

(19)



**Евразийское
патентное
ведомство**

(21) **202091380** (13) **A1**

(12) ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ К ЕВРАЗИЙСКОЙ ЗАЯВКЕ

(43) Дата публикации заявки
2020.09.03

(51) Int. Cl. *A61K 38/19* (2006.01)
A61P 7/04 (2006.01)

(22) Дата подачи заявки
2018.12.06

**(54) СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РОМИПЛОСТИМОМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ИТП)**

(31) 62/596,020

(72) Изобретатель:

(32) 2017.12.07

**Тарантино Майкл, Бассел Джеймс,
Айзен Мелисса (US), Карпентер Нэнси
(GB), Ван Сюэна, Мэк Сюанна (US)**

(33) US

(86) PCT/US2018/064355

(87) WO 2019/113390 2019.06.13

(74) Представитель:

(71) Заявитель:

Медведев В.Н. (RU)

ЭМДЖЕН ИНК. (US)

(57) Настоящее изобретение относится к способу лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у пациента, имеющего ИТП, который предусматривает (а) еженедельное введение ромиплостима пациенту; (b) увеличение еженедельной дозы до достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере приблизительно $50-200 \times 10^9/\text{л}$; (с) снижение еженедельной дозы ромиплостима, если количество тромбоцитов остается $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последовательных недель; (d) прекращение приема ромиплостима, если количество тромбоцитов оставалось $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последовательных недель, когда недельная доза составляет 1 мкг/кг, или количество тромбоцитов составляет $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$; и (е) если количество тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ достигнуто в пределах первых 4-12 недель лечения, поддержание периода без лечения длительностью по меньшей мере приблизительно 24 недели, в течение которого пациент не получает ромиплостим.

202091380

A1

A1

202091380

**СПОСОБ ЛЕЧЕНИЯ РОМИПЛОСТИМОМ ИДИОПАТИЧЕСКОЙ
ТРОМБОЦИТОПЕНИЧЕСКОЙ ПУРПУРЫ (ИТР)****ПРЕДПОСЫЛКИ СОЗДАНИЯ ИЗОБРЕТЕНИЯ**

Первичная ИТР является аутоиммунным нарушением, характеризующимся недостаточным продуцированием тромбоцитов и ускоренным разрушением тромбоцитов, опосредованным как антителами, так и Т-клетками (Nugent et al, 2009). ИТР у взрослых зачастую имеет хроническое течение, проявляющееся в форме повышенного риска появления синяков и кожных кровотечений, снижения качества жизни и, что реже, серьезного кровотечения (Cines & McMillan, 2005).

Основной целью лечения у этих пациентов является стойкое увеличение количества тромбоцитов без продолжающегося лечения. Современные средства лечения предусматривают кортикостероиды, анти-D иммуноглобулин и внутривенный иммуноглобулин (IVIg) первой линии с ромиплостимом, элтромбопагом, ритуксимабом и спленэктомией второй линии. Эти средства лечения первой линии могут вызывать тромбоцитарные ответы у большинства пациентов, но ответ можно наблюдать лишь в течение нескольких недель или месяцев (Provan et al, 2010). В случае средств лечения второй линии, таких как ритуксимаб, у 15-20% пациентов полный ответ может сохраняться до 5 лет. Спленэктомия характеризуется частотой долговременного ответа, равной примерно две трети (Provan et al, 2010).

Преимущества этих средств лечения должны сопоставляться с их потенциальными рисками, поскольку со всеми средствами лечения первой и второй линии связаны неблагоприятные эффекты. Кортикостероиды характеризуются хорошо известными побочными эффектами, поэтому клиницисты зачастую ищут подходы, избегающие использования стероидов. IVIg и анти-D иммуноглобулин связаны с инфузионными реакциями, головными болями и гемолитической анемией. Иммунодепрессанты связаны с повышенным риском инфицирования. Эти неблагоприятные эффекты, а также низкие показатели частоты ответа ограничивают полезность данных подходов.

Ромиплостим является агонистом тромбопоэтинового рецептора (ТРО), который, как было показано, увеличивает и поддерживает количество тромбоцитов в течение срока до 5 лет и уменьшает частоту кровотечений, спленэктомии, неэффективности лечения и применения средств экстренной терапии (Kuter et al, 2008, 2010, 2013). Ромиплостим одобрен в различных регионах мира для лечения хронической ИТР у взрослых. Он одобрен для применения в отношении взрослых в Соединенных Штатах для лечения хронической иммунной тромбоцитопении, недостаточно чувствительной к кортикостероидам, иммуноглобулинам или спленэктомии, и в Европе для тех, кто уже перенес спленэктомию, и невосприимчивым к лечению другими средствами лечения, или в качестве средства лечения второй линии у пациентов, которые не подвергались спленэктомии, но которым противопоказано хирургическое вмешательство. Ромиплостим

вводят начальной дозой 1 мкг/кг с еженедельными дозами, которые корректируют на 1 мкг/кг до достижения и поддержания количества тромбоцитов $50-200 \times 10^9/\text{л}$.

Продолжают появляться данные о применении ромиплостима в отношении детей с хронической иммунной тромбоцитопенией. При лечении детей с хронической иммунной тромбоцитопенией зачастую руководствуются данными, полученными в ходе исследований на взрослых, предварительных исследований на детях и мнении экспертов. Было проведено три крупных рандомизированных контролируемых исследования на детях с ИТР, которые продемонстрировали, что лечение агонистами ТРО-рецепторов было связано с большей эффективностью в сравнении с плацебо и без каких-либо внезапных или неожиданных неблагоприятных событий. Тем не менее, все еще отсутствуют данные о долгосрочных эффектах лечения детей с ИТР.

Ромиплостим может индуцировать тромбоцитарные ответы примерно у 80-90% пациентов с ИТР (Bussel et al, 2009; Kuter et al, 2010), но для поддержания тромбоцитарных ответов может требоваться длительное лечение. Однако длительное лечение может быть связано с проблемами соблюдения режима пациентом и существенными затратами (Ghanima et al, 2012).

Появляющиеся данные свидетельствуют о том, что у определенных пациентов, у многих из которых было рецидивирующее или невосприимчивое к лечению заболевание, может быть достигнута длительная ремиссия после прекращения приема ромиплостима (Vlachaki et al, 2011; Ghadaki et al, 2013; Thachil et al, 2013; Mahevas et al, 2014; Provan et al, 2014; Tarantino et al. 2016, Tarantino et al, ASH 2017, abstract 14, доступный по адресу: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper100126.html>). Newland et al., 2016, провели систематическую проспективную оценку ремиссии, достигаемой с помощью ромиплостима, но при изучении других демографических или исходных характеристик в итоге пришли к выводу, что не было обнаружено статистически значимых прогностических факторов ремиссии; тем не менее, с ремиссией было связано более высокое среднее количество тромбоцитов в течение первых двух месяцев лечения. Данная область получит преимущество от открытия прогностических факторов ремиссии и способов лечения с использованием таких прогностических факторов.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

В исследовании, лежащем в основе настоящего описания, было установлено, что количество тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$, достигаемое в течение первых 4-12 недель лечения, является прогностическим фактором ремиссии, которую в исследовании определяли как период без лечения, составляющий по меньшей мере 24 недели, в течение которых пациент не получает ромиплостим или другой лекарственный препарат для лечения ИТР. Следовательно, настоящее изобретение относится к способу лечения ИТР у пациента, имеющего ИТР, который предусматривает (а) еженедельное введение ромиплостима пациенту; (б) увеличение еженедельной дозы до достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере приблизительно $50-200 \times 10^9/\text{л}$; (с) снижение еженедельной дозы ромиплостима, если количество тромбоцитов остается $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в

течение двух последовательных недель; (d) прекращение приема ромиплостима, если количество тромбоцитов оставалось $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последовательных недель, когда недельная доза составляет 1 мкг/кг, или количество тромбоцитов составляет $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$; и (е) если количество тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ достигнуто в пределах первых 4-12 недель лечения, поддержание периода без лечения длительностью по меньшей мере приблизительно 24 недели, в течение которого пациент не получает ромиплостим.

Настоящее изобретение также относится к описанному выше способу, который предусматривает введение пациенту начальной дозы ромиплостима 1 мкг/кг.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, который предусматривает сохранение еженедельной дозы до тех пор, пока количество тромбоцитов находится в пределах приблизительно $50\text{-}200 \times 10^9/\text{л}$.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, где количество тромбоцитов составляет $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые четыре недели лечения.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, где увеличение дозы ромиплостима происходит с шагом 1 мкг/кг один раз в неделю.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, где дозу на стадии с снижают с шагом 1 мкг/кг.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, где количество тромбоцитов у пациента в течение периода без лечения остается $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

Настоящее изобретение дополнительно относится к описанному выше способу, где в течение периода без лечения пациент не получает лекарственные препараты для лечения ИТР.

КРАТКОЕ ОПИСАНИЕ ГРАФИЧЕСКИХ МАТЕРИАЛОВ

На фигуре 1 показан график исследования. Из 21 представленного пациента, которые вошли в первую продленную фазу исследования, один отозвал согласие до начала лечения. Из 66 пациентов, которые вошли во вторую продленную фазу, один отозвал согласие до начала лечения.

На фигуре 2 показано распределение пациентов, которые вошли в исследование. Из трех пациентов, которые прекратили прием ромиплостима по протоколу, у двух имела место ремиссия, а у одного количество тромбоцитов составляло $<30 \times 10^9/\text{л}$, несмотря на 10 недель приема дозы 10 мкг/кг. 37 пациентов, которые завершили лечение ромиплостимом, получали данное лекарственное средство до окончания исследования в январе 2017 года, т. е. через 12 месяцев после включения в исследование последнего пациента.

На фигуре 3А показана доза ромиплостима с течением времени. На оси у отображена медианная (Q_1 , Q_3) доза, а на оси x отображено количество недель в исследовании. На фигуре 3В показано количество тромбоцитов с течением времени. На оси у отображено медианное (Q_1 , Q_3) количество тромбоцитов, а на оси x отображено количество недель в исследовании.

На фигуре 4А показано количество кровотечений с течением времени у всех пациентов и у пациентов в случае степени ≥ 2 . На фигуре 4В показано количество

кровотечений степени ≥ 2 с течением времени.

На фигурах 5A-5D показаны данные по ремиссии. На фигуре 5A показан график вероятности достижения ремиссии в зависимости от времени, необходимого для достижения ремиссии, при этом вдоль оси x также показано количество пациентов в группе риска в каждый момент времени. На фигуре 5B показано количество достигающих ремиссии пациентов, сгруппированных по продолжительности ремиссии, по результатам данного исследования. На фигурах 5C и 5D показаны введенная доза и количество тромбоцитов, достигнутое двумя отдельными пациентами в ходе фазы 1/2, первого продленного и второго продленного исследований.

На фигуре 6 показаны соотношения рисков и p-значения для выбранных характеристик ремиссии.

На фигурах 7A-7M показаны данные о ремиссии, которые описаны для фигур 5C и 5D для 13 дополнительных пациентов.

ПОДРОБНОЕ ОПИСАНИЕ ИЗОБРЕТЕНИЯ

Агонисты ТРО-рецепторов не являются идеальным вариантом лечения ИТР, поскольку ответ дает не каждый пациент, а те пациенты, которые демонстрируют ответ, не всегда способны поддерживать их ответы. Заявленное изобретение основано на наибольшем на сегодняшний день исследовании на детях с агонистами ТРО-рецептора с более чем 182 пациенто-лет приема препарата или 2,8 лет на пациента для 65 пациентов. Важно отметить, что примерно $\frac{1}{4}$ пациентов могли прекратить лечение ИТР и все еще поддерживали гемостатическое количество тромбоцитов. Описанные в данном документе данные обширны как по количеству пациентов ($n=65$), так и по продолжительности лечения (до 7 лет) и показывают, что ромиплостим имеет профиль эффективности и безопасности, который, судя по всему, схож с таковым у взрослых.

Цели исследования заключались в описании безопасности и эффективности долгосрочного применения ромиплостима в отношении детей с ИТР с частотой неблагоприятных явлений в качестве основной конечной точки. Вторичные конечные точки включали оценку долгосрочных тромбоцитарных ответов, кровотечение, снижение применения параллельных лекарственных препаратов для лечения ИТР (как продолжение приема лекарственных препаратов от исходного момента, а также средств экстренной терапии), и апостериорную конечную точку поддержания количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение 6 месяцев без лекарственных препаратов для лечения ИТР, включая ромиплостим (что в данном случае определяется как ремиссия).

Способы

Пациенты

Подходящие для участия пациенты на момент включения в исследование уже завершили предыдущее исследование ИТР с применением ромиплостима^{6, 7} (Bussel et al., 2011; Tarantino et al., 2016) и имели возраст ≤ 18 лет. Критерии исключения включали анамнез нарушения стволовых клеток костного мозга, венозного или артериального тромботического или тромбоэмболического явления, системной красной волчанки,

синдрома Эванса или других второстепенных причин тромбоцитопении. Исследования проводили в соответствии со всеми нормативными обязательствами и правилами экспертного совета медицинского учреждения и информированным согласием на каждом этапе исследования. Все пациенты или их законные представители предоставили письменное информированное согласие и одобрение.

Процедуры

Пациентов набирали из 28 центров в США, Канаде, Испании и Австралии. Исследование (идентификатор на сайте clinicaltrials.gov - NCT01071954) продолжалось с 30 декабря 2009 года (первый включенный в исследование субъект) до 12 января 2017 года (последний визит последнего пациента). Во время исследования пациенты получали еженедельно подкожную дозу ромиплостима, начиная с той же дозы, что и конечная доза в исходном исследовании, или 1 мкг/кг (если ранее были на плацебо или >24 недель после последней дозы). Дозу корректировали еженедельно с шагом 1 мкг/кг в диапазоне 1-10 мкг/кг до целевого количества тромбоцитов $50-200 \times 10^9/\text{л}$. Пациенты могли продолжать получать другие лекарственные препараты для лечения ИТР (например, кортикостероиды, даназол или азатиоприн), которые принимались стабильной дозой и по графику до начала исследования. В случае каждого пациента после того, как количество тромбоцитов превысило $50 \times 10^9/\text{л}$, по усмотрению врача прием данных дополнительных лекарственных препаратов можно было уменьшить или прекратить.

Пациенты могли получать средства экстренной терапии, когда количество тромбоцитов было ниже $10 \times 10^9/\text{л}$, когда имело место кровотечение или влажная пурпура, или когда исследователь посчитал это необходимым с медицинской точки зрения (например, перед поездкой или процедурой). Средства экстренной терапии определяли как любые лекарственные препараты, вводимые для увеличения количества тромбоцитов, и к ним относились внутривенный иммуноглобулин G (IVIg), анти-D, трансфузии тромбоцитов, стероиды и антифибринолитики (например, эпсилон-аминокапроновая кислота, транексамовая кислота).

Оценки, результаты и статистика

В ходе каждого визита оценивали количество тромбоцитов, параллельных лекарственных препаратов и неблагоприятных явлений. Каждые 4 недели собирали образцы для общих анализов крови и анализа химического состава крови, а физические осмотры проводили в 1-ю неделю и каждые 12 недель после этого. Результаты эффективности включали количество тромбоцитов и тромбоцитарный ответ (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ без применения средств экстренной терапии в течение последних 4 недель). Из непрерывных сводок исключали данные о количестве тромбоцитов в течение 4 недель после применения средств экстренной терапии. У субъектов, у которых не был произведен еженедельный подсчет количества тромбоцитов из-за самостоятельного приема лекарств или по другим причинам, переносили подсчет количества тромбоцитов при условии, что в течение 4 недель после пропущенного визита не было применения никаких средств экстренной терапии. Другие оценки эффективности

включали долю пациентов, применяющих другие лекарственные препараты для лечения ИТР, и долю пациентов, которые нуждались в средствах экстренной терапии. Ремиссию определяли как количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ при отсутствии всех лекарственных препаратов для лечения ИТР, в том числе ромиплостима, в течение по меньшей мере 24 недель.

