

ОБЗОР ДАННЫХ ПО ИССЛЕДОВАНИЮ ПРЕПАРАТА ЭНПЛЕЙТ, ПРЕДСТАВЛЕННЫХ НА СЪЕЗДЕ АМЕРИКАНСКОГО ОБЩЕСТВА ГЕМАТОЛОГОВ

Новый Орлеан, Луизиана

5 — 8 декабря 2009 г.

Компания «Амджен» («Amgen») на очередном съезде Американского общества гематологов (ASH-2009) представила результаты 3 клинических исследований безопасности и эффективности применения препарата Энплейт (ромиплостим) у больных миелодиспластическим синдромом — МДС (тезисы 1769, 1770 и 2765). Кроме того, представлены результаты исследования ромиплостима I—II клинической фазы у детей с хронической иммунной тромбоцитопенией — ИТП (тезис 680), а также промежуточные результаты продолжающегося 5-летнего открытого исследования долговременной эффективности и безопасности использования Энплейта у взрослых больных с хронической ИТП (тезисы 681).

МДС

МДС представляет собой состояние, при котором нарушается образование нормальных клеток крови костным мозгом. В настоящее время это заболевание практически некурабельно за исключением применения трансплантации костного мозга. Приблизительно у 70% пациентов с МДС наблюдаются осложнения или прогрессия заболевания в острый миелолейкоз. МДС встречается во всех возрастных группах, но наиболее распространен он у пациентов старше 60 лет.

Энплейт рекомендован для лечения тромбоцитопении, связанной с хронической ИТП у взрослых, но его применение не показано при тромбоцитопении, обусловленной развитием МДС или любыми иными причинами.

Промежуточные результаты длительного открытого исследования препарата Энплейт при МДС (доклад в сборнике 2765)

Целью открытого исследования была оценка безопасности и эффективности применения Энплейта у пациентов с МДС группы низкого риска. Первичные конечные точки исследования — частота возникновения побочных эффектов при длительном использовании препарата и появления антител к Энплейту и/или тромбопоэтину. Вторичные конечные точки отражали частоту развития кровотечений и получения тромбоцитарного ответа.

Энплейт хорошо переносился пациентами. Степень выраженности нежелательных явлений у большей части пациентов варьировала от слабой до умеренной, при этом наиболее часто встреча-

лись носовые кровотечения (36%), боль в суставах (29%), анемия (21%) и кашель (21%). Нейтрализующих антител к Энплейту или тромбопоэтину не обнаружено, также не зарегистрировано случаев прогрессирования в острый миелолейкоз и развития фиброза костного мозга.

Исследование показало, что у 23 (82%) пациентов наблюдался тромбоцитарный ответ, при этом средняя его продолжительность составила 30 нед. У 61% ($n = 17$) больных достигнут стойкий тромбоцитарный ответ (ответ в течение 8 нед и более). Тромбоцитарный ответ определялся как абсолютное повышение числа тромбоцитов в периферической крови до значений равных или превышающих 30 тыс./мкл у больных со стартовым уровнем тромбоцитов 20 тыс./мкл, либо повышение числа тромбоцитов со значений <20 тыс./мкл до показателей >20 тыс./мкл и увеличение по меньшей мере на 100%.

У 64% ($n=18$) больных отмечено одно или несколько кровотечений и у 21% ($n=6$) — одно или несколько клинически значимых кровотечений, 29% ($n=8$) пациенткам проводили переливание тромбоцитарной массы. Частота развития кровотечений и частота переливаний тромбоцитарной массы с течением времени снижались. Тяжесть кровотечений оценивали согласно шкале СТСАЕ.

Дизайн исследования

В длительное открытое международное расширенное исследование включены пациенты ($n = 28$) с низким риском развития МДС, которые участвовали в предыдущем исследовании препарата Энплейт и у которых число тромбоцитов составляло <50 тыс./мкл без признаков прогрессирования заболевания. Пациенты получали Энплейт в дозе 250, 500, 750 или 1500 мкг в течение 1—2 нед, при этом доза могла быть изменена на значение в диапазоне от 250 до 1000 мкг.

Дополнительные данные исследований препарата Энплейт II фазы у пациентов с МДС (тезисы 1769 и 1770)

Данные, полученные в 2 исследованиях II фазы, показали, что у пациентов с низким и промежуточным риском развития МДС, получавших децитабин или леналидомид, при добавлении к терапии препарата Энплейт снижается частота возникновения клинически значимых осложне-

ний тромбоцитопении и переливаний тромбоцитарной массы.

