

Souhrn novinek z ASH 2020®
**Vybraná sdělení ze sekce idiopatické
trombocytopenické purpury**

MUDr. Eva Konířová

- Výsledky klinických studií s novými léky (rilzabrutinib, sutimlimab)
- Dlouhodobá data u fostamatinibu
- Představení studie ADVANCE s efgartigimodem
- QoL u pacientů s ITP

Studie s rilzabrutinibem

- Rilzabrutinib = perorální inhibitor Brutonovy tyrosinkinázy
- Pacienti s relabující/refrakterní ITP, primární i sekundární
- Anamnesticky odpověď na alespoň jednu předchozí linii terapie
- Vyčerpané schválené terapeutické možnosti
- Vstupní počet trombocytů $\geq 2 \times 10^9/l$ a $< 30 \times 10^9/l$
- Povolená souběžná terapie kortikosteroidy a/nebo agonisty TPO-R ve stabilní dávce

Design studie

- **Fáze I/II: eskalace dávky** (24 týdnů), n = 53
- 200 a 400 mg 1x denně, 300 a 400 mg 2x denně
- Primární endpoint: 2 a více následujících týdnů s trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ bez rescue medikace
- Identifikována minimální efektivní dávka 400 mg 2x denně
- Pokud trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ po $\geq 50 \%$ z posledních 8 týdnů →
- **Long-term extension (LTE) fáze** (rilzabr. 400 mg 2x denně), n = 13
- Primární endpoint: bezpečnost

Výsledky

- Pacienti na dávce 400 mg 2x denně (n = 38)
- Výrazně předléčená populace:
- Medián trvání ITP 6 let
- Medián předchozích linií terapie 6
- Po splenektomii 24 %
- LTE pacienti – kratší medián trvání ITP – 3,8 let

Výsledky

- 42 % pacientů při terapii rilzabrutinibem 400 mg 2x denně (minimální účinná dávka) dosáhlo odpovědi
- Odpověď bez ohledu na předchozí splenektomii (33 %)
- Odpověď bez ohledu na odpověď / bez odpovědi na předchozí terapii
- Odpověď u 43 % pacientů, kteří neodpověděli na TPO-RA
- Trvalá odpověď u většiny pacientů s odpovědí (LTE fáze)
 - 97 % týdnů s trombocyty $\geq 30 \times 10^9/l$
 - 89 % týdnů s trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$
- Léčba byla dobře tolerována, AE pouze gr. 1 / 2 v souvislosti s terapií (a v LTE fázi celkem pouze 2)

Studie se sutimlimabem

- Sutimlimab = inhibice C1 klasické cesty komplementu
- Pacienti s chronickou, multirefrakterní ITP / bez odpovědi ≥ 2 linie
- Vstupní počet trombocytů $\leq 30 \times 10^9/l$
- Povolena stabilní dávka konkomitantní terapie
- Fáze A (nasyčovací dávka následovaná *i. v.* infuzí 2x týdně), n = 12
- Aktuálně pokračuje fáze B

Výsledky

- Multirefrakterní ITP
- Medián předchozích linií terapie bez adekvátní odpovědi 6,5
- 33 % po splenektomii, 67 % po rituximabu a 75 % po TPO-RA
- 33,3 % pacientů dosáhlo stabilní odpovědi (trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ v ≥ 70 % vizit v týdnu 5–21)
- 41,7 % pacientů dosáhlo trvalé odpovědi (trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ v ≥ 50 % vizit v týdnu 5–21)
- Všichni pacienti s trvalou odpovědí neměli odpověď na TPO-RA

Dlouhodobá bezpečnost fostamatinibu

- Fostamatinib = SYK (spleen tyrosine kinase) inhibitor
- Inhibice signální cesty vedoucí k fagocytóze trombocytů makrofágy
- Poolovaná data z ITP a RA studií, > 3 500 pacientů (146 ITP, 3 437 RA)
- Žádné nové bezpečnostní signály, ani kumulativní toxicita s délkou podávání – až 62 měsíců (5,2 let) u ITP a 81 měsíců (6,8 let) u RA
- 58 pacientů s ITP fostamatinib \geq 1 rok
- Výskyt nežádoucích účinků (průjem, hypertenze, elevace ALT, AST) klesal s délkou terapie

Studie s efgartigimodem

- Efgartigimod = inhibitor neonatálního Fc receptoru (FcRn)
- Blokuje recyklaci a zvyšuje clearance IgG („léková plazmaferéza“)
- **Výsledky studie fáze II**
- Prokázala dobrou toleranci a příznivý bezpečnostní profil
- Efgartigimod vyvolal rychlé ↓ IgG → klinicky relevantní ↑ trombocytů
- Efgartigimod vs. placebo:
 - Počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ alespoň 2x: 46 % vs. 25 %
 - Počet trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ alespoň 10 dnů: 38 % vs. 0 %
 - Snížený podíl pacientů s krvácením