Безопасность

Оценки безопасности включали обзор неблагоприятных явлений (включая кровотечение), физическое обследование, показатели жизненно важных функций, химический состав сыворотки, общий анализ крови, количество тромбоцитов и статус антител. Образцы тестировали на связывание антител к ромиплостиму и связывание антител к ТРО; все образцы, положительные на связывание антител к любой из целей, дополнительно тестировали на нейтрализующие антитела. Значимые с медицинской точки зрения неблагоприятные явления, которые исследователь посчитал связанными с лечением, отслеживали до тех пор, пока они не устранялись или не стали считаться устойчивыми. Для любого неблагоприятного явления исследователь присваивал следующие атрибуты: описание; даты начала и нормализации; степень тяжести; оценка связи с лечением, с другим подозреваемым лекарственным средством или устройством; и предпринятые действия (например, прекращение применения ромиплостима, лечение другим лекарственным препаратом, госпитализация и т. д.). Степень тяжести токсических эффектов оценивали в соответствии с общими терминологическими критериями неблагоприятных явлений (Standard Common Terminology Criteria for Adverse Events - СТСАЕ) версии 3.0, с помощью которых классифицируют неблагоприятные явления: 1 - слабые, 2 - умеренные, 3 - тяжелые, 4 - опасные для жизни, 5 - смертельные. К серьезным неблагоприятным явлениям относились любые неблагоприятные явления, которые были смертельными, опасными для жизни, вынуждали прибегать к стационарной госпитализации или продолжительной постоянной госпитализации. Тромбоэмболические явления оценивали как часть общей оценки неблагоприятных явлений. Аспираты и биоптаты костного мозга не требовались в каждый момент времени, но могли быть взяты по усмотрению исследователя; например, если имелись аномалии в мазке периферической крови, такие как ядросодержащие эритроциты или слезовидные клетки, или если произошла потеря ответа на ромиплостим, несмотря на увеличение доз. Образцы крови для анализов на антитела к ТРО и ромиплостиму собирали на 1-й неделе, 52-й неделе, ежегодно и в конце исследования.

Анализ данных

Статистические анализы были описательными. Категориальные конечные точки сводили по количеству и проценту пациентов в каждой категории. Непрерывные конечные точки сводили по количеству пациентов, среднему значению, стандартному отклонению, медианному значению и 25-му перцентилю (Q1) и 75-му перцентилю (Q3) с минимальными и максимальными значениями. Неблагоприятные явления также сводили как количество явлений и частоту их возникновения за 100 лет приема препарата.

Для оценки потенциальных прогностических факторов ремиссии у субъектов без ремиссии, цензурированных по их конечному количеству тромбоцитов, использовали модели пропорциональных рисков. В случае однофакторной модели каждый потенциальный фактор рассматривали отдельно (аналогично логарифмическому ранговому критерию). В случае, если обнаруживали, что нарушается допущение о пропорциональности рисков, вместо него использовали непараметрические критерии (точный критерий Фишера для категориальных переменных и критерий Крускала-Уоллиса для непрерывных переменных). В случае многофакторных моделей использовали критерий прямого пошагового отбора с уровнями значимости для входа и выхода, заданными равными 0,05.

Результаты

Демографические характеристики и распределение

На фигуре 1 показана схема перехода пациентов из исходных исследований. В данное продленное исследование вошли шестьдесят шесть пациентов; 1 отозвал согласие до начала лечения и 65 получали ромиплостим в течение ≤ 7 лет. Пятнадцать из этих пациентов ранее получали плацебо, и это исследование было их первым приемом ромиплостима. На исходном уровне медианный (мин.-макс.) возраст составлял 11 (3-18) лет; 56% были женского пола; 61% были европеоидами, 14% - афроамериканцами, 14% - испанцами/латиноамериканцами, 9% - азиатами, и 3% - остальными. Медианное (мин.-макс.) исходное количество тромбоцитов составляло $27,5 (2-458) \times 10^9/\text{л}$ (таблица 1); пациенты могли участвовать в этом исследовании без прерывания дозирования ромиплостима из их предыдущего исследования. К средствам лечения ИТР в прошлом относились IVIg, анти-D, кортикостероиды и ритуксимаб; 9% в прошлом перенесли спленэктомию (таблица 2).

Причины прекращения приема ромиплостима ($n=28$, 42%) включали отзыв согласия ($n=10$), необходимость другой терапии ($n=6$), несоблюдение режима приема ($n=4$), по протоколу ($n=3$), административное решение ($n=2$), неблагоприятное явление ($n=2$) и отсутствие необходимости в лечении ($n=1$). Неблагоприятными явлениями были астения, головная боль, обезвоживание и рвота у одного пациента и беспокойство у другого; по мнению исследователей, эти неблагоприятные явления не считались связанными с лечением. Тридцать семь (56%) пациентов получали ромиплостим до конца исследования (фигура 2).

Прием ромиплостима

Медианный (мин.-макс.) срок лечения ромиплостимом составлял 135 (5-363) недель, или медиана 2,6 лет на пациента, суммарно 182 пациенто-лет. Медианная (мин.-макс.) средняя недельная доза ромиплостима составляла 4,8 (0,1-10) мкг/кг, включая увеличение до стабильной дозы. Средняя максимальная недельная доза ромиплостима составляла 6,9 мкг/кг, а медианная максимальная недельная доза составляла 8,0 мкг/кг. Двадцать пациентов начинали с 1 мкг/кг ромиплостима, в том числе 15 (23%) пациентов, которые в предыдущем исследовании были на плацебо. Все 65 пациентов получали свои

дозы по протоколу $>90\%$ времени; 21 пациент пропустил ≥ 1 дозы из-за несоблюдения режима приема в общей сложности 65 раз. Доза с течением времени обычно составляла около 4-5 мкг/кг, как видно на фигуре 3А. После 240 недели ($n \leq 7$) доза колебалась.

Безопасность

Наиболее распространенными неблагоприятными явлениями были головная боль и кровоподтек (таблица 3, ниже). Пятьдесят четыре серьезных неблагоприятных явления имели место у 19 пациентов, но связанными с лечением считались только у 1 пациента, у которого была параллельная тромбоцитопения 4-й степени, носовое кровотечение 3-й степени и анемия 2-й степени (полный перечень серьезных неблагоприятных явлений см. в доп. таблице 1, ниже). Связанные с кровотечением неблагоприятные явления имели место у 57 пациентов; 3 связанных с кровотечением неблагоприятных явления были признаны связанными с лечением (кровоизлияние в месте инъекции, синяк в месте инъекции и носовое кровотечение). Наиболее частыми связанными с кровотечением неблагоприятными явлениями были кровоподтек (51%), носовое кровотечение (49%), точечные кровоизлияния (31%) и кровоточивость десен (20%). Случаев внутричерепного кровоизлияния не было; конкретные зарегистрированные случаи кровотечения включали меноррагию ($n=7$, 4%), гематурию ($n=4$, 2%), ректальное кровоизлияние ($n=4$, 2%), кровохарканье ($n=3$, 2%), анальное кровоизлияние ($n=2$, 1%), кровавый стул ($n=2$, 1%) и кровавую рвоту ($n=1$, 0,6%). Было 7 пациентов с серьезным кровотечением или кровотечением 3 степени (доп. таблица 2, ниже); 1 случай ухудшения носового кровотечения посчитали связанным с лечением. Никаких артериальных или венозных тромбоэмболических явлений зарегистрировано не было. Следует отметить, что частота кровоподтеков будет снижаться с 239 до 92 на 100 пациенто-лет, если исключить одного пациента с 499 неблагоприятными явлениями. У данного ребенка, 7-летнего мальчика, который был в исследовании 3,4 года, также было несколько серьезных неблагоприятных явлений: в 6 случаях уменьшилось количество тромбоцитов, и в каждом 1 из них - головная боль, травма головы, рвота, лейкопения, гематома, стрептококковый фарингит и гастроэнтерит.

Вырабатываемые после приема дозы антитела ежегодно анализировали у 60 пациентов. У одной пациентки было обнаружено нейтрализующее антитело к ромиплостиму после выхода из исследования для получения другой терапии; нейтрализующее антитело отсутствовало при повторном тестировании через 3 и 6 месяцев. Ей потребовалось несколько дополнительных терапий, и она достигла стабильного состояния с применением микофенолата. Ни у одного пациента не было нейтрализующего антитела к ТРО, несмотря на ежегодные анализы на антитела, охватывающие более 200 пациенто-лет приема препарата (что включает время предыдущих исследований ромиплостима).

У 2 пациентов с дополнительными цитопениями проводили биопсии костного мозга; у обоих пациентов было обнаружено наличие железодефицитной анемии без фиброза и злокачественного новообразования. Одна биопсия, проведенная через 2 года

исследования, была проведена у 17-летней девушки для оценки у нее стойкой анемии. При регулярном дополнительном приеме железа и уменьшении менструального кровотечения анемия у нее уменьшалась. Вторую биопсию проводили через 6 недель исследования у 11-летней девочки, поскольку у нее развились нейтропения и анемия; она получала железо от анемии и имела рецидивирующую нейтропению, которую в конечном счете удалось устранить.

Эффективность

Начиная со 2-й недели, медианное количество тромбоцитов оставалось $>50 \times 10^9/\text{л}$; с 24-й по 260-ю неделю медианные количества тромбоцитов составляли $>100 \times 10^9/\text{л}$ (фигура 3В). Почти у всех (94%, 61/65) пациентов было ≥ 1 тромбоцитарного ответа (количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$, исключая количество ≤ 4 недель после приема средства экстренной терапии). У большинства (72%, 47/65) пациентов был тромбоцитарный ответ $\geq 75\%$ времени и у более половины (58%, 38/65) был тромбоцитарный ответ $\geq 90\%$ времени. Шестьдесят (92%) пациентов (или опекунов) самостоятельно принимали ромиплостим (т. е. дома, а не в клинике). Двадцать три (35%) пациента получали средства экстренной терапии (таблица 4, ниже); их применение было наиболее высоким в первые несколько месяцев. На исходном уровне 5 пациентов принимали другие лекарственные препараты для лечения ИТР (такие как аминокaproновая кислота, преднизолон, преднизон и транексамовая кислота). В общей сумме 48% (31/65) пациентов принимали другие лекарственные препараты для лечения ИТР (либо начиная с исходного уровня, либо в качестве средств экстренной терапии); частота пациентов, принимающих такие лекарственные препараты, снижалась в ходе исследования. Количество кровотечений, как общее, так и степени ≥ 2 , со временем уменьшилось (фигуры 4А и В).

Периоды ремиссии/без лечения

У пятнадцати (23%) пациентов сохранялось количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 24 недель без лекарственных препаратов для лечения ИТР (т. е. период без лечения, что в данном случае определяется как ремиссия; таблица 5, фигуры 5А-Д). В начале периодов без лечения эти пациенты (9 девочек, 6 мальчиков) имели ИТР в течение медианного срока (мин.-макс.) 4 (1-12) года и получали ромиплостим в течение 3 (1-7) лет. Ни у одного из этих пациентов не было ранее спленэктомии. Медианное (мин.-макс.) исходное количество тромбоцитов составляло 14 (1-44) $\times 10^9/\text{л}$. Эти периоды без лечения длились в течение медианного периода (мин.-макс.) 1 (0,6-2,1) год, при этом в конце исследования все, за исключением одного пациента, по-прежнему оставались без каких-либо видов лечения с количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$. За последние несколько месяцев снижения дозы медианное (мин.-макс.) пиковое количество тромбоцитов составляло 299 (217-730) $\times 10^9/\text{л}$. После первого месяца прекращения приема препаратов, когда действие лекарственного средства/возобновление симптомов более не ожидалось, медианное (мин.-макс.) пиковое количество тромбоцитов составляло 249 (150-450) $\times 10^9/\text{л}$, а медианное (мин.-макс.) наиболее низкое количество тромбоцитов составляло 113 (77-311) $\times 10^9/\text{л}$ (как видно на графиках отдельных пациентов, фигуры 5А-Д). У всех 15 из этих

пациентов количество тромбоцитов превышало $100 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 3 месяцев и у 12/15 в течение ≥ 6 месяцев, и все они не принимали лекарственные препараты для лечения ИТР. Медианная (мин.-макс.) продолжительность пребывания на уровне $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ у этих 15 пациентов составляла 42 (13-109) недели.

Исходные характеристики и ранние результаты лечения, такие как длительность ИТР, средства лечения ИТР в прошлом и количество тромбоцитов в первые 4 недели оценивали в апостериорных анализах. Более молодой возраст на момент постановки диагноза, более молодой возраст при приеме первой дозы, тромбоциты до $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые 4 недели и более высокое среднее количество тромбоцитов в первые 4 недели - все были связаны с большей вероятностью развития ремиссии в однофакторных анализах (таблица 5, фигура 3). В многофакторном анализе прогностическими факторами ремиссии были возраст при приеме первой дозы ($p=0,001$) и количество тромбоцитов до $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые 4 недели ($p=0,004$). Следует отметить, что модели для предшествующего применения ритуксимаба ($p=1,0$) и предшествующей спленэктомии ($p=0,32$) имели непропорциональные риски, поэтому соотношение рисков не приведено. При проведении многофакторного анализа по исходному возрасту у пациентов возрастом <10 лет на момент приема первой дозы ($N=32$) прогностическими факторами ремиссии были <3 средств предварительного лечения ИТР и количество тромбоцитов до $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые 12 недель; у пациентов возрастом <10 лет на момент постановки диагноза ($N=49$) прогностическими факторами также были более молодой возраст при приеме первой дозы, количество тромбоцитов до $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые 4 недели, среднее количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ в первые 12 недель и применение средств экстренной терапии в первые 6 месяцев, при этом применение средств экстренной терапии было негативным прогностическим фактором. Пациентов с возрастом ≥ 10 лет было слишком мало для моделирования прогностических факторов ремиссии.

Обсуждение

Эффективность

Лечение ромиплостимом зачастую было связано с устойчивым тромбоцитарным ответом, как видно из результатов, согласно которым у большинства (72%) детей тромбоцитарный ответ был $\geq 75\%$ времени, а у более половины (58%, 38/65) тромбоцитарный ответ был $\geq 90\%$ времени. Кроме того, медианное количество тромбоцитов сохранялось в требуемом диапазоне ($50-200 \times 10^9/\text{л}$) со 2-й недели и составляло $>100 \times 10^9/\text{л}$ в период с 24-й по 260-ю неделю.

У пациентов в этом исследовании также была возможность уменьшить применение других лекарственных препаратов для лечения ИТР, и они сообщали о меньшем количестве кровотечений с течением времени, особенно клинически значимых кровотечений (≥ 2 степени).

Безопасность

Данные этого исследования показали, что ромиплостим хорошо переносился, не сопровождается тромботическими явлениями, изменениями в костном мозге, летальными

исходами или новыми проблемами безопасности, несмотря на 182 пациенто-лет приема ромиплостима; т. е. почти 3 года на пациента.

Медианная доза была такой же, как в исследовании 3 фазы (~4-5 мкг/кг).

У приблизительно 30% пациентов имели место серьезные неблагоприятные явления, но лишь у одного пациента были связанные с лечением серьезные неблагоприятные явления (тромбоцитопения, носовое кровотечение и анемия).

Несмотря на большое количество пациенто-лет лечения, лишь у одного пациента была идентифицирована выработка нейтрализующих антител к ромиплостиму, и ни у одного пациента не было нейтрализующего антитела к ТРО. Это согласуется с тем, что наблюдали у подвергаемых лечению взрослых с ИТР; в интегрированной базе данных испытаний по лечению ИТР ромиплостимом нейтрализующие антитела к ромиплостиму были обнаружены у 4 из 1046 пациентов с суммарным приемом препарата, равным 1832 пациенто-лет.⁹ У всех 4 пациентов продолжал присутствовать тромбоцитарный ответ при приеме ромиплостима.

Биопсии костного мозга проводили в тех случаях, когда исследователи считали это клинически показательным. У двух пациентов была проведена биопсия костного мозга, так как у них были дополнительные цитопении; у обоих была железодефицитная анемия.