В исследовании, в котором участвовали пациенты с низким и промежуточным риском развития МДС, получавшие децитабин в комбинации с Энплейтом (тезис 1769), оценивалась частота возникновения клинически значимой тромбоцитопении (в том числе случаи, когда число тромбоцитов у пациента составляло <50 тыс./мкл к 3-й неделе лечения, а также эпизоды переливания тромбоцитарной массы в любой момент времени в течение всего периода лечения).

Первичная конечная точка (случаи клинически значимых эпизодов на фоне тромбоцитопении) была достигнута у 79% ($n=14$) пациентов в группе плацебо и у 80% ($n=15$) — в группе Энплейта: после проведения цикла лечения медиана уровня тромбоцитов в начале каждого последующего цикла терапии децитабином была ниже у пациентов в группе плацебо по сравнению с медианой у больных в группе Энплейта. В ходе последнего цикла терапии децитабином у 30% ($n=10$) пациентов в группе плацебо и 55% ($n=11$) — в группе Энплейта достигнута медиана содержания тромбоцитов. У больных в группе Энплейта отмечено снижение числа переливаний тромбоцитарной массы по сравнению с таковым в группе плацебо (47 и 57% соответственно). В группе Энплейта после проведения 4 циклов терапии МДС объективный (частичный или полный) ответ на лечение децитабином был выше такового в группе плацебо (47 и 36% соответственно), также в группе Энплейта зафиксировано снижение частоты развития кровотечения (27 и 43% соответственно). Лечение Энплейтом в целом хорошо переносилось пациентами (в группах плацебо и Энплейта отмечено только по 1 нежелательному явлению). Случаев образования нейтрализующих антител к Энплейту не зарегистрировано.

В другое исследование (тезис 1770) включали больных МДС групп низкого и умеренного риска, получавших леналидомид в сочетании с Энплейтом.

Целью исследования была оценка влияния Энплейта на частоту возникновения клинически значимых тромбоцитопенических явлений и общей эффективности и переносимости комбинации Энплейт + леналидомид. Лечение в целом переносилось хорошо, частота развития побочных явлений во всех группах была сопоставимой, при этом наиболее частыми нежелательными явлениями ($\geq 10\%$ случаев) в группах Энплейта и плацебо были диарея (38,5 и 45,5% соответственно), тромбоцитопения (16,3 и 36,4%), сыпь (34,7 и 27,3%), периферический отек (30,8 и 27,3%) и головокружение (11,6 и 27,3%). Объективный ответ на терапию МДС составил 8, 36 и 15% для больных из групп применения плацебо,

Энплейта 500 мкг и Энплейта 750 мкг соответственно. Кроме того, у больных, получавших Энплейт, отмечалось повышение уровня тромбоцитов (35,5 и 17% соответственно) и уменьшение необходимости в переливаниях тромбоцитарной массы (19 и 25%) по сравнению с группой плацебо. Большинство нежелательных явлений были слабой или умеренной степени выраженности, при этом частота их встречаемости у пациентов в группах Энплейта и плацебо была сходной (100 и 91% соответственно).

Дизайн исследований

Оба указанных исследования были многоцентровыми, рандомизированными плацебоконтролируемыми двойными слепыми по дизайну, в них участвовали пациенты с низким и умеренным риском развития МДС, получавшие Энплейт и децитабин ($n=28$) или леналидомид ($n=39$) — 4 курса по 28 дней каждый — в сочетании с Энплейтом или плацебо. После этого пациентам, получавшим Энплейт и другой исследуемый препарат, было предложено участие в открытой фазе исследования. Ответ на терапию в отношении МДС (полный, частичный, стабильный ответ, прогрессирование заболевания или неизвестно) оценивался исследователем на основании указаний рабочей группы по изучению МДС (IWG).

