

Imunitní trombocytopenie (ITP) – souhrn novinek z EHA[®] 2021

Konířová E.

- Rilzabrutinib: aktualizované výsledky ze studie fáze I/II
- Fostamatinib: dlouhodobá bezpečnostní data a použití v éře covidu-19
- Avatrombopag: trvání odpovědi (*post hoc* analýza)
- Dlouhodobé přežití u pacientů s primární a sekundární ITP

Aktualizované výsledky ze studie fáze I/II 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 $< 30 \times 10^9/l$
- Povolená souběžná terapie kortikosteroidy a/nebo agonisty TPO-R ve stabilní dávce

Design studie

- Eskalace dávky: 200 a 400 mg 1x denně, 300 a 400 mg 2x denně
- Terapie po dobu 24 týdnů
- U pacientů s odpovědí možný přechod do LTE fáze (400 mg 2x denně)
- Primární endpointy:
 - bezpečnost
 - efektivita, ≥ 2 následující týdny s trombocyty $\geq 50 \times 10^9/l$ a vzestup $\geq 20 \times 10^9/l$ bez rescue medikace

Výsledky

- Celkově zařazeno 59 pac., 44 s počáteční dávkou 400 mg 2x denně
- Medián věku 50 let (21–74 let)
- Medián trvání ITP 6,4 roku (0,4–52,5 roku)
- Medián předchozích linií terapie 6 (1–53)
- Po splenektomii 25 %
- Medián vstupního počtu trombocytů 15–16 x 10⁹/l (2–33)

Výsledky

- 39 % pacientů dosáhlo primárního endpointu odpovědi
- Odpověď bez ohledu na předchozí terapii
- U pacientů s odpovědí odpověď trvalá (75 % týdnů s $plt \geq 50 \times 10^9/l$)
- Odpověď rychlá (cca polovina pac. $plt \geq 30 \times 10^9/l$ ke dni 8)
- Plt ke dni 8 negativní prediktivní faktor dosažení primárního endpointu
- AEs v souvislosti s terapií u 49 % pac., pouze gr. 1 / 2, nejčastěji průjem (31 %) a nevolnost (25 %), ostatní < 10 %
- Žádné související krvácení / trombotické události

Studie fáze III s rilzabrutinibem (LUNA3)

- Recentně iniciovaná studie, multicentrická, randomizovaná, placebem kontrolovaná
- Pacienti s perzistentní nebo chronickou ITP
- Nedostatečná odpověď nebo intolerance předchozí ITP terapie
- Rilzabrutinib (+/- konkomitantní terapie) vs. placebo
- Cíl: efektivita a bezpečnost
- Plán zařazení cca 194 pacientů

Bezpečnostní data fostamatinibu u ITP

- Fostamatinib = SYK (spleen tyrosine kinase) inhibitor
- Review bezpečnostních dat fostamatinibu u ITP ze studií fáze III
- N = 146, medián věku 53 let (20–88)
- Medián předchozích linií terapie 5
- Celková expozice fostamatinibu 229 let
- 54 % pacientů $plt \geq 50 \times 10^9/l$
- U pacientů s odpovědí odpověď trvalá (86 % dnů s $plt \geq 50 \times 10^9/l$)

Bezpečnostní data fostamatinibu a terapie ITP v době covidu-19

- Snaha vyhnout se imunosupresivní terapii:
- Fostamatinib vs. placebo:
- 29 vs. 12 pacient-expozice let (2,4x delší expozice fostamatinibu)
- Infekce: 27 % vs. 21 %
- Nežádoucí události: 83 % vs. 75 %
- U žádného pacienta oportunní infekce

Bezpečnostní data fostamatibu a terapie ITP v době covidu-19

- Trombotické riziko (hyperkoagulační stav)
- U pacientů s ITP zvýšené TEN riziko – možným mechanismem aktivace trombocytů přes SYK
- V randomizovaných studiích s fostamatibem
- U 87 % pac. jeden a u 58 % vícero rizikových faktorů TEN
- Během 62 měsíců pouze jedna trombotická událost (0,7 %)
- Významně nižší než obecně v ITP studiích (2,6–8,9 %)
- Perorální aplikace a snadná titrace – **minimalizace návštěv ve zdravotnickém zařízení**

Avatrombopag: trvání odpovědi u pacientů s ITP

- Avatrombopag = perorální agonista TPO receptoru
- Vysoké procento léčebných odpovědí (kolem 90 %)
- *Post hoc* analýza ze studie fáze III a otevřené extenční studie
- Avatrombopag n = 32 pacientů, odpověď n = 29, extenze n = 21
- Odpověď trvalá: u 62 % pacientů nikdy nedošlo ke ztrátě odpovědi
- Odpověď stabilní: odpověď 84 % času bez ohledu na redukci konkomitantní terapie

Dlouhodobé přežití u pacientů s primární a sekundární ITP

- Data z Dánského registru
- 2 566 pacientů s chronickou ITP v období 1980–2016
- (srovnání 123 244 jednotlivců)
- Primární ITP 90,3 % (n = 2318), sekundární ITP 9,7 % (n = 248)
- Sekundární ITP asociovány s imunodeficitem (< 5), autoimunitami (n = 119), infekcí (n = 46), hematologickou malignitou (n = 48)
- Ženy 60,3 %, medián věku 55,5 roku
- Splenektomie: 19,9 % u cITP vs. 0,2 % ve srovnávací skupině

Dlouhodobé přežití u pacientů s primární a sekundární ITP

- Medián přežití:
- 17,3 roku u primární ITP vs. 25,5 roku ve srovnávací skupině
- 12,3 roku u sekundární ITP vs. 25,8 roku ve srovnávací skupině
- Dlouhodobé přežití pacientů s chronickou ITP (primární i sekundární) je ve srovnání s běžnou populací zkráceno

Závěr

- Studie fáze I/II prokázala efektivitu a bezpečnost rilzabrutinibu u pacientů s ITP vč. multirefrakterních, nyní aktivní studie fáze III
- Příznivá dlouhodobá bezpečnostní data fostamatinibu, který je vhodnou terapeutickou alternativou v době pandemie covidu-19
- Avatrombopag vykazuje vysoké procento léčebných odpovědí, dle dat z *post hoc* analýzy je odpověď trvalá a stabilní
- Dlouhodobé přežití pacientů s chronickou ITP je ve srovnání s běžnou populací zkráceno, a to zejména u sekundárních ITP

Děkuji za pozornost.