Случаев тромбоза не наблюдали. В исследованиях ромиплостима на взрослых частота тромбоза была низкой и не отличалась от плацебо/стандарта лечения (Cines et al., 2015).¹⁰

Тогда как лишь два пациента прекратили прием из-за неблагоприятных явлений, в целом, 42% (28/66) пациентов оставались до конца исследования, причем наиболее распространенными причинами были отзыв согласия (n=10) и необходимость альтернативной терапии (n=4).

Периоды ремиссии/без лечения

Приятным сюрпризом было то, что почти четверть (15/65) пациентов смогли прекратить прием всех средств лечения ИТР (в том числе ромиплостима) после получения ромиплостима в течение 0,7-6 лет, и при этом они сохраняли количество гемостатических тромбоцитов ($\geq 50 \times 10^9/\text{л}$) в течение по меньшей мере 6 месяцев, что в данном случае авторы настоящего изобретения определяли как ремиссию. Лишь у 1/15 пациентов произошел рецидив, и потребовалось дополнительное лечение ромиплостимом в дозе 1 мкг/кг. При последнем контакте этот пациент опять прекратил прием ромиплостима, поскольку количество тромбоцитов достигало $400 \times 10^9/\text{л}$.

В многофакторном анализе как более молодой возраст при приеме первой дозы, так и более высокое среднее количество тромбоцитов в первые 8 недель были связаны с большей вероятностью развития ремиссии. Это представляет особый интерес, поскольку ранее в исследовании на взрослых наблюдали, что более высокое среднее количество тромбоцитов в первые 8 недель также было связано с повышенной вероятностью развития ремиссии, хотя в конечном итоге при изучении других демографических или исходных характеристик авторы пришли к выводу, что статистически значимых прогностических

факторов ремиссии не было найдено. (Newland et al., 2016).

Что касается анализов ремиссии, следует отметить, что, даже если в этом исследовании для факторов не было обнаружено, что они являются прогностическими факторами ремиссии, это могло быть связано с тем, что популяция была небольшой или не подходящей для исследования популяцией. Отсутствие доказательств не является доказательством отсутствия.

Дополнительно следует отметить, что определение ремиссии может значительно варьировать, в некоторых случаях с более высокими пороговыми значениями тромбоцитов (например, $100 \times 10^9/\text{л}$ вместо $50 \times 10^9/\text{л}$) и/или более длительными периодами (например, один год вместо 6 месяцев). Для целей настоящего описания ремиссию определяют как поддержание порогового значения тромбоцитов $50 \times 10^9/\text{л}$ в течение по меньшей мере 6 месяцев (24 недель) без приема лекарственных препаратов для лечения ИТР.

Развития ремиссии не ожидали совершенно, и ремиссия была не предопределенной конечной точкой исследования, а наблюдаемым явлением.

Хотя ремиссия у детей, по всей вероятности, сильно отличается от наблюдаемой у взрослых, этот результат согласуется с результатами предыдущих исследований ромиплостима на взрослых с ИТР, включая исследование, в котором 75 пациентов, у которых была ИТР в течение ≤ 6 месяцев, лечили ромиплостимом в течение ≤ 12 месяцев, а затем принудительно постепенно снижали дозу (Newland et al., 2016).¹¹ Ремиссию наблюдали у 24 пациентов (32%) без значимых прогностических факторов. У большинства (20/24) пациентов наступала ремиссия до принудительного постепенного понижения дозы.

Периоды без лечения также наблюдали у взрослых с ИТР в продленном исследовании элтромбопага (EXTEND), (Saleh et al., 2013)¹², в котором длительный ответ (определяемый как количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 12 недель без лекарственных препаратов для лечения ИТР, в том числе элтромбопага) был обнаружен у 13 из 325 пациентов (4%). Медианное (мин.-макс.) время с момента постановки диагноза ИТР составляло 26 месяцев (9-128), а медианное (мин.-макс.) время лечения элтромбопагом в продленной фазе до длительного ответа составляло 160 дней (14-1107).

При ретроспективной оценке взрослых с ИТР, получавших элтромбопаг, прием элтромбопага был прекращен у 80/201 пациентов с полным ответом (количество тромбоцитов $> 100 \times 10^9/\text{л}$) (Gonzalez-Lopez et al., 2015)¹³. Из 49 оцениваемых пациентов у 26 наблюдали устойчивый ответ в течение по меньшей мере 6 месяцев после прекращения приема элтромбопага без дополнительной терапии в отношении ИТР. Никаких прогностических факторов устойчивого ответа после отмены элтромбопага выявлено не было.

Как отмечено выше, определения ответа, ремиссии и устойчивого ответа могут значительно различаться. В исследовании, указанном в данном документе, для ремиссии авторами настоящего изобретения было выбрано количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ для

ответа и количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ в течение ≥ 6 месяцев без лекарственных препаратов для лечения ИТР. В других исследованиях были использованы иные пороговые значения тромбоцитов для ответа и периодов без лечения, например, ответ согласно IWG (Rodeghiero et al.)¹⁴, в котором для ответа и полного ответа были использованы пороговые значения $30 \times 10^9/\text{л}$ и $100 \times 10^9/\text{л}$ как при отсутствии кровотечения, так и в периоды без лечения по меньшей мере в течение года, как и в долгосрочном исследовании ритуксимаба (Patel et al., 2012).¹⁵

Более длительный период ИТР до входа в фазу ремиссии, как видно из результатов исследования авторов настоящего изобретения, указывает на то, что эта ремиссия, судя по всему, не спонтанная, а обусловлена ромиплостимом, и это позволяет предположить, что ромиплостим может изменять ход заболевания, что было неожиданным, поскольку известно, что ромиплостим не является иммуномодулирующим. Без желания привязываться к теории, к возможным механизмам действия относятся:

улучшенная функция Т-регуляторных клеток (Bao et al., 2010; Chong, 2010; Son et al., 2015)¹⁶⁻¹⁸;

Т-клетки, являющиеся естественными киллерами (Johansson et al., 2005)¹⁹;

активность регуляторных В-клеток (Li et al., 2012)²⁰;

индукция фрагмента кристаллизуемого рецептора IIb (FcRIIb), ингибирующего FcR (Liu et al., 2016)²¹.

Развитие ремиссии у почти $\frac{1}{4}$ пациентов свидетельствовало о том, что поддержание посредством ромиплостима может не быть бессрочным "пожизненным лечением"; ответ в течение первых 8 недель может указывать на то, сможет ли пациент с большей вероятностью войти в фазу ремиссии.

Таблица 1. Исходные демографические данные

	N=66
	n (%)
Женщины	37 (56)
Раса/этническая принадлежность	
Европеоид	40 (61)
Афроамериканец	9 (14)
Испанец/латиноамериканец	9 (14)
Азиат	6 (9)
Другие	2 (3)
Медианный возраст (мин., макс.), лет	11 (3, 18)
Возрастная группа, лет	
$\geq 1 - < 6$	12 (18)
$\geq 6 - < 12$	25 (38)
≥ 12	29 (44)

Медианное исходное количество тромбоцитов $\times 10^9/\text{л}$ (мин., макс.) * 28 (2, 458)

* В случае продленного исследования, описанного в данной публикации (т. е. не исходных исследований)

Таблица 2. История приема пациентом лекарств для лечения ИТР

	N=66
	n (%)
Длительность ИТР, медианное значение (мин.-макс.), лет	3·0 (1·7-5·6)
Количество предыдущих курсов лечения ИТР	
1	7 (11)
2	17 (26)
3	15 (23)
>3	26 (39)
Предшествующая спленэктомия	6 (9)
Количество пациентов, получавших специфические средства терапии в прошлом	
IVIg	60 (91)
Кортикостероид	54 (82)
Анти-D антитело (WinRho)	24 (36)
Ритуксимаб	24 (36)
Винкристин/винбластин	4 (6)
Даназол	4 (6)
Азатиоприн	4 (6)
Другое*	26 (39)

* К другому относятся аминокaproновая кислота, циклоспорин, дапсон, меркаптопурин, микофенолат, тромбоциты, сиролimus и транексамовая кислота. Следует учесть, что назначение трансфузий тромбоцитов в качестве средства экстренной терапии было произведено по решению исследователя.

Таблица 3. Неблагоприятные явления

Категория	Неблагоприятное явление	N=65 n (%)	События с поправкой на продолжительность (на 100 пациенто-лет)	
			Все 182 пациенто-лет	Без учета пациентов с АЕ 499 пациенто-лет
Наиболее	Головная боль	38 (59)	151 (83)	126 (71)

распространенные	Кровоподтек	33 (51)	435 (239)	164 (92)
неблагоприятные	Носовое кровотечение	32 (49)	103 (57)	98 (55)
явления	Инфекция верхних дыхательных путей	32 (49)	101 (56)	101 (57)
	Любые	19 (29)	54 (30)	41 (23)
Серьезные	Тромбоцитопения	4 (6)	6 (3)	6 (3)
неблагоприятные	Пирексия	3 (5)	3 (2)	3 (2)
явления*	Носовое кровотечение	2 (3)	2 (1)	2 (1)
	Головная боль	2 (3)	2 (1)	1 (0,6)
	Рвота	2 (3)	2 (1)	1 (0,6)

* Включены наиболее распространенные серьезные неблагоприятные явления, полный перечень приведен в дополнительных таблицах.

Таблица 4. Средства экстренной терапии

	N=65	Явления (частота на
	n (%)	100 пациенто-лет)
Любое применение	23 (35)	80 (44)
Внутривенный иммуноглобулин	10 (15)	31 (17)
Кортикостероиды*	13 (20)	31 (17)
Антифибринолитическое средство		
(аминокапроновая кислота или транексамовая кислота)	6 (9)	14 (8)
Азатиоприн	1 (2)	1 (0·6)
Трансфузия эритроцитов	1 (2)	1 (0·6)
Трансфузия тромбоцитов	1 (2)	2 (1)

* К кортикостероидам относятся преднизон/преднизолон, метилпреднизолон, дексаметазон

Таблица 5. Периоды без лечения ≥ 24 недель с количеством тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$ (что в данном случае определяется как ремиссия)

Номер	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15
пациента															
Возраст на момент начала ремиссии, лет	16	6	10	8	6	12	18	7	6	9	4	5	6	14	16
Пол	F	M	M	F	F	F	F	M	M	F	M	F	F	M	F
Раса/этническая принадлежность	W	B	W	W	W	W	W	W	B	A	W	B	H	W	W

ИТР, лет [‡]	7	6	5	1	4	11	12	3	1	2	3	4	3	3	5
Кол-во терапий для лечения ИТР в прошлом (до начала исследований)	3	6	4	2	2	3	4	5	2	1	2	1	4	3	4
Применение ритуксимаба в прошлом, лет до начала ремиссии	4	5	5	N	N	N	N	N	N	N	N	N	2	N	5
Исходное количество тромбоцитов ($\times 10^9/\text{л}$) [‡]	12	5	9	18	7	44	15	26	28	28	25	1	11	14	4
Ромиплостим, лет [‡]	7	6	5	2	3	5	4	3	3	2	2	2	3	1	3
Максимальная доза, мкг/кг	10	8	9	5	10	2	2	1	3	1	2	1	9	10	4
Ремиссия лет	ИТР, 1·1	2·1	1·1	1·6	1·0	0·8	0·9	1·7	2·1	1·1	0·6*	0·6	0·8	0·4 [†]	0·6

Данные интегрированы из исходного исследования и продленного исследования. А - азиат; В - негроид; F - женщина; Н - испанец/латиноамериканец; М - мужчина; N - без применения ритуксимаба; Rx - терапия; W - европеоид. [‡]В начале исходного исследования (без продленной фазы). [‡]В начале ремиссии. *Ремиссия закончилась до окончания исследования. [†]Данный пациент соответствовал критериям ремиссии в течение 0,4 года на момент начала исследования и $\geq 0,5$ года после исследования.

Таблица 6. Прогностические факторы ремиссии

Характеристика	Пациенты с ремиссией (N=15)	Пациенты без ремиссии (N=50)	HR	HR 95% CI	P- значение
Пол, женский, n (%)	9 (60)	27 (54)	1,19	(0,42, 3,41)	0,74
Раса, европеоидная, n (%)	10 (67)	30 (60)	1,05	(0,36, 3,09)	0,93
Возраст на момент приема 1-	6,5 (4,0)	10,6 (4,0)	0,81	(0,71,	0,002

й дозы					0,93)	
Возраст на момент Dx ИТР	4,8 (3,6)	7,5 (3,4)	0,83	(0,70, 0,98)	0,03	
Длительность ИТР на исходном уровне	2,3 (2,4)	3,6 (2,7)	0,79	(0,61, 1,03)	0,08	
Исходное количество тромбоцитов*	16,5 (11,8)	15,9 (9,5)	1,09	(0,66, 1,80)	0,74	
Кол-во до Rx	3,1 (1,4)	3,3 (1,9)	0,77	(0,56, 1,07)	0,12	
До ритуксимаба, n (%)	5 (33)	19 (38)	N/A	N/A	1	
Подвергались спленэктомии, n (%)	0 (0)	6 (12)	N/A	N/A	0,32	
Доза при первом ответе (мкг/кг)	3,1 (2,9)	4,1 (3,0)	0,87	(0,71, 1,07)	0,19	
Количество тромбоцитов >200×10 ⁹ /л за 1-е 4 недели	4 (27)	3 (6)	5,48	(1,63, 18,42)	0,006	
Среднее количество тромбоцитов за 1-е 4 недели*	128 (149)	57,5 (42,9)	1,09	(1,04, 1,13)	<0,0001	
Количество кровотечений степени ≥ 2 за 1-е 6 месяцев	4 (27)	8 (16)	1,44	(0,46, 4,53)	0,53	
Средств экстренной терапии за 1-е 6 месяцев	4 (27)	20 (40)	0,65	(0,21, 2,04)	0,46	

Данные являются медианными (мин.-макс.) или средними (SD), если не указано иное. HR - соотношение рисков; w/o - без. * = на 10×10⁹/л. N/A для HR и 95% CI, если допущение пропорциональных рисков в модели было нарушено и результаты модели не являются надежными. Р-значение, рассчитанное с помощью точного критерия Фишера (категориальные переменные) или критерия Крускала-Уоллиса (непрерывные переменные).

Дополнительные таблицы

Доп. таблица 1. Серьезные неблагоприятные явления

N=65

	n (%)
Тромбоцитопения	4 (6)
Пирексия	3 (5)
Носовое кровотечение	2 (3)

Головная боль	2 (3)
Рвота	2 (3)
Анемия	1 (2)
Астения	1 (2)
Астма	1 (2)
Дискинезия желчных путей	1 (2)
Инфекция <i>Clostridium difficile</i>	1 (2)
Кровоподтек	1 (2)
Дегидратация	1 (2)
Депрессия	1 (2)
Лихорадочная нейтропения	1 (2)
Гастроэнтерит	1 (2)
Желудочно-кишечная инфекция	1 (2)
Гингивит	1 (2)
Гемангиома	1 (2)
Гематома	1 (2)
Черепно-мозговая травма	1 (2)
ИТР	1 (2)
Инфекция	1 (2)
Лейкопения	1 (2)
Вирусный менингит	1 (2)
Метапневмовирусная инфекция	1 (2)
Кровоизлияние в полости рта	1 (2)
Стрептококковый фарингит	1 (2)
Сниженное количество тромбоцитов	1 (2)
Микоплазменная пневмония	1 (2)
Кровоизлияние после процедур	1 (2)
Инфекция, вызванная респираторно-синцитиальным вирусом	1 (2)
Подкожный абсцесс	1 (2)
Суицидальные мысли	1 (2)
Трансфузионная реакция	1 (2)
Язвенное кровоизлияние	1 (2)
Вирусная инфекция	1 (2)
Вирусная инфекция верхних дыхательных путей	1 (2)

Доп. таблица 2. Серьезные и/или неблагоприятные явления 3 степени, связанные с

кровотечением

	Возраст (лет)	Пол	Неделя	Кровотечение Неблагоприятные явления	природы и сильно	сть (дни)	Степень	Связанное	Тяжелые	Предпринятые действия
Серьезное кровотечение	7	Мальчик*	96	Гематома		16	1	N	Y	Госпитализирован, без изменений в приеме ромиплостима
			24	Носовое кровотечение кровоизлияние ротовой полости Кровоизлияние	и в	1	2	N	Y	Госпитализирован, без изменений в приеме ромиплостима
	4	Мальчик	86	после тонзиллэктомии (количество тромбоцитов за день до составляло $191 \times 10^9/\text{л}$)		1	2	N	Y	Госпитализирован, без изменений в приеме ромиплостима
	11	Девочка	40	Ухудшение ИТР и кровоизлияния		3	1	N	Y	Госпитализирована, покинула исследование через несколько дней из-за несоблюдения режима
Кровотечение 3 степени	7	Мальчик	12	Ухудшение носового кровотечения, параллельная тромбоцитопения степени	4	2	3	Y	Y	Госпитализирован, без изменений в приеме ромиплостима (более поздние D/C, поскольку была необходима другая Rx)

3	Девочка	3	Кровоточащие язвы во рту	1	3	N	Y	ER	ER, без изменений в
14	Мальчик	295	Гематурия	5	3	N	N	приеме	ромиплостима
			Увеличенные						Без изменений в
									приеме
									ромиплостима
8	Мальчик	94	точечные кровоизлияния	13	3	N	N	(более поздние D/C, поскольку была необходима другая Rx)	

*Этот пациент сообщал о 499 неблагоприятных явлениях. ER - отделение неотложной помощи; N - нет; Y - да.