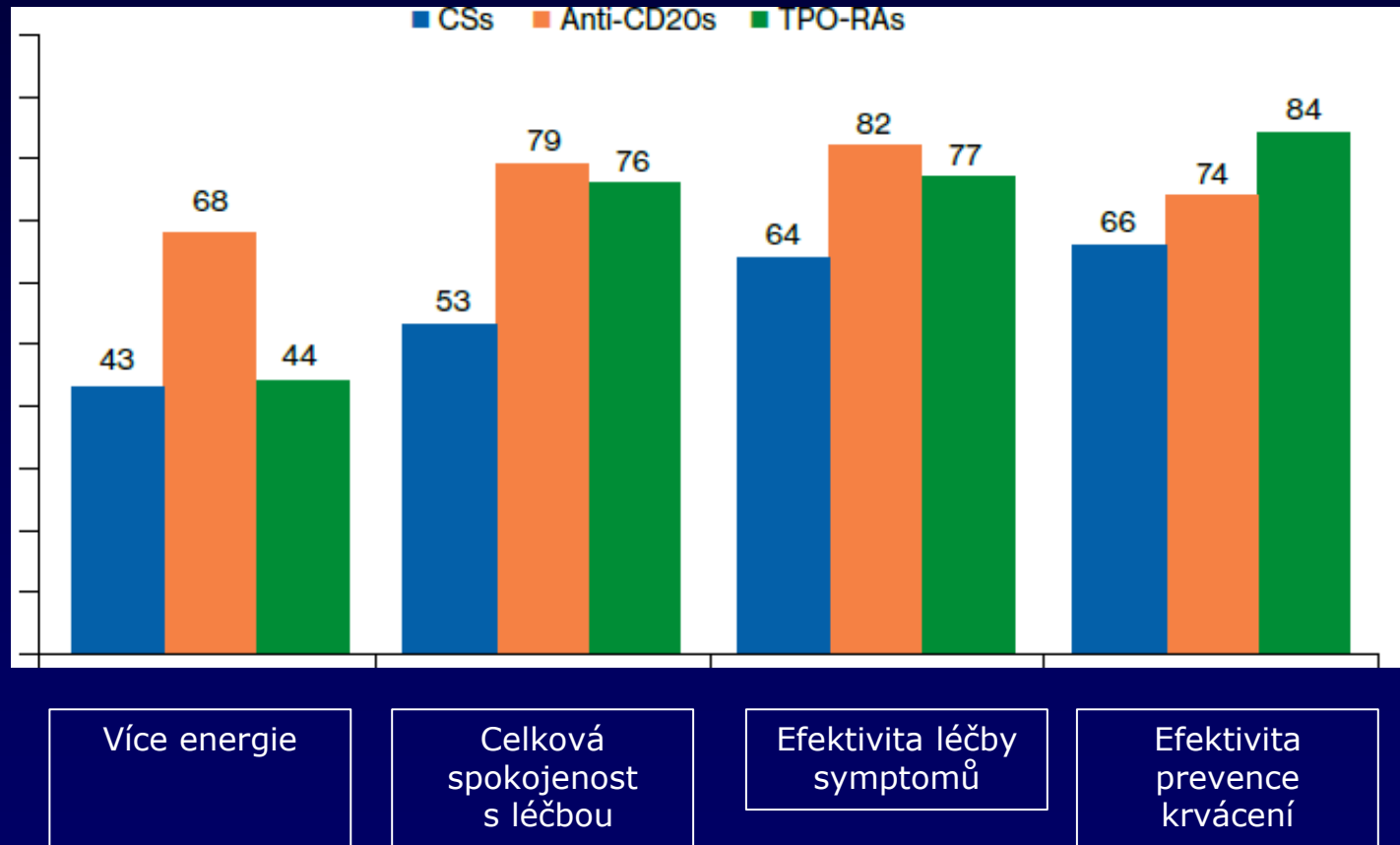
Studie s efgartigimodem fáze III (ADVANCE)

- Efekt a bezpečnost *i. v.* efgartigimodu 10 mg/kg u dospělých pacientů s primární ITP
- Randomizace 2 : 1 (efgartigimod : placebo) → 24 týdnů terapie
- Následně navazuje otevřená extenze (ADVANCE +)
- **Vstupní kritéria:**
 - perzistentní / chronická ITP > 3 m
 - ≥ 2 předchozí ITP terapie (nebo 1 předchozí a 1 souběžná)
 - odpověď na předchozí ITP terapii (kromě TPO-RA)
 - stabilní souběžná ITP terapie
 - trombocyty < 30 x 10⁹/l

