., Vredenburg M., Allen L.F. Platelet response to avatrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia: additional analyses from a phase 3 study and its extension. *Blood* 2019;134(Suppl_1):1071. DOI: 10.1182/blood-2019-130963.
19. Al-Samkari H., Jiang D., Gernsheimer T. et al. Switching from eltrombopag or romiplostim to avatrombopag in immune thrombocytopenia: a multicenter study of U.S. ITP Referral Centers [abstract]. *Res Pract Thromb Haemost* 2021;5(Suppl 2).