Проводили ретроспективный статистический анализ для двух исследований для взрослых (клинические испытания 20080009 и 20080435) для подтверждения, что результаты, полученные в вышеописанном исследовании на детях, коррелировали с результатами взрослой популяции. Результаты испытания '0009, опубликованные у Janssens et al. (2016), касались хронической ИТР с лечением ромиплостимом до трех лет. Результаты испытания '0435, опубликованные у Newland et al. (2015), касались раннего лечения ИТР ромиплостимом в течение одного года с отдельной попыткой постепенного понижения дозы, чтобы выяснить, достигнет ли субъект фазы ремиссии. Каждое из обоих исследований показало, что наличие количества тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение первых четырех, восьми и двенадцати недель лечения ромиплостимом связано с более высокой частотой ремиссии. В случае исследования '0009 использовали вторичный, более консервативный тест на выявление связи. В обоих исследованиях на взрослых достижение количества тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение первых восьми недель было наиболее явным прогностическим фактором наступления ремиссии. Результаты анализов приведены ниже в таблицах A-D.

Таблица А. Результаты однофакторного анализа, относящиеся к клиническому испытанию 20080009

Изменяемый параметр	Пациентов с ремиссией (N=24)	Пациентов без ремиссии (N=51)	Соотношение рисков	95% CI для HR	P-значение
Тромбоцитов >200 за первые	9 (38)	11 (22)	2,30	(1,00, 5,27)	0,0491

4 недели, да - n (%)					
Тромбоцитов >200 за первые 8 недель, да - n (%)	15 (63)	18 (35)	2,83	(1,23, 6,49)	0,0140
Тромбоцитов >200 за первые 12 недель, да - n (%)	16 (67)	24 (47)	2,14	(0,91, 5,00)	0,0806

Соотношение рисков (HR), 95% доверительный интервал (CI) и р-значение, рассчитанные с помощью модели пропорциональных рисков с одной объясняющей переменной. HR >1 указывает на более высокую вероятность ремиссии. N/A для HR и 95% CI, если допущение пропорциональных рисков в модели было нарушено и результаты модели не являются надежными. Р-значение рассчитывали с использованием точного критерия Фишера для проверки связи.

Таблица В. Входящие в ремиссию пациенты с количеством тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ через 4, 8 и 12 недель клинического испытания 20080009

	С тромбоцитами ≥ 200	С тромбоцитами <200
n/N с ремиссией (%) - 4-я неделя	9/20 (45%)	15/55 (27%)
n/N с ремиссией (%) - 8-я неделя	15/33 (45%)	9/42 (21%)
n/N с ремиссией (%) - 12-я неделя	16/40 (40%)	8/35 (23%)

Таблица С. Результаты однофакторного анализа, относящиеся к клиническому испытанию 20080435

Изменяемый параметр	Пациентов с ремиссией (N=25)	Пациентов без ремиссии (N=144)	Соотношение рисков	95% CI для HR	Р-значение
Тромбоцитов ≥ 200 за первые 4 недели, да - n (%)	9 (36)	25 (17)	2,54	(1,12, 5,74)	0,0257
Тромбоцитов ≥ 200 за первые 8	16 (64)	45 (31)	N/A	N/A	0,0028

недели, да - п (%)					
Тромбоцитов ≥200 за первые 12 недель, да - п (%)	17 (68)	55 (38)	N/A	N/A	0,0079

Соотношение рисков (HR), 95% доверительный интервал (CI) и р-значение были рассчитаны с помощью модели пропорциональных рисков с одной объясняющей переменной. HR >1 указывает на более высокую вероятность ремиссии. N/A для HR и 95% CI, если допущение пропорциональных рисков в модели было нарушено и результаты модели не являются надежными. Р-значение рассчитывали с использованием точного критерия Фишера для проверки связи.

Таблица Д. Входящие в ремиссию пациенты с количеством тромбоцитов ≥ 200×10⁹/л через 4, 8 и 12 недель клинического испытания 20080435

	С тромбоцитами ≥200	С тромбоцитами <200
п/N с ремиссией (%) - 4-я неделя	9/20 (45%)	15/55 (27%)
п/N с ремиссией (%) - 8-я неделя	15/33 (45%)	9/42 (21%)
п/N с ремиссией (%) - 12-я неделя	16/40 (40%)	8/35 (23%)

Перечень литературы

Bao W, Bussel JB, Heck S, et al. (2010). Improved regulatory T-cell activity in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with thrombopoietic agents. Blood **116**: 4639-45.

Bussel J.B., Hsieh L, Buchanan GR, et al. (2014). Long-term use of the thrombopoietin-mimetic romiplostim in children with severe chronic immune thrombocytopenia (ITP). Pediatr Blood Cancer **62**: 208-13.

Bussel J.B., Buchanan GR, Nugent DJ, et al. (2011). A randomized, double-blind study of romiplostim to determine its safety and efficacy in children with immune thrombocytopenia. Blood **118**: 28-36.

Bussel, J.B., Kuter, D.J., Pullarkat, V., Lyons, R.M., Guo, M. & Nichol, J.L. (2009). Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. Blood, 113, 2161-2171.

Chong B.H. (2010). ITP: Tregs come to the rescue. Blood **116**: 4388-90.

Cines D.B., Gernsheimer T, Wasser J, et al. (2015). Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopaenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. Int J Hematol **102**: 259-70.

Cines D.B., Wasser J, Rodeghiero F, et al. (2017). Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia.

Haematologica **102**: 1342-51.

George J.N., Woolf S.H., Raskob G.E., et al. (1996). Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood **88**: 3-40.

Ghanima, W., Godeau, B., Cines, D.B. & Bussel, J.B. (2012). How I treat immune thrombocytopenia: the choice between splenectomy or a medical therapy as a second-line treatment. Blood, 120, 960-969.

Gonzalez-Lopez, T.J., Pascual, C., Alvarez-Roman M.T. et al. (2015). Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Am J Hematol 90: E40-3.

Janssens A., Rodeghiero F., Anderson D., Chong B.H., Boda Z., Pabinger I., Červinek L., Terrell D.R., Wang X., Franklin J. (2016). Changes in bone marrow morphology in adults receiving romiplostim for the treatment of thrombocytopenia associated with primary immune thrombocytopenia. Ann Hematol. Jun;95(7):1077-87. doi: 10.1007/s00277-016-2682-2. Epub 2016 Apr 30. PubMed PMID: 27130310; PubMed Central PMCID: PMC4889627.

Kuter, D.J., Bussel, J.B., Lyons, R.M., Pullarkat, V., Gernsheimer, T.B., Senecal, F.M., Aledort, L.M., George, J.N., Kessler, C.M., Sanz, M.A., Liebman, H.A., Slovic, F.T., de Wolf, J.T., Bourgeois, E., Guthrie, T.H. Jr, Newland, A., Wasser, J.S., Hamburg, S.I., Grande, C., Lefrere, F., Lichtin, A.E., Tarantino, M.D., Terebello, H.R., Viallard, J.F., Cuevas, F.J., Go, R.S., Henry, D.H., Redner, R.L., Rice, L., Schipperus, M.R., Guo, D.M. & Nichol, J.L. (2008). Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet, 371, 395-403.

Kuter, D.J., Bussel, J.B., Newland, A., Baker, R.I., Lyons, R.M., Wasser, J., Viallard, J.F., Macik, G., Rummel, M., Nie, K. & Jun, S. (2013). Longterm treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. British Journal of Haematology, 161, 411-423.

Kuter, D.J., Rummel, M., Boccia, R., Macik, B.G., Pabinger, I., Selleslag, D., Rodeghiero, F., Chong, B.H., Wang, X. & Berger, D.P. (2010) Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. New England Journal of Medicine, 363, 1889-1899.

Li X., Zhong H., Bao W. et al. (2012). Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. Blood 120: 3318-25.

Liu X.G., Liu S., Feng Q. et al. (2016). Thrombopoietin receptor agonists shift the balance of Fcγ receptors toward inhibitory receptor IIb on monocytes in ITP. Blood 128: 852-61.

Mahevas, M., Fain, O., Ebbo, M., Roudot-Thoraval, F., Limal, N., Khellaf, M., Schleinitz, N., Bierling, P., Godeau, B. & Michel, M. (2014). The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study. British Journal of Haematology, 165, 865-869.

Newland A., Godeau B., Priego V. et al. (2016). Remission and platelet responses with

romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study. Br J Haematol 172: 262-73. doi: 10.1111/bjh.13827. Epub 2015 Nov 5. PubMed PMID: 26537623.

Nugent D., McMillan R., Nichol J.L., Slichter S.J. (2009). Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. Br J Haematol 146: 585-96.

Oved J., Lee C., Bussel J. (2017). Treatment of Children with Persistent and Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: 4 Infusions of Rituximab and Three 4-Day Cycles of Dexamethasone. Journal of Pediatrics (in press).

Patel V.L., Mahevas M., Lee S.Y. et al. (2012). Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Blood 119: 5989-95.

Provan D., Stasi R., Newland A.C. et al. (2010). International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood 115: 168-86.

Provan, D., Taylor, L., Nandigham, R., Doobaree, U., Kalkur, P. & Newland, A. (2014). Sustained responses following treatment with romiplostim in immune thrombocytopenia: a single-centre experience. Journal of Hematology & Thromboembolic Diseases, 2, 147

Rodeghiero F., Stasi R., Gernsheimer T. et al. (2009). Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood 113: 2386-93.

Saleh M.N., Bussel J.B., Cheng G. et al. (2013). Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. Blood 121: 537-45.

Son B.R., Kim J.Y. (2015). Association of CD4(+)CD25(+)FoxP3(+) regulatory T cells with natural course of childhood chronic immune thrombocytopenic purpura. Korean J Pediatr 58: 178-82.

Tarantino et al, ASH 2017, abstract 14, доступный по адресу: <https://ash.confex.com/ash/2017/webprogram/Paper100126.html>

Tarantino M.D., Bussel J.B., Blanchette V.S. et al. (2016). Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. Lancet 388: 45-54.

Thachil, J., Salter, I., George, J.N. (2013). Complete remission of refractory immune thrombocytopenia (ITP) with a short course of Romiplostim. European Journal of Haematology, 91, 376-377.

Wang B., Nichol J.L., Sullivan J.T. (2004). Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. Clin Pharmacol Ther 76: 628-38.

Каждый литературный источник, упомянутый в данном описании, включен посредством ссылки во всей своей полноте. Следует понимать, что раскрытое изобретение не ограничивается конкретными описанными методологией, протоколами и материалами, так как они могут варьироваться. Кроме того, следует понимать, что используемая в данном документе терминология предназначена только для целей описания конкретных вариантов осуществления и не предназначена для ограничения объема прилагаемой

формулы изобретения.

Специалистам в данной области техники будут понятны или они будут способны определить посредством проведения только обычных экспериментов многие эквиваленты конкретных вариантов осуществления настоящего изобретения, описанных в данном документе. Подразумевается, что такие эквиваленты охватываются приведенной ниже формулой изобретения.

ФОРМУЛА ИЗОБРЕТЕНИЯ

1. Способ лечения идиопатической тромбоцитопенической пурпуры (ИТП) у пациента, имеющего ИТП, который предусматривает:

- a. еженедельное введение ромиплостима пациенту;
- b. увеличение еженедельной дозы до достижения количества тромбоцитов, составляющего по меньшей мере приблизительно $50-200 \times 10^9/\text{л}$;
- c. снижение еженедельной дозы ромиплостима, если количество тромбоцитов остается $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последовательных недель;
- d. прекращение приема ромиплостима, если (i) количество тромбоцитов оставалось $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в течение двух последовательных недель, когда недельная доза составляет 1 мкг/кг, или (ii) количество тромбоцитов составляет $\geq 400 \times 10^9/\text{л}$; и
- e. если количество тромбоцитов $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ достигнуто в пределах первых 4-12 недель лечения, поддержание периода без лечения длительностью по меньшей мере приблизительно 24 недели, в течение которого пациент не получает ромиплостим.

2. Способ по п. 1, который предусматривает введение пациенту начальной дозы ромиплостима, составляющей 1 мкг/кг.

3. Способ по п. 1, который предусматривает поддержание еженедельной дозы до тех пор, пока количество тромбоцитов находится в пределах приблизительно $50-200 \times 10^9/\text{л}$.

4. Способ по п. 1, где количество тромбоцитов составляет $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые четыре недели лечения.

5. Способ по п. 1, где количество тромбоцитов составляет $\geq 200 \times 10^9/\text{л}$ в первые восемь недель лечения.

6. Способ по п. 1, где увеличение дозы ромиплостима осуществляют с шагом 1 мкг/кг один раз в неделю.

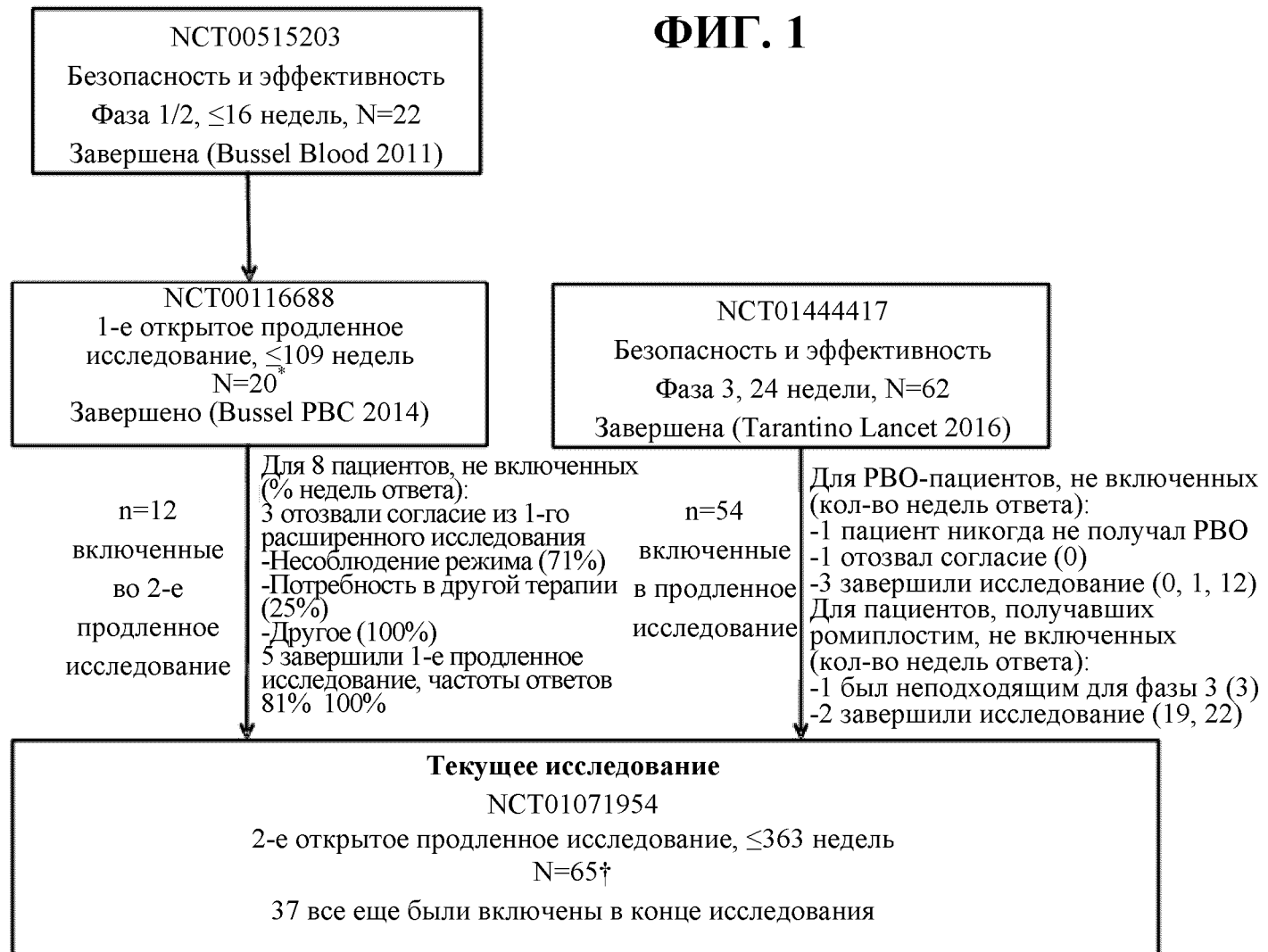
7. Способ по п. 1, где дозу на стадии с снижают с шагом 1 мкг/кг.

