

Avatrombopag v léčbě trombocytopenií – lékový profil přípravku Doptelet

CHARAKTERISTIKA

Idiopatická trombocytopenická purpura (ITP) je autoimunitní porucha charakterizovaná imunitně zprostředkovanou destrukcí krevních destiček a současně též jejich sníženou produkcí. Je jednou z častějších příčin trombocytopenie u jinak asymptomatických dospělých. Díky široké dostupnosti kompletního krevního obrazu je mnoho pacientů s ITP diagnostikováno jako výsledek chronické asymptomatické trombocytopenie. U pacientů se symptomy jsou tyto primárně spojeny s trombocytopenií a krvácením, nicméně nemocní mohou rovněž pociťovat únavu a sníženou kvalitu života.

Primárním cílem léčby je prevence krvácení a bezpečnost pacienta zvýšením počtu krevních destiček pacienta až na $20\text{--}30 \times 10^9/l$. Až do nedávné doby existovalo jen málo formálně schválených a doporučených způsobů léčby ITP. Nejběžnější léčebnou modalitou tak byla – a mnohdy ještě stále je – imunosuprese. Té bylo dosaženo použitím kortikosteroidů, imunosupresiv (azathioprin, mykofenolát, cyklosporin A), rituximabu, danazolu, dapsonu aj. Společným jmenovatelem těchto látek je vysoce rozdílná účinnost, bohužel nezdědkou doprovázená významnými nežádoucími účinky. Jejich přínos pro pacienty je tak mnohdy sporný, přinejmenším proto, že se mohou během léčby cítit hůře než kvůli nemoci samotné.

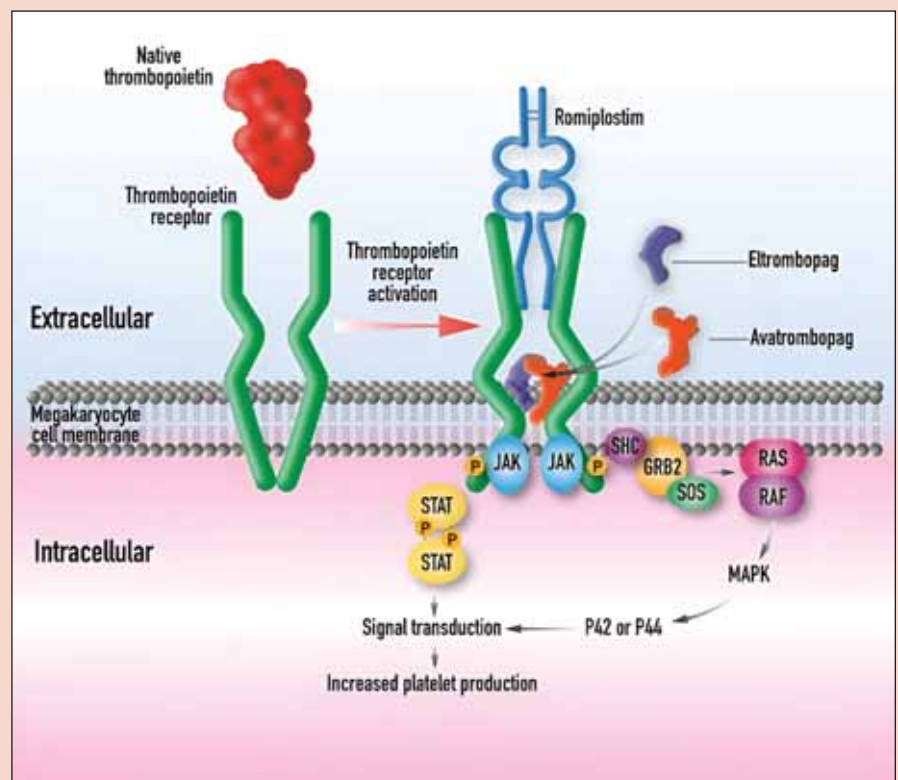
Ve snaze omezit imunosupresi byly již v 90. letech 20. století vyvinuty trombopoetinová (TPO) mimitika 1. generace zahrnující rekombinantní lidský TPO (rHu-TPO) a rekombinantní lidský megakaryocytový růstový a vývojový faktor (rHu-MGDF) [1]. Stimulací TPO tyto látky sice zvyšují počet trombocytů, avšak u některých pacientů je jejich podávání

provázáno významnou tvorbou protilátek nejenom vůči látkám samotným, ale zkrříženě též vůči endogennímu TPO, což ve výsledku ještě prohlubuje přítomnou trombocytopenii [2].