ИТП у взрослых

Первичная ИТП представляет собой приобретенное нарушение, опосредованное иммунной системой и характеризуемое изолированной тромбоцитопенией, которую определяют как число тромбоцитов в периферической крови на уровне $< 100 \times 10^9/\text{л}$ и отсутствие какой-либо явной причины возникновения и (или) поддержания тромбоцитопении. До недавнего времени аббревиатура ИТП означала идиопатическую тромбоцитопеническую пурпуру, однако сегодняшние знания об иммунной опосредованности заболевания, а также отсутствие признаков кровотечения в значительном числе случаев привели к пересмотру терминологии. Произошло смещение представлений о механизмах развития тромбоцитопении при ИТП с традиционных взглядов о повышенной деструкции тромбоцитов, опосредованной антителами, к более сложным механизмам, в которых также играют роль и нарушение образования тромбоцитов, и эффекты, обусловленные Т-клетками.

Существующие подходы к терапии ИТП (например, глюкокортикоиды, иммуноглобулины) имеют ограниченные возможности применения, так как плохо переносятся либо обладают коротким эффектом. Хирургическое вмешательство (например, удаление селезенки) также может выполняться при хронической ИТП у взрослых, однако оно эффективно не во всех случаях. В настоящее время в Европе и США насчитывается около 90 000 па-

циентов с хронической ИТП, причем заболевание приблизительно в 2 раза чаще встречается у женщин, чем у мужчин.

ИТП у детей наиболее часто проявляется в виде острого заболевания, тем не менее в 20—30% случаев ИТП переходит в хроническую форму (продолжительность заболевания — свыше 6 мес).

Препарат Энплейт показан для лечения хронической ИТП у взрослых. Он также изучается в настоящее время на предмет возможности применения у детей в возрасте от 12 мес до 18 лет с упорной тяжелой тромбоцитопенией.

Результаты I—II фазы исследования у детей с хронической ИТП (тезис 680)

Результаты исследования I—II фазы показали, что дети в возрасте от 12 мес до 18 лет с хронической ИТП удовлетворительно переносят терапию Энплейтом по сравнению с плацебо (имеющие отношение к лечению нежелательные явления наблюдались у 18 и 20% детей соответственно).

По словам д-ра Дж.Р. Буханана, профессора педиатрии в университете Юго-Восточного медицинского центра Техаса (Даллас), в настоящее время большинство имеющихся в распоряжении терапевтических подходов для детей с хронической ИТП связано с иммуносупрессией. «Это первое исследование препарата, стимулирующего образование тромбоцитов, проведенное у детей. Результаты испытания позволяют предположить, что Энплейт может быть важным препаратом выбора для лечения некоторых детей, страдающих хроническим МДС», — заявил он.

Результаты по безопасности препарата, полученные в данном исследовании, свидетельствуют о том, что частота возникновения нежелательных явлений сходна для больных, получавших Энплейт, и для пациентов, принимавших плацебо; степень выраженности большинства нежелательных явлений была слабой или умеренной. Наиболее распространенными нежелательными явлениями у пациентов, принимавших как Энплейт, так и плацебо, были головная боль (35 и 40% соответственно), носовые кровотечения (35 и 20%), кашель (12 и 40%) и рвота (12 и 40%).

Продемонстрирована большая эффективность применения Энплейта терапии тромбоцитопенией по сравнению с таковой в группе плацебо: у 88% ($n=17$) пациентов, получавших Энплейт, содержание тромбоцитов превышало 50 тыс./мкл и/или возросло более чем на 20 тыс./мкл от исходного значения и оставалось на достигнутом уровне в течение 2 последовательных недель лечения. Среди других отмеченных улучшений — снижение частоты использования резервной терапии: дополнительное лечение назначено 12% больных

в группе Энплейта и 40% — в группе плацебо. Никто из получавших плацебо пациентов ($n=5$) не достиг ни одной из конечных точек в отношении эффективности.

Дизайн исследования

В этом исследовании I—II фазы продолжительностью 12 нед оценивались безопасность и эффективность применения Энплейта в лечении хронической ИТП у детей ($n=22$). В испытании участвовали больные хронической ИТП в возрасте от 12 мес до 18 лет, страдающие от стойкой тяжелой тромбоцитопении в течение, по меньшей мере, 6 мес. Средний возраст участников исследования составил 9,5 года. Энплейт вводился подкожно в дозе 1 мкг/кг 1 раз в неделю, доза могла корректироваться и максимально составляла 10 мкг/кг 1 раз в неделю.

Результаты продолжающегося долговременного расширенного исследования эффективности и безопасности Энплейта (тезис 681)

На ASH-2009 были также представлены промежуточные результаты текущего долговременного расширенного исследования использования Энплейта у взрослых больных ИТП. Пациенты получали препарат в среднем в течение 48 нед, максимально до 244 нед ($n=4$), у 33% больных ранее была удалена селезенка.