8. Способ по п. 1, где количество тромбоцитов у пациента в течение периода без лечения остается $\geq 50 \times 10^9/\text{л}$.

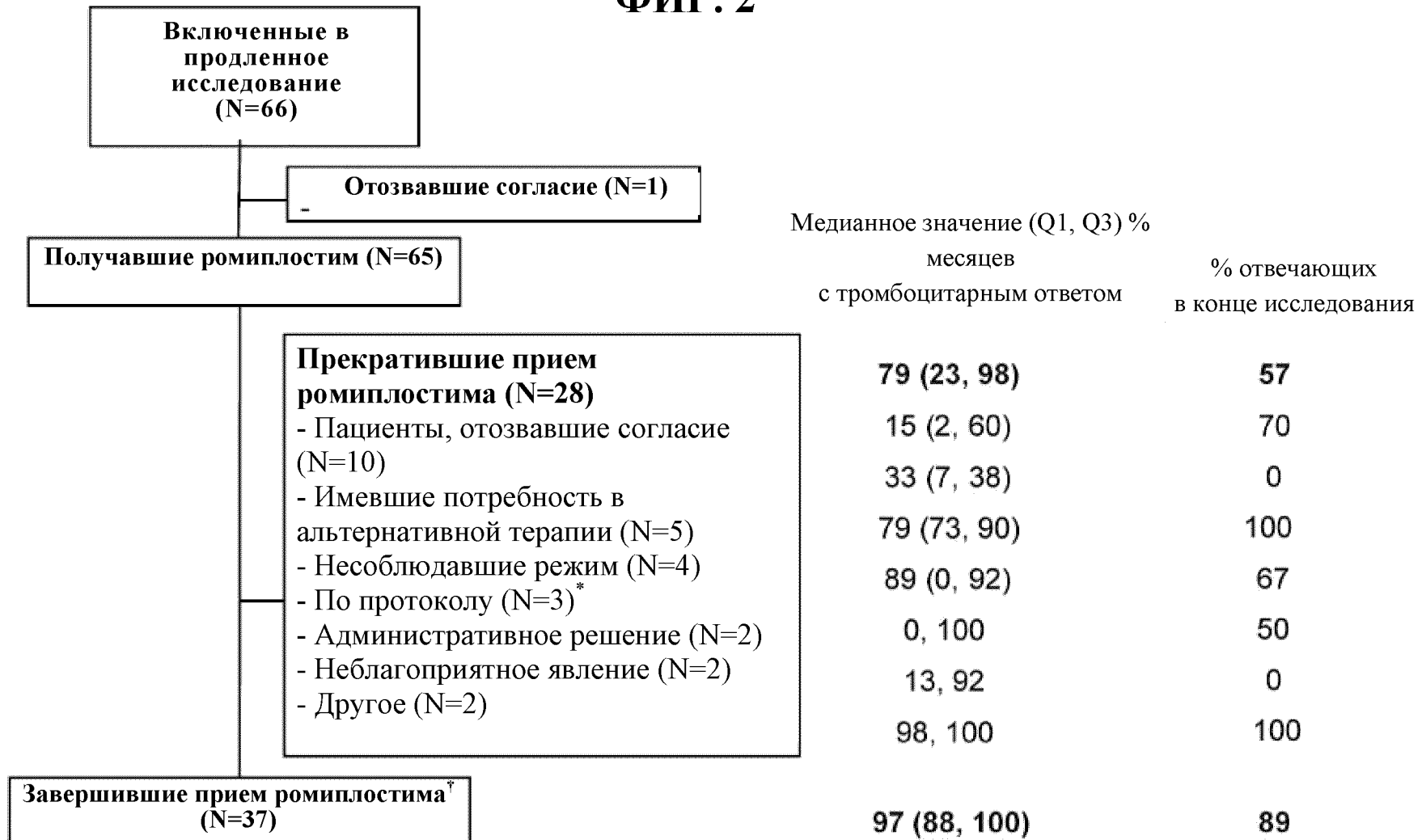
9. Способ по п. 1, где в течение периода без лечения пациент не получает лекарственные препараты для лечения ИТП.