V posledních dvaceti letech nicméně došlo k významnému posunu v možnostech léčby ITP, a to v podobě 2. generace agonistů TPO receptorů (TPO-Ras). Její zástupci svojí strukturou nikterak neimitují přirozený trombopoetin, a proto by ani žádné protilátky namířené proti léčivu neměly zkrříženě reagovat s nativním trombopoetinem nemocného. Romiplostim je velká molekula vázající se na stejné místo jako přirozený TPO na extracelulární části receptoru TPO. Eltrombopag je malá molekula hydrazonu, která se naopak váže na transmembránovou část receptoru. Obě látky byly

vedeny na trh v roce 2008. Nejnovějším zástupcem druhé generace je avatrombopag vázající se na stejné místo jako eltrombopag, čímž efektivně stimuluje proliferaci megakaryocytů a tvorbu trombocytů (obr. 1). Tato nová TPO mimitika jsou pacienti dobře tolerována, přičemž nezdědkou umožňují vyhnout se klinicky významné imunosupresi a/nebo splenektomii a u mnoha pacientů přispěla k tomu, že nebyli vystaveni imunosupresi nebo splenektomii [3–5].

Ačkoli byly TPO-RA považovány z velké části za účinnou léčbu pouze po dobu jejich užívání, poněkud překvapivě je přibližně u 1/3 nemocných dosaženo dlouhodobé remise po jejich pozvolném vysazení, což je vysvětlováno možným navozením opětovného obnovení imunitolerance [5].



Obr. 1. Schematické znázornění mechanismu účinku TPO agonistů [5].

Aktuálně je avatrombopag na evropském trhu (vč. České republiky) dostupný ve formě léčivého přípravku Doptelet 20 mg, potahované tablety (Swedish Orphan Biovitrum AB, Švédsko), hrazen z prostředků zdravotního pojištění [6].

SLOŽENÍ

Každá jedna tableta obsahuje avatrombopag 20 mg (jako avatrombopagi maleas).

FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

Farmakodynamické vlastnosti a mechanismus účinku

Avatrombopag je perorálně biologicky dostupný agonista trombopoetinového receptoru s malou molekulou, jenž napodobuje účinek trombopoetinu a stimuluje proliferaci a diferenciaci megakaryocytů, čímž zvyšuje produkci cirkulujících trombocytů. Podstatná je skutečnost, že avatrombopag si s trombopoetinem nikterak nekonkuruje ve vazbě na jeho receptor, a navíc má k němu aditivní vliv na tvorbu trombocytů [5,7].

Avatrombopag navozuje zvýšení počtu krevních destiček u dospělých v závislosti na dávce a expozici [8]. Nástup zvýšení počtu krevních destiček u chronického onemocnění jater byl zaznamenán během 3–5 dnů od zahájení 5denního léčebného cyklu, přičemž nejvyšší úroveň účinku byla měřena po 10–13 dnech. Poté se počty krevních destiček postupně snižovaly a vracely se k hodnotám blízkým výchozím hodnotám ve 35. den [7,8].

Farmakokinetické vlastnosti

Po jednorázovém podání nalačno a po jídle se průměrné maximální koncentrace objevily za 5–8 h. Podání s jídlem nemělo vliv na rychlost nebo rozsah absorpce avatrombopagu, nicméně významně snížilo farmakokinetickou variabilitu vzhledem ke stavu nalačno [9]. V dávkách 10–80 mg vykazuje lineární kinetiku. Ta je navíc v zásadě podobná u zdravých jedinců i populace s chronickým onemocněním jater [6].

Na bílkoviny krevní plazmy se váže z více než 96 %. Zdánlivý distribuční objem (VD) u osob s chronickým onemocněním jater je 180 l, u osob s ITP 235 l, což svědčí o jeho významné extravaskulární distribuci [6].

Primárně metabolizován je v játrech prostřednictvím cytochromu P450 3A4 a 2C9 a je substrátem pro P-glykoprotein [6].

INDIKACE

Léčba těžké trombocytopenie u dospělých pacientů s chronickým onemocněním jater, kteří mají postoupit invazivní zákrok.

Léčba primární chronické idiopatické (syn. imunitní) trombocytopenie u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny) [6].

Příznivé účinky avatrombopagu byly rovněž zaznamenány v jiných indikacích (t.č. off-label), jako je např. aplastická anemie.