Согласно полученным данным Энплейт способен поддерживать содержание тромбоцитов в периферической крови в диапазоне от 50 до 200 тыс./мкл у большинства пациентов с хронической ИТП в течение почти 5 лет при минимальной необходимости в коррекции дозы. Уровень тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ достигнут у 94% из 291 пациента, которые получали Энплейт, при этом медиана числа тромбоцитов, равная или превышавшая $50 \times 10^9/\text{л}$, устанавливалась через 1 нед и оставалась таковой на протяжении всего исследования. «Это испытание представляет собой самое длительное исследование у взрослых больных хронической ИТП из когда-либо проведенных. Его результаты дополняют имеющиеся данные по долговременной эффективности и безопасности препарата Энплейт», — заявил Д.Дж. Кутер, д-р медицины, глава отдела гематологии Главного госпиталя Массачусетса (Бостон). Терапия Энплейтом хорошо переносилась, частота возникновения неблагоприятных явлений не увеличивалась при длительном назначении препарата. У 78% из 37 пациентов, получавших дополнительное лечение ИТП на момент начала исследования (например, глюкокортикоиды, внутривенное введение иммуноглобулина, анти-D-иммуноглобулин), доза препаратов была снижена более чем на 25% или же они были совсем отменены на фоне терапии Энплейтом. Назначение препарата Энплейт для самостоятельных инъекций было возможным у 75% больных.

Дизайн исследования

В продолжающемся открытом долгосрочном исследовании использования Энплеита у больных хронической ИТП препарат вводился подкожно 1 раз в неделю, доза корректировалась таким образом, чтобы число тромбоцитов оставалось в целевом диапазоне 50—200 тыс./мкл. Основной целью исследования было определение долговременной безопасности применения Энплеита. Второй целью исследования стала оценка долговременного тромбоцитарного ответа и возможности совместного применения с другими препаратами для терапии ИТП.

Энплеит

Энплеит — первый индуцирующий образование тромбоцитов препарат, одобренный в странах ЕС, Канаде, Австралии, России и США для лечения хронической ИТП.

Энплеит изучается также в клинических исследованиях у больных МДС и при тромбоцитопении, вызванной проведенной химиотерапией у взрослых и детей.

В Российской Федерации препарат Энплеит одобрен для терапии хронической ИТП у взрослых пациентов после спленэктомии, резистентных к другим видам лечения (кортикостероидов, иммуноглобулинов).

Энплеит может применяться в качестве терапии 2-й линии у пациентов с сохраненной селезенкой при противопоказаниях к спленэктомии.

Препарату Энплеит присуждены премии Prix Galien-2009 в номинации «Лучший биотехнологический продукт», а также Scrip Awards-2009 в номинации «Лучший новый лекарственный препарат».

Данные по безопасности препарата Энплеит

По данным клинических исследований, самым распространенным нежелательным явлени-

ем была головная боль (≥ 1 наблюдения из 10). Отмечены случаи возникновения ИТП после отмены Энплеита. В клинических исследованиях лечение ромиплостимом было прекращено у 4 из 271 пациента в связи с депонированием ретикулина в костном мозге. У нескольких больных имел место тромбоцитоз без клинических осложнений, связанных с повышением числа тромбоцитов. Как и все терапевтические протеины, ромиплостим обладает потенциальной иммуногенностью.

О компании «Амджен»

Компания «Амджен» занимается разработкой, производством и внедрением новых лекарственных препаратов. С 1980 г. «Амджен» — пионер в области биотехнологий. Это одна из ведущих компаний, которая занимается внедрением достижений науки в практику и обеспечивает разработку, производство и доступность новых эффективных и безопасных лекарственных средств. Лекарственные препараты компании «Амджен» изменили медицинскую практику — благодаря им миллионы людей во всем мире борются со злокачественными опухолями, патологией почек, ревматоидным артритом и другими серьезными заболеваниями. Компания «Амджен» продолжает активный научный поиск и разработку потенциально новых лекарственных препаратов, способствуя тем самым значительному улучшению жизни пациентов. Чтобы узнать больше о новейших научных достижениях и о лекарственных препаратах компании, посетите сайт www.amgen.com.

Тезисы ASH-2009

представлены по адресу:

<http://ash.confex.com/ash/2009/webprogram/start.html>