По доверенности

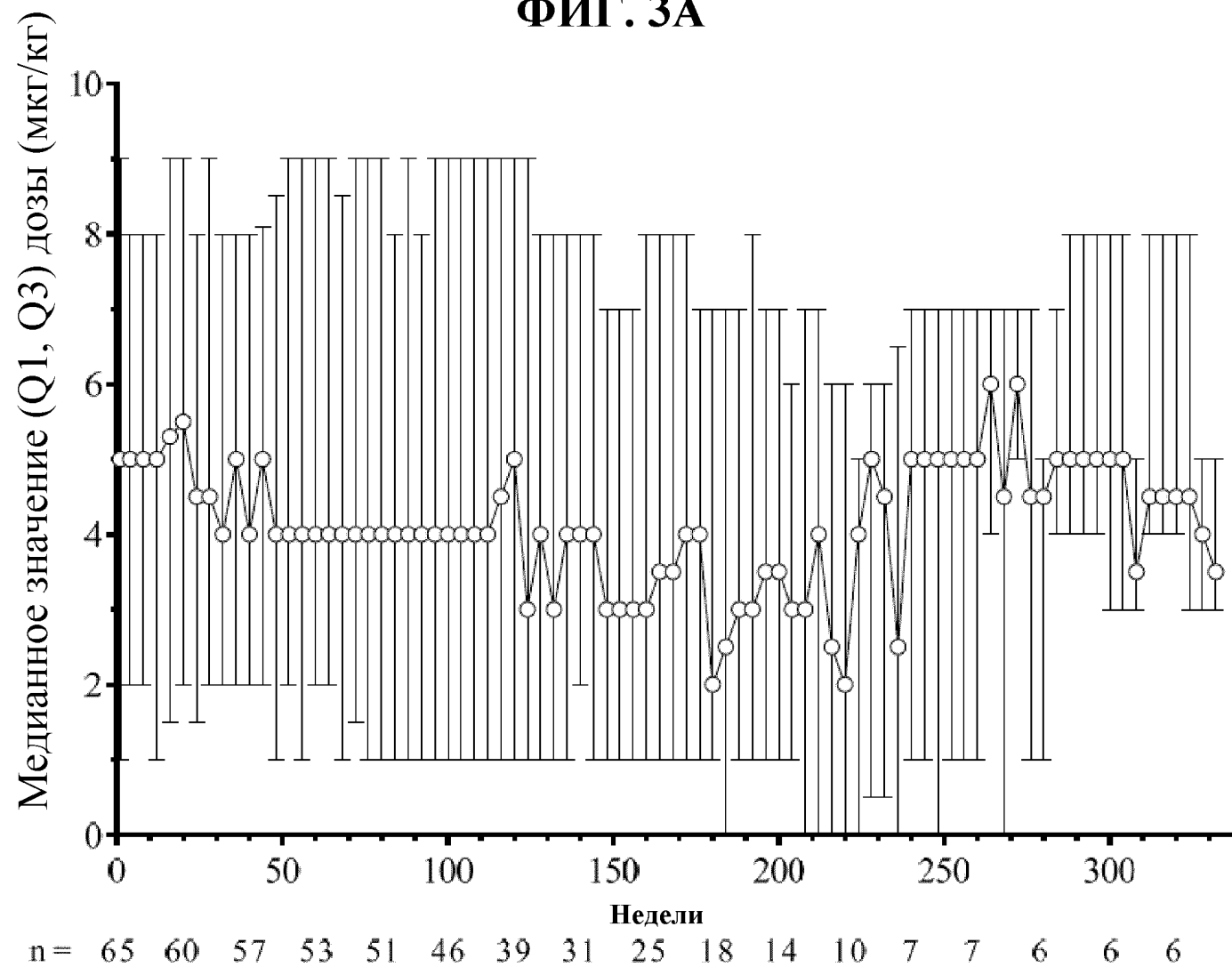
ФИГ. 1



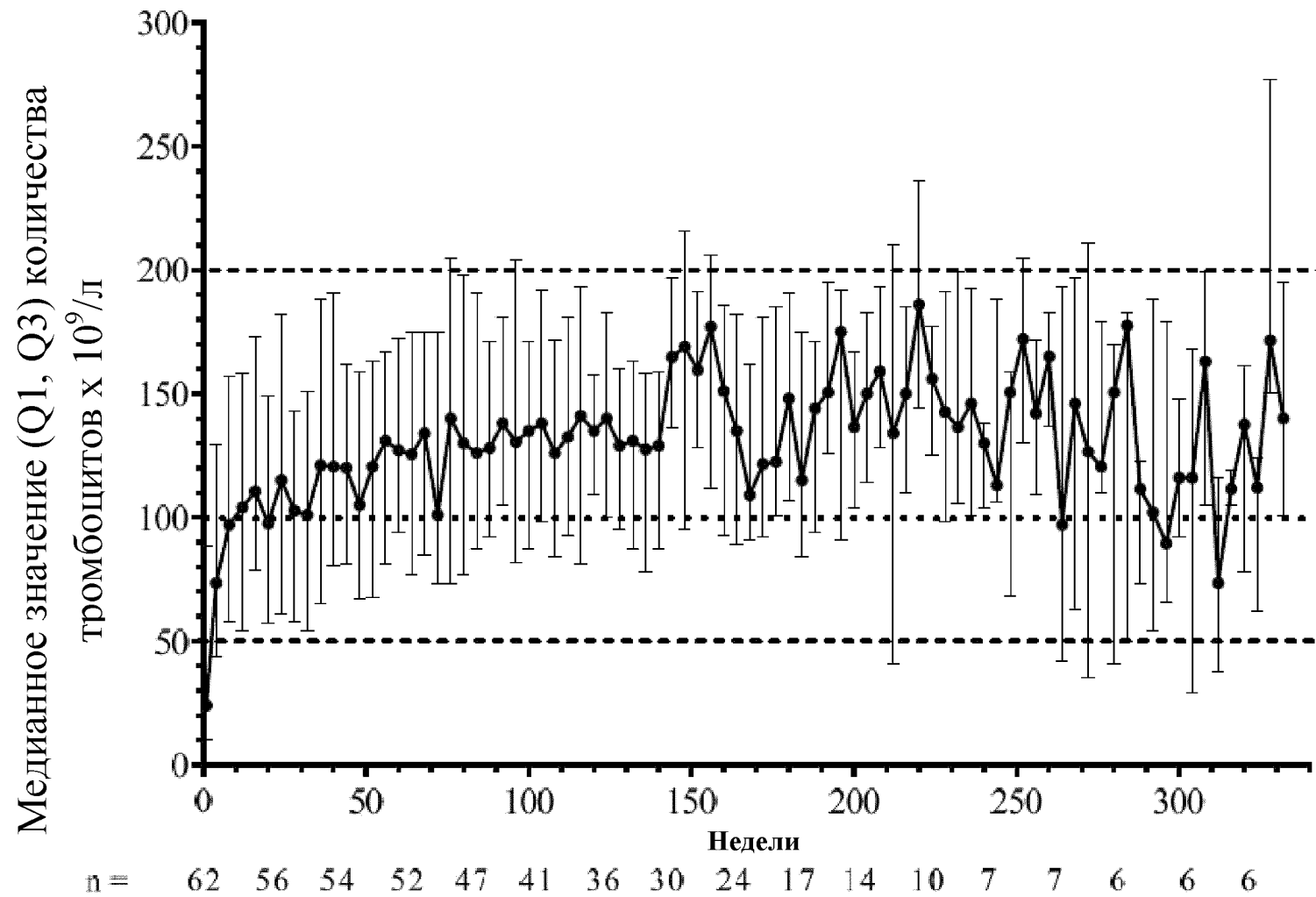
ФИГ. 2



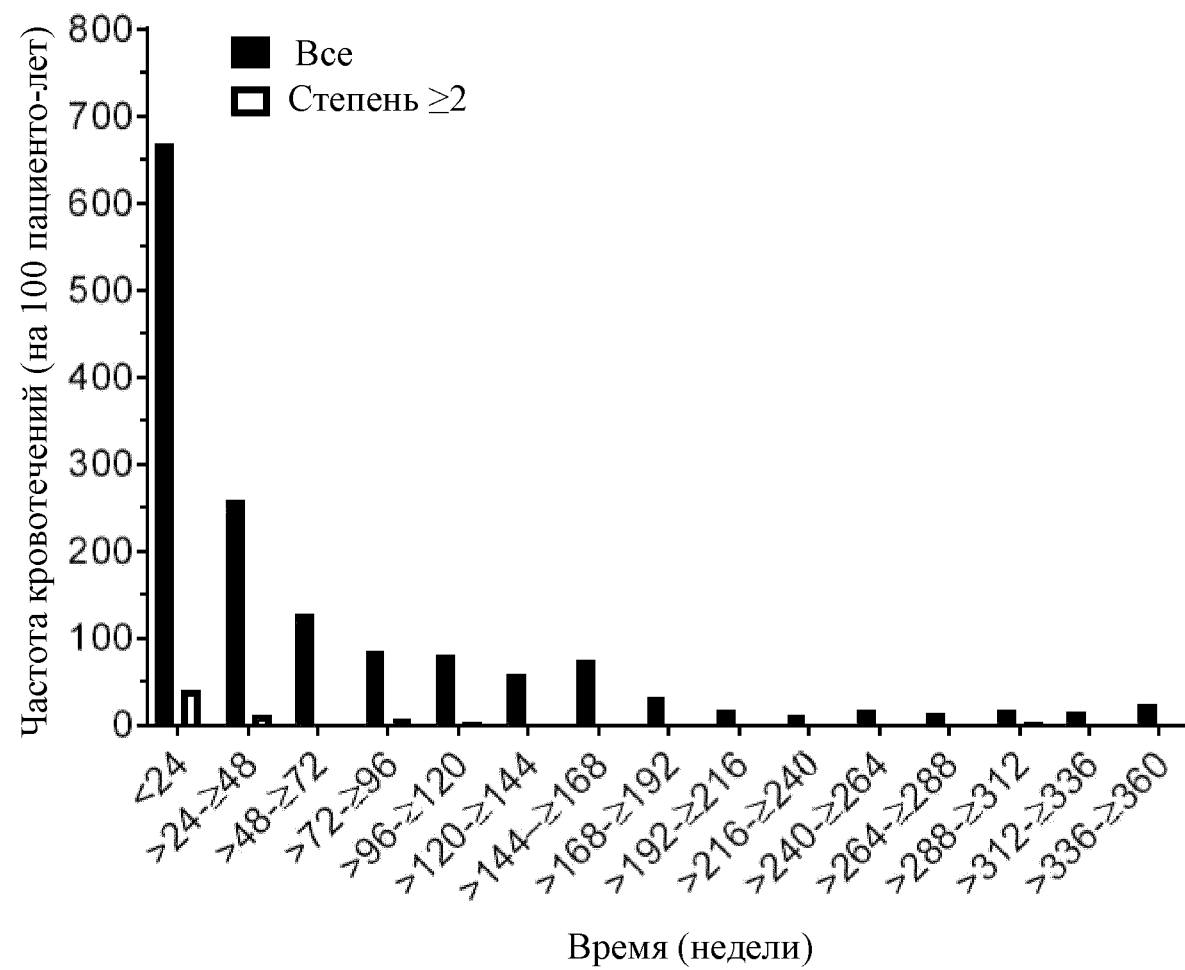
ФИГ. 3А



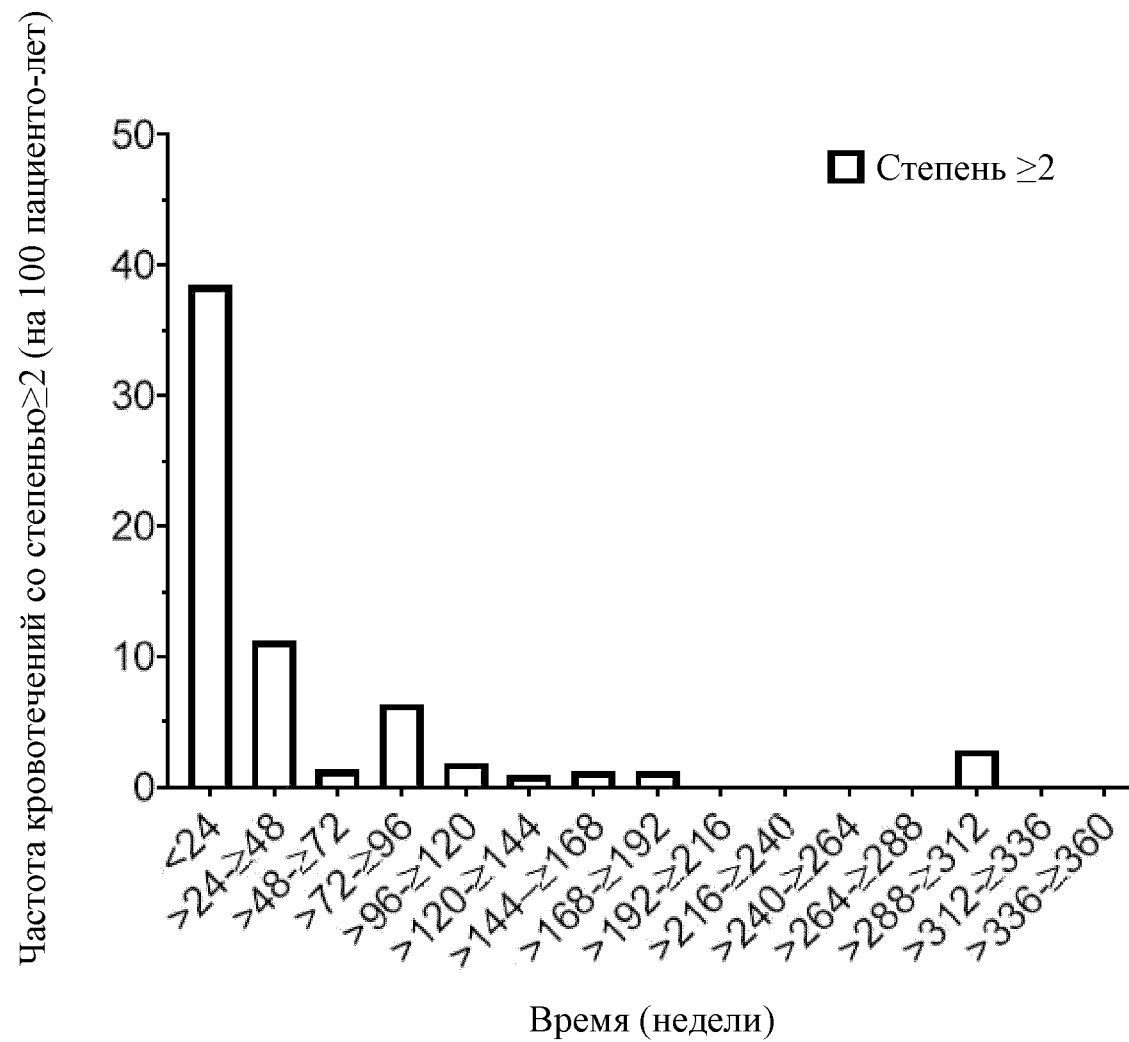
ФИГ. 3В



ФИГ. 4А

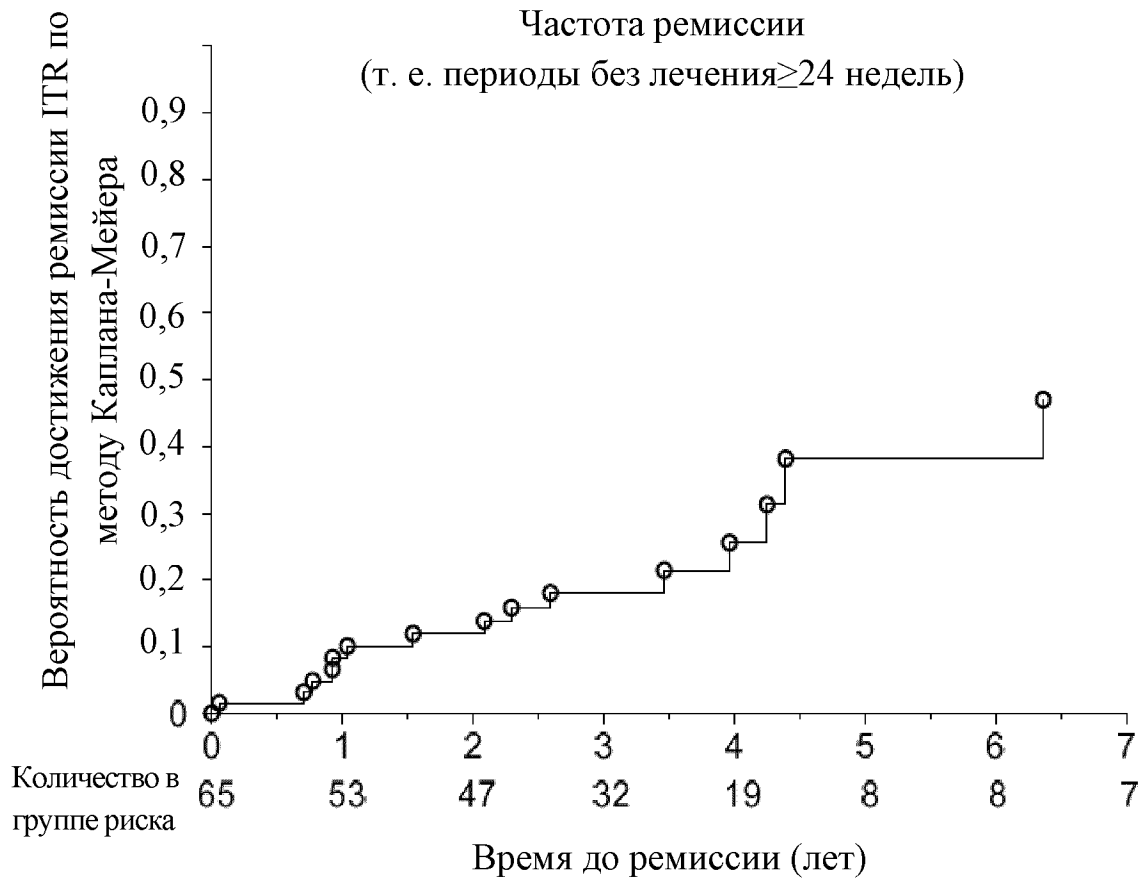
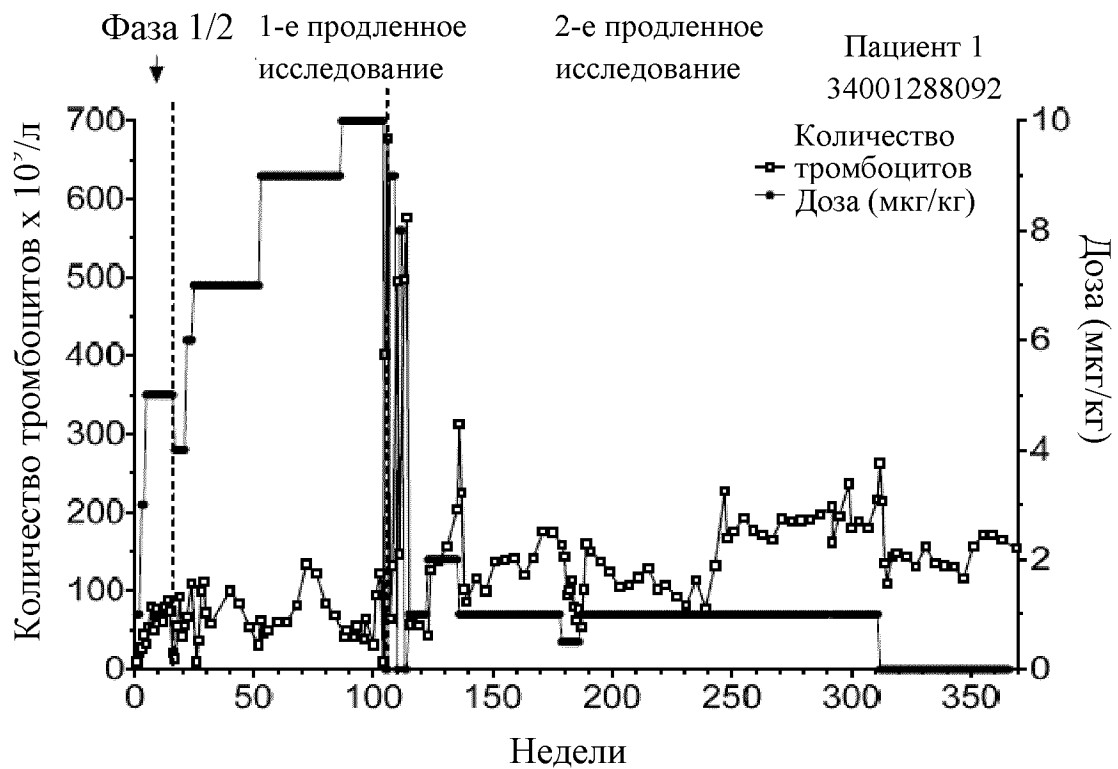