DÁVKOVÁNÍ A ZPŮSOB PODÁNÍ

Doporučená denní dávka přípravku se přímo odvíjí od aktuálního počtu trombocytů nemocného, a to vždy společně s jídlem ve stejnou denní dobu. Obvyklá zahajovací dávka v léčbě ITP je 20 mg/den; později nanejvýš 40 mg/den. Po zahájení léčby je třeba nejméně 1× týdně provádět vyhodnocení počtu trombocytů, dokud není dosaženo stabilního počtu trombocytů $\geq 50 \times 10^9/l$ a $\leq 150 \times 10^9/l$. V případě chronického onemocnění jater by délka léčby neměla překročit pět dní, přičemž velikost dávky koresponduje s počtem trombocytů: $< 40 \times 10^9/l$ – 3 tbl/den a ≥ 40 až $< 50 \times 10^9/l$ – 2 tbl/den [6].

KONTRAINDIKACE

Známa přecitlivělost na avatrombopag či kteroukoli z pomocných látek obsažených v léčivém přípravku [6].

TĚHOTENSTVÍ A LAKTACE

Vzhledem k dostupným omezeným informacím není podávání přípravku u těhotných či kojících žen doporučeno.

KLINICKÉ ZKUŠENOSTI

Idiopatická trombocytopenická purpura

V placebem kontrolované studii byli nemocní s chronickou (≥ 12 měsíců trvající) ITP a výchozím nízkým počtem trombocytů ($< 30 \times 10^9/l$) randomizováni k šesti-měsíční léčbě placebem ($n = 17$) nebo avatrombopagem ($n = 32$) v počáteční dávce 20 mg 1× denně s postupnou titrací dávky až na 40 mg/den dle léčebné odpovědi. Po 26 týdnech vstoupili pacienti, kteří se neúčastnili následné otevřené prodloužené fáze, do fáze snižování dávky (4 týdny) s dalším 4týdenním sledováním. Kritéria vyloučení zahrnovala sekundární ITP, klinicky významnou arteriální nebo žilní trombózu, kardiovaskulární onemocnění, chronickou aktivní hepatitidu, cirhózu, žaludeční atrofii, maligní onemocnění, myelodysplastický syndrom, perniciózní anémii nebo portální hypertenzi a nedávné použití romiplostimu nebo eltrombopagu. Protokol umožňoval souběžné použití jiných standardních léčebných postupů pro chronickou ITP a záchrannou terapii [10].

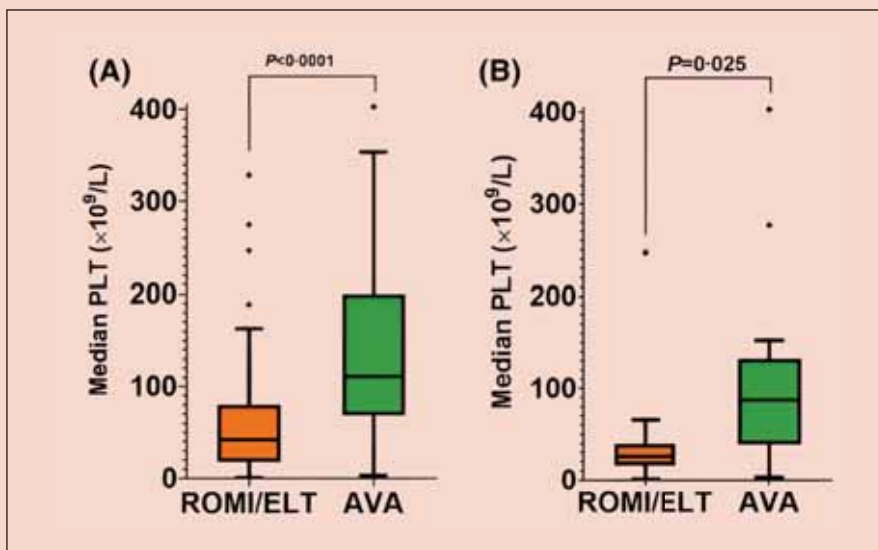
Studii dokončilo 22 pacientů ve skupině s avatrombopagem a jeden ve skupině s placebem, přičemž 7 a 15 pacientů přerušilo léčbu z důvodu nedostatečné účinnosti. Avatrombopag byl lepší než placebo, pokud jde o kumulativní průměrný počet týdnů odpovědi krevních destiček (definovaný jako počet krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$), bez potřeby záchranné léčby (primárně sledovaný endpoint): 12 týdnů vs. 0,1 týdně ($p < 0,0001$). Dvacet jedna (65,6 %) příjemců avatrombopagu mělo odpověď krevních destiček v den 8 ve srovnání s žádným pacientem ve skupině s placebem ($p < 0,0001$). Trvalá odpověď (bez nutnosti záchranné terapie a odpověď nejméně po dobu šesti z posledních 8 týdnů) byla pozorována u 34,4 % příjemců avatrombopagu oproti žádnému pacientovi ve skupině s placebem ($p < 0,009$) [10]. V rámci post-hoc analýzy byl dále pozorován přínos avatrombopagu ve smyslu dosažení kli-