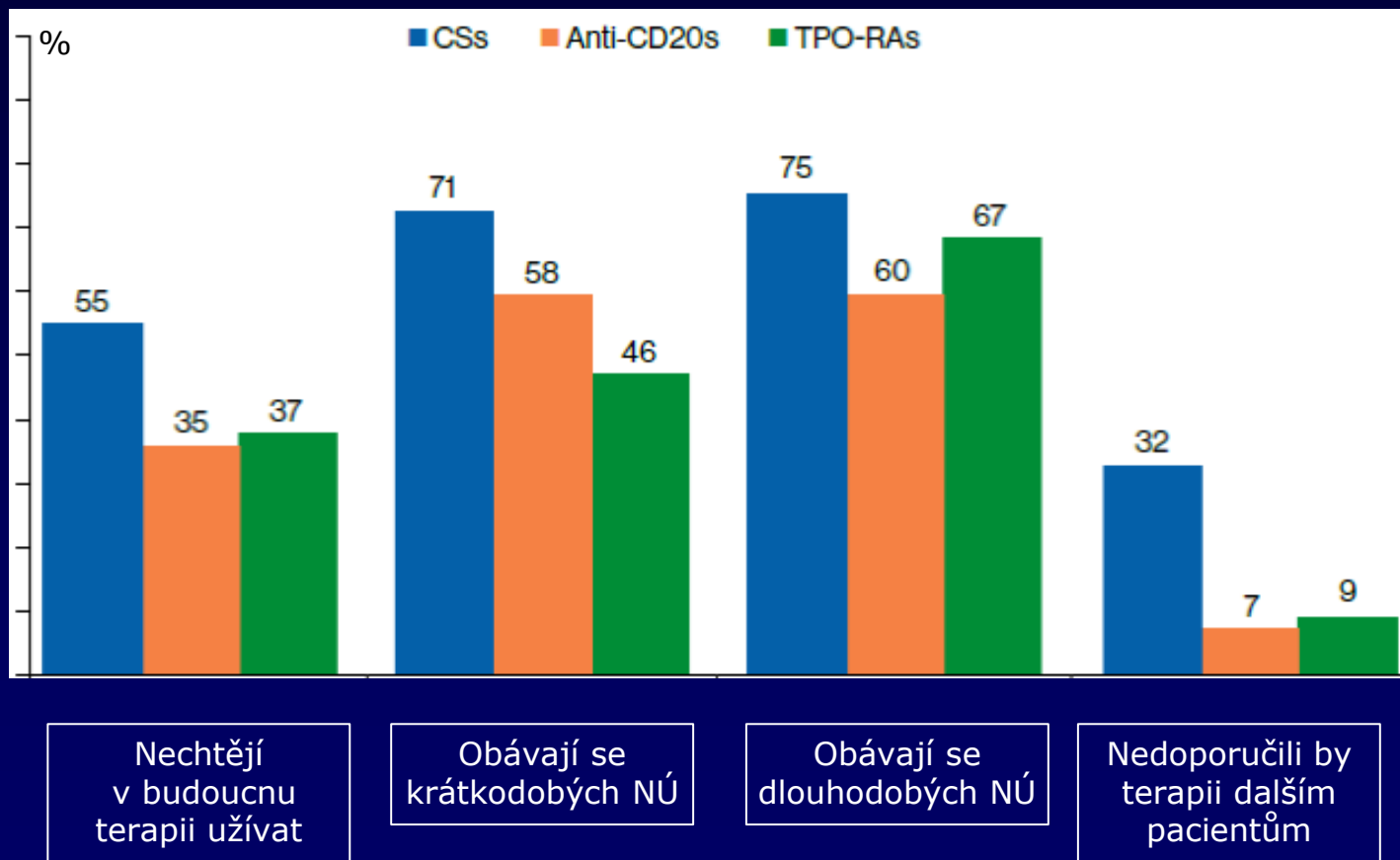
QoL – studie I-Wish

- Dotazníková studie (12/2017–5/2018)
- 1 507 pacientů (medián věku 47 let, 65 % ženy) a 472 lékařů
- Satisfakce s léčbou hodnocena dle odpovědí na specifické otázky / prohlášení na škále 1–7

Pozitivní vyjádření k terapeutickým modalitám



Negativní vyjádření k terapeutickým modalitám



Závěr

- U řady nových léků efekt u multirefrakterních pacientů (vč. TPO-RA)
- V současnosti nové léky k dispozici v rámci klinických studií
- Výsledky studie I-Wish podporují současný trend co nejkratšího použití kortikosteroidů

Děkuji za pozornost