ФИГ. 4В

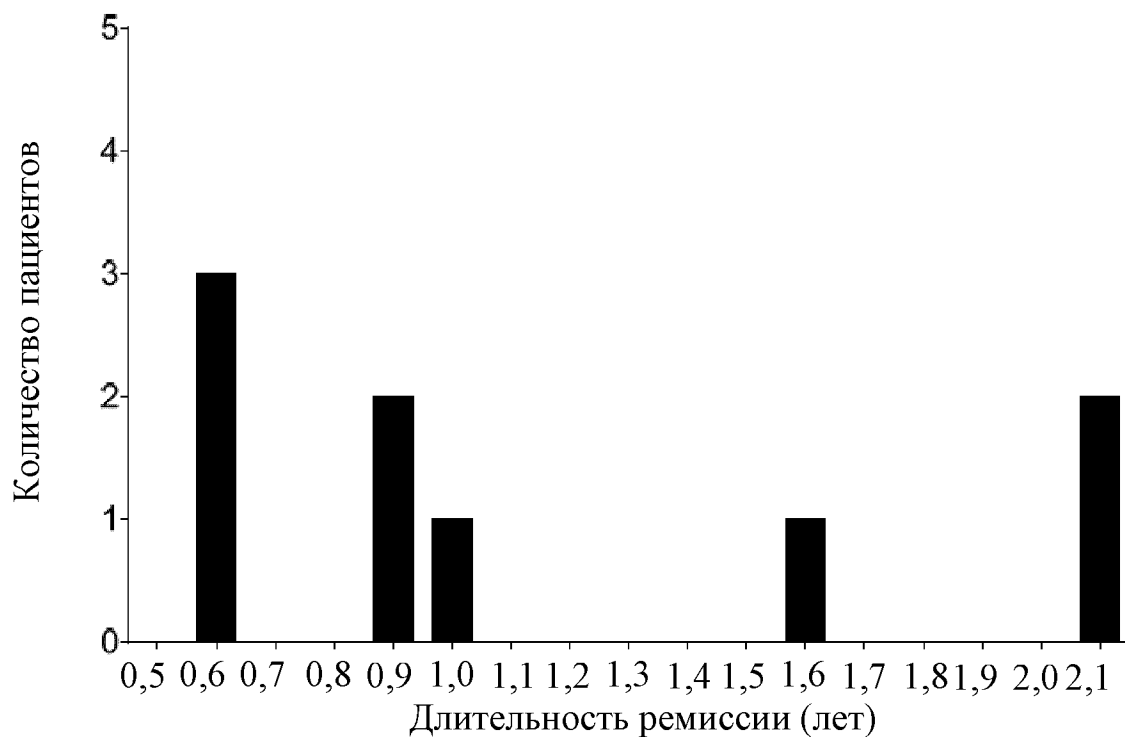


ФИГ. 5А

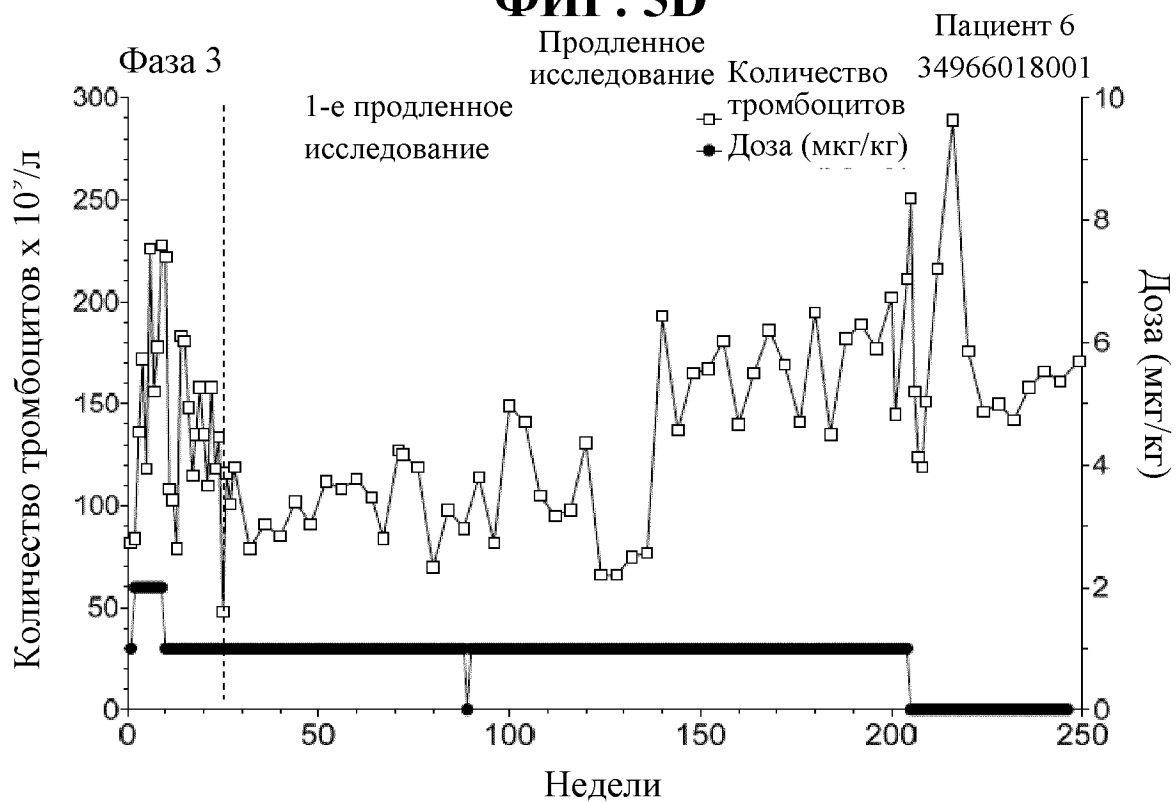
Частота ремиссии

(т. е. периоды без лечения ≥ 24 недель)**ФИГ. 5В**

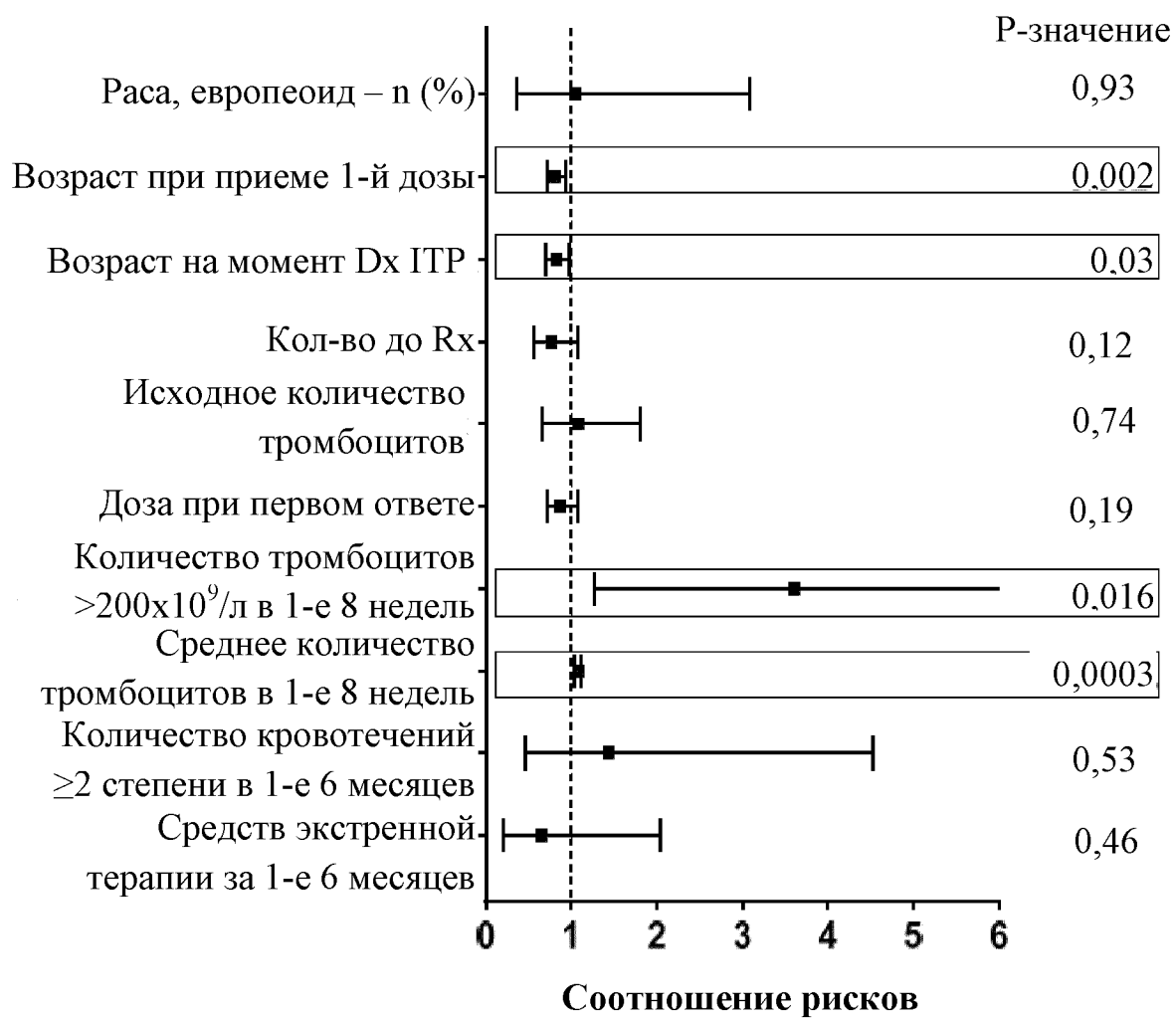
ФИГ. 5С



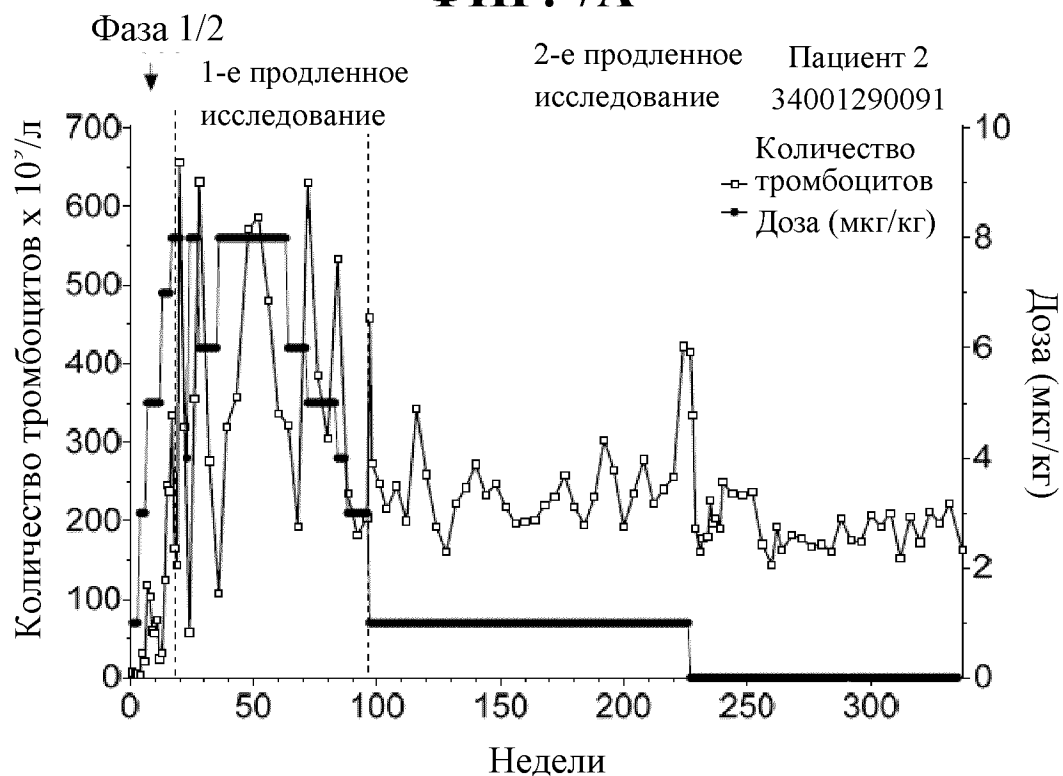
ФИГ. 5D



ФИГ. 6



ФИГ. 7А



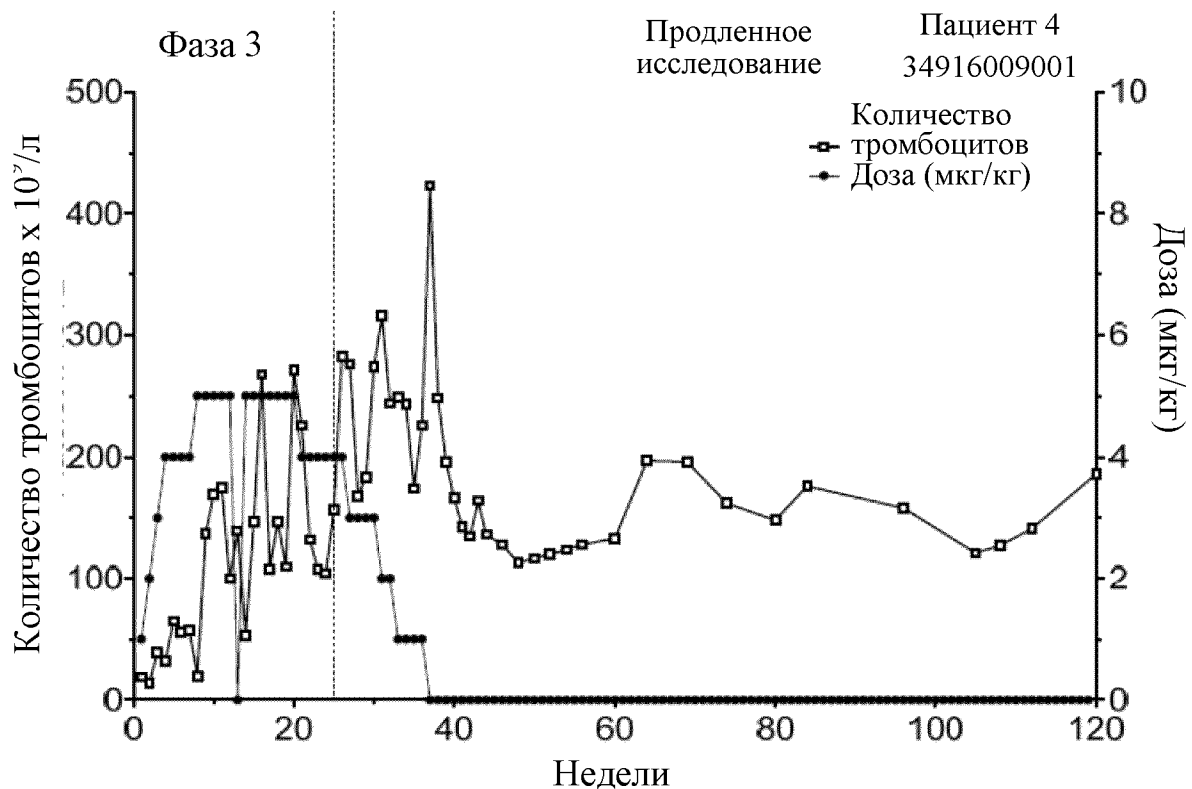
ФИГ. 7В



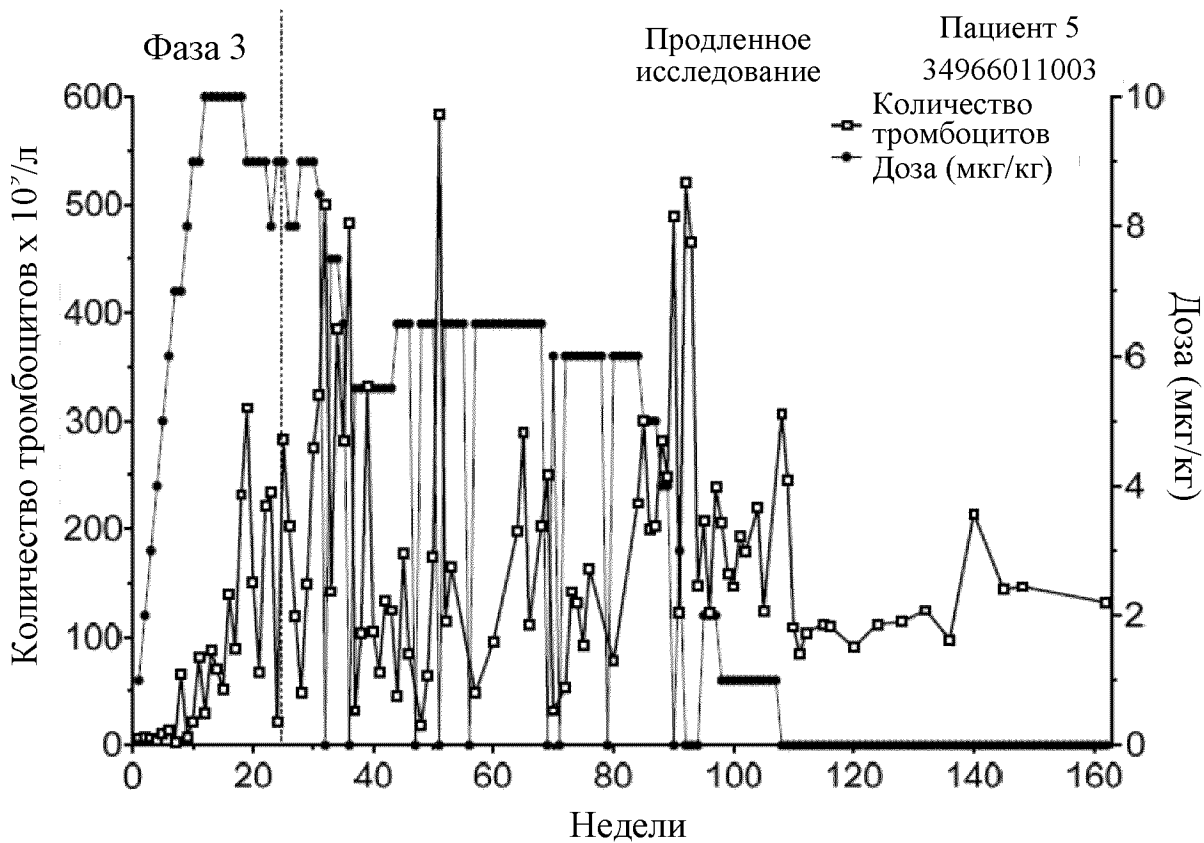
Был промежуток в месяц между
фазой 1/2 и первым продленным
исследованием