nicky relevantní odpovědi (medián počtu týdnů bez nutnosti záchranné terapie a práh počtu krevních destiček $\geq 30 \times 10^9/l$ [21,1 ve skupině s avatrombopagem oproti 0 ve skupině s placebem]) a snížení užívání kortikosteroidů (ze 14 příjemců avatrombopagu a 7 uživatelů placeba, kteří dostávali kortikosteroidní terapii na začátku, 6 a 0, v tomto pořadí, bylo schopno přerušit léčbu kortikosteroidy a 1 a 0, v tomto pořadí, byli schopni snížit svou dávku kortikosteroidů).

Účinnost avatrombopagu byla zachována i v prodloužené fázi této studie [11]. Po dokončení placebem kontrolované fáze studie (nebo vysazení léčby z důvodu nedostatečné účinnosti) měli pacienti možnost pokračovat v léčbě avatrombopagem (maximální délka expozice v obou fázích 76 týdnů) [10]. Kompletní odpovědi krevních destiček (počet krevních destiček $\geq 100 \times 10^9/l$) bylo dosaženo u 24,1 % návštěv u pacientů původně randomizovaných na avatrombopag a 18,3 % návštěv u pacientů převedených z placeba. Pacienti, kteří měli trvalou odpověď ve dvojité zasklepené fázi, měli odpověď při 60,1 % návštěv v prodloužené fázi [11].

Z pohledu běžné klinické praxe jsou velmi důležité závěry multicentrické retrospektivní observační klinické studie, v rámci které byli nemocní s ITP léčeni avatrombopagem po předchozí léčbě romiplostimem či eltrombopagem [12]. Do studie bylo zahrnuto 44 pacientů s průměrnou dobou trvání ITP 8,3 roku a mediánem čtyř předchozích kúr ITP. Po převedení nemocných na avatrombopag dosáhlo 41/44 pacientů (93 %) odpovědi krevních destiček ($\geq 50 \times 10^9/l$) a 38/44 pacientů (86 %) dosáhlo kompletní odpovědi ($\geq 100 \times 10^9/l$). Mimoto 57 % pacientů užívajících souběžně jinou ITP léčbu před změnou léčby ji následně mohlo vysadit, vč. 63 % pacientů chronicky užívající kortikosteroidy (obr. 2) [12].

K tématu účinnosti avatrombopagu bylo publikováno i několik metaanalýz potvrzujících výše zmíněné bene-



Obr. 2. Medián počtu trombocytů před a po změně léčby na avatrombopag (A – všichni nemocní; B – nemocní se změnou léčby z důvodu její neúčinnosti) [12].

fity [13–15]. Kupříkladu Deng et al. uvádějí porovnání různých terapeutických přístupů v léčbě trombocytopenií dle parametru SUCRA (surface under the cumulative ranking curve), jehož vyšší hodnota svědčí pro větší pravděpodobnost dosažení odpovědi destiček (PR). Avatrombopag zde vyšel jako nejlepší léčba s hodnotou SUCRA 96,9; následovaly lusutrombopag (83,1), eltrombopag (69,3), romiplostim (46,2), rhTPO + rituximab (29,7), rituximab (14,4) a placebo (10,2) (obr. 2A). Tyto údaje ukazují, že pacienti měli nejvyšší pravděpodobnost dosažení PR při léčbě avatrombopagem [14]. Další práce doplňuje, že avatrombopag je spojen se statisticky významně nižším výskytem jakýchkoli krvácivých příhod oproti eltrombopagu (IRR 0,38 [95% CrI 0,19, 0,75]) a romiplostimu (IRR 0,38 [95% CrI 0,17, 0,86]) [15].

Nejnoveji pak Jain et al. v post-hoc analýze výše zmíněné studie fáze III [10] zdůrazňují dlouhodobou klinickou odpověď na léčbu a konstatují vysokou míru iniciační odpovědi na léčbu a její setrvalost. Zatímco v základní fázi studie s trváním 6 měsíců byla odpověď na léčbu dosažena po 84,5 % hodnocené periody, při extenzi studie (6 týdnů konverze + dalších 90 týdnů léčby) se jednalo o 83,3 %. Tomu odpovídal i stabilní počet