11/16

ФИГ. 7С



ФИГ. 7D

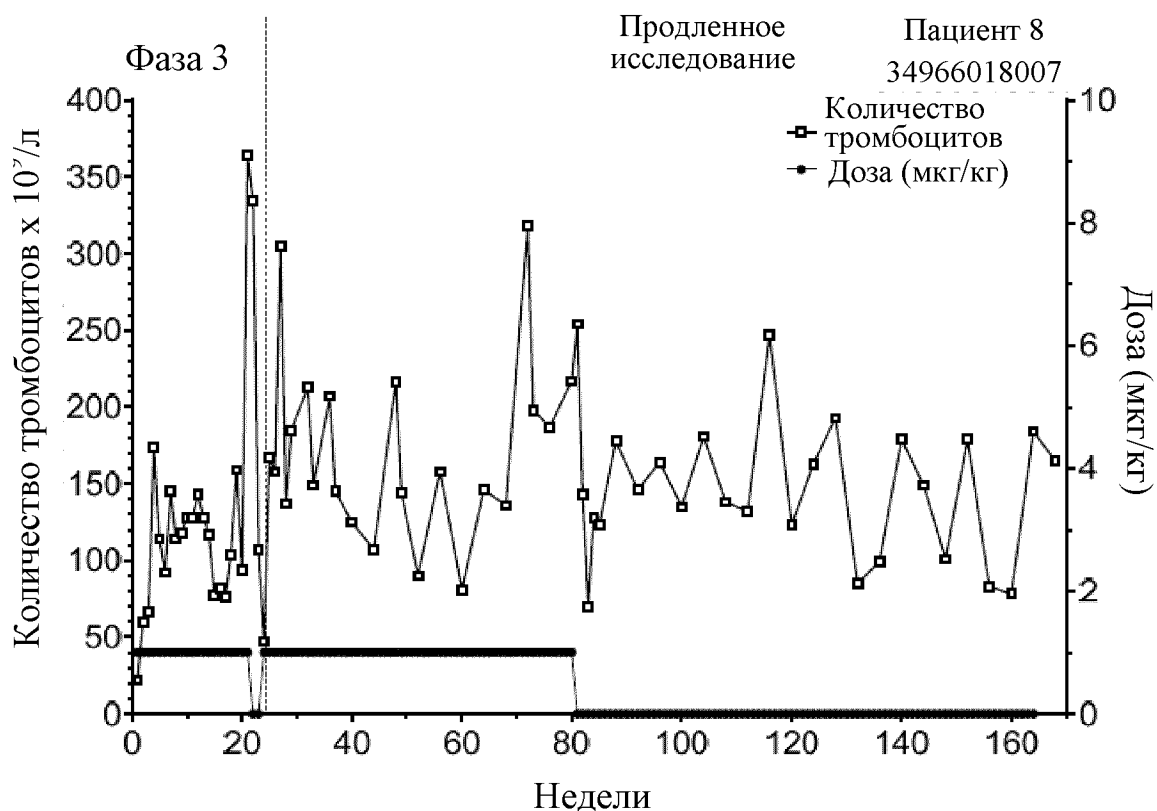


12/16

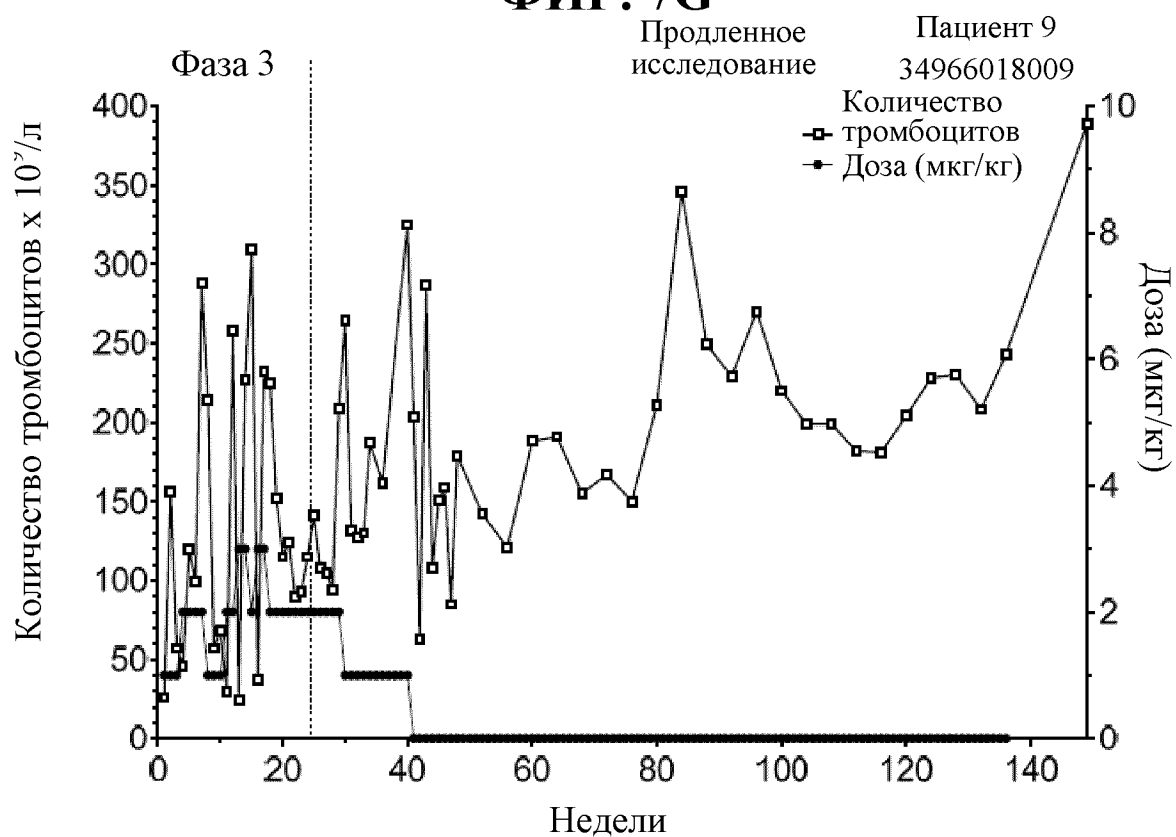
ФИГ. 7Е



ФИГ. 7F



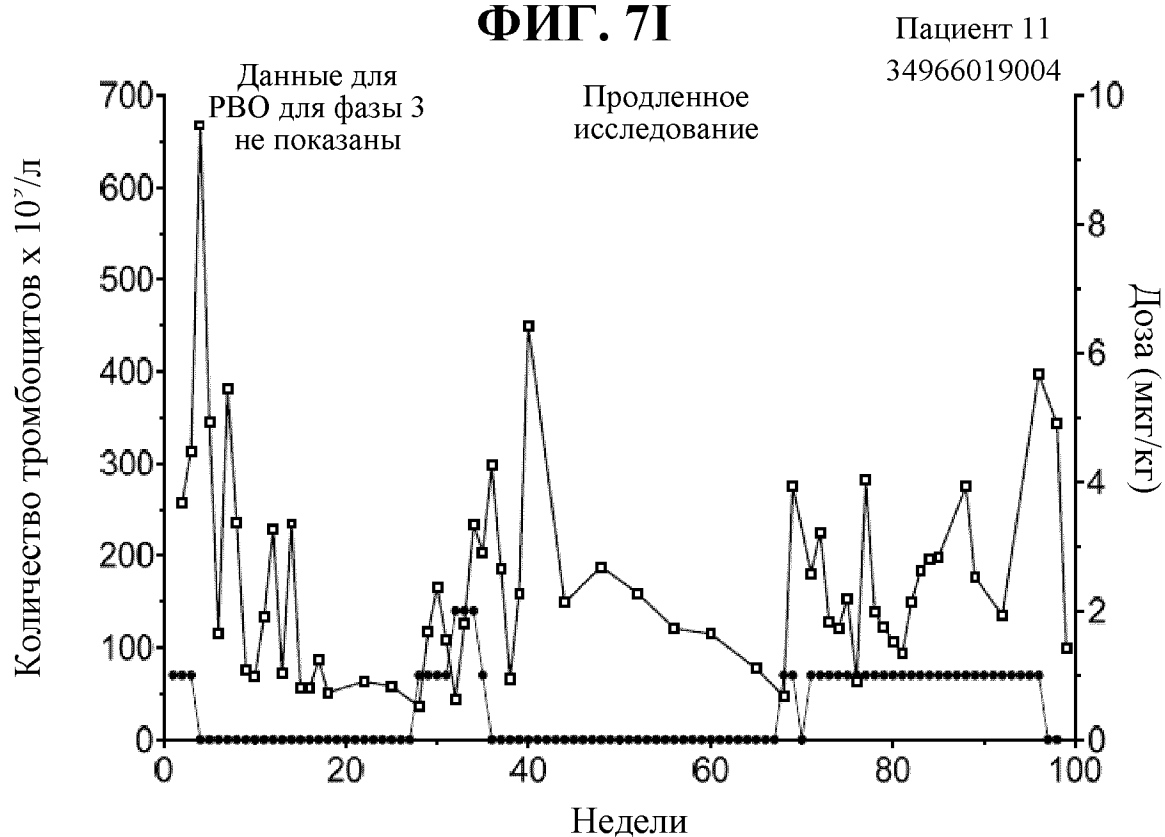
ФИГ. 7G



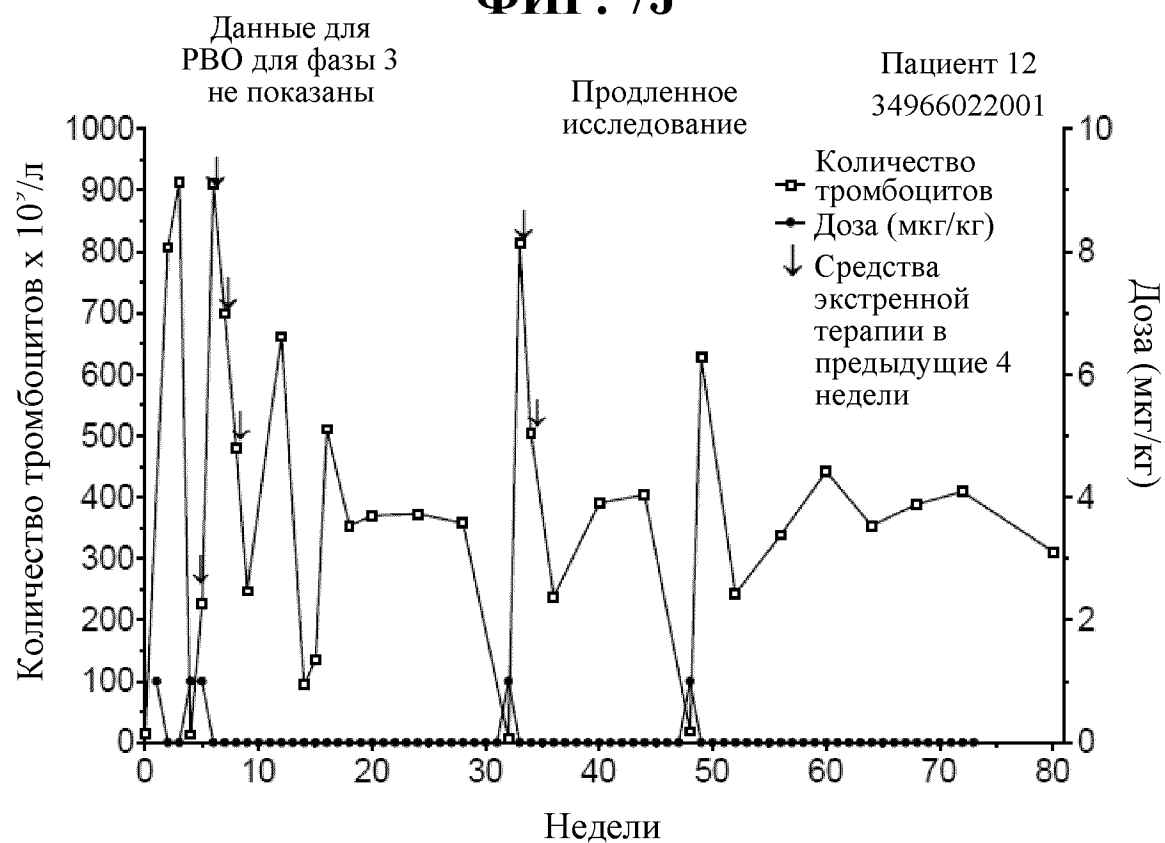
ФИГ. 7H



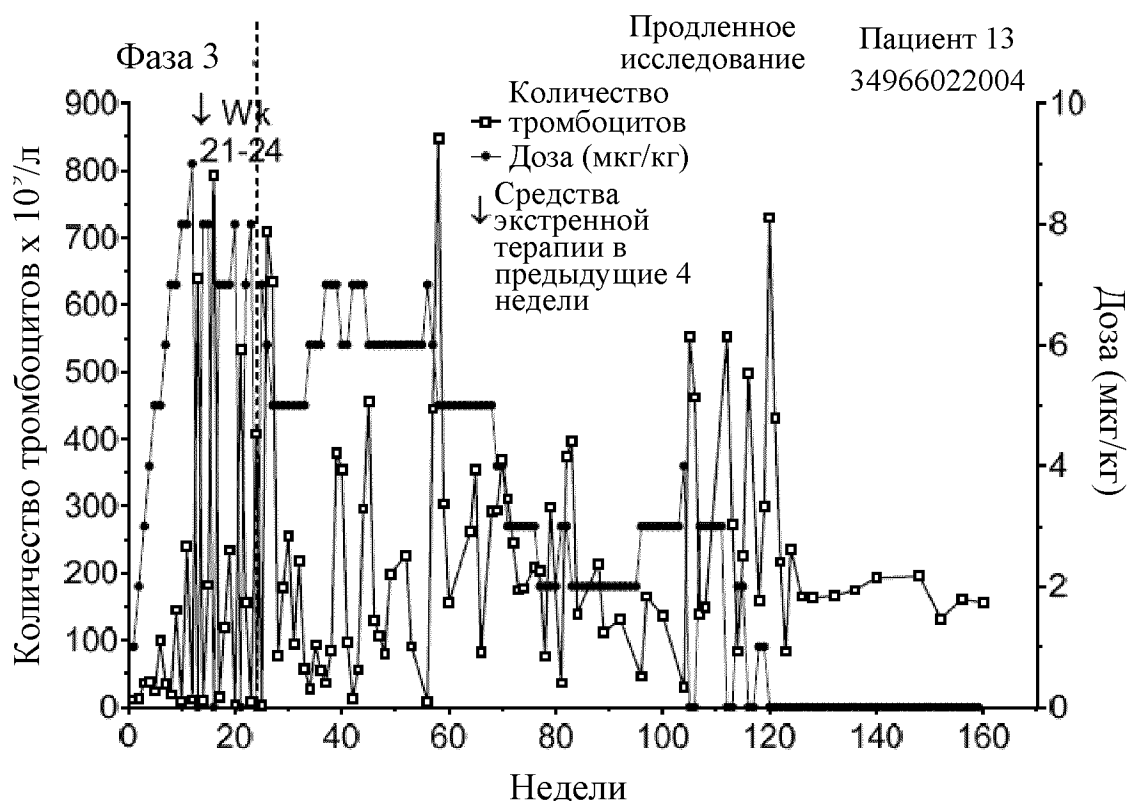
ФИГ. 7I



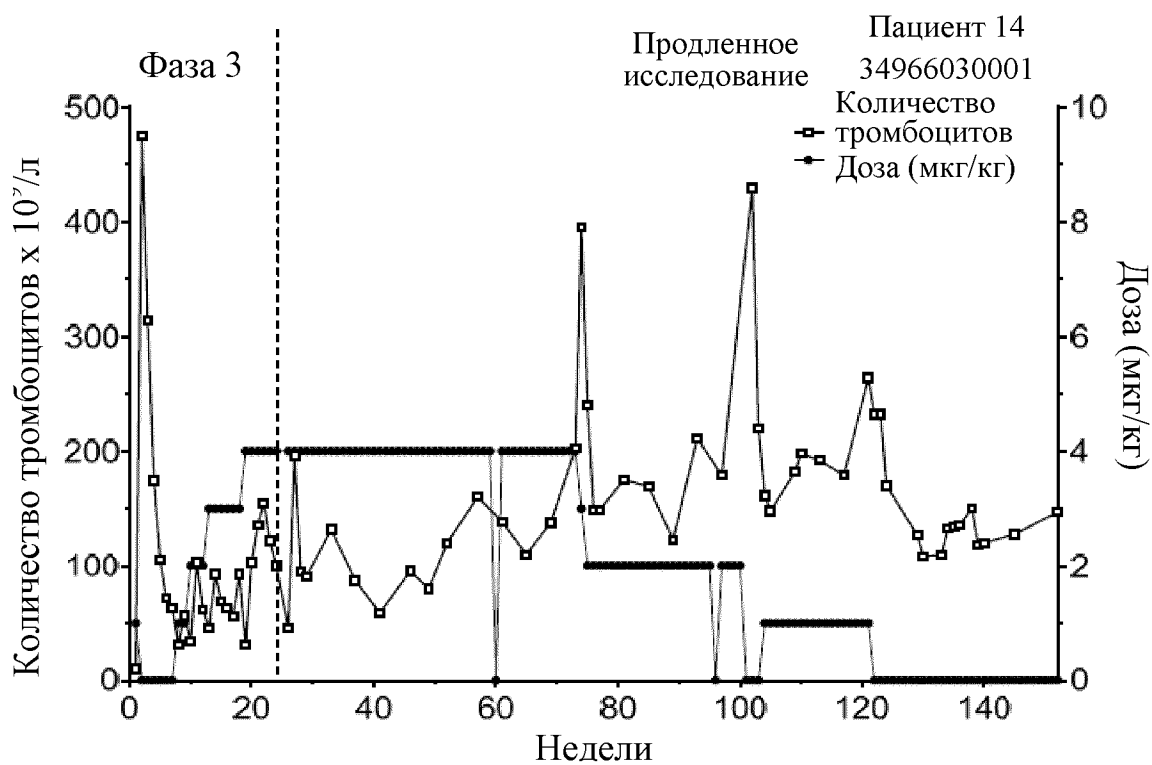
ФИГ. 7J



ФИГ. 7К



ФИГ. 7Л



Был промежуток в 3 месяца между фазой
3 и продленными исследованиями

ФИГ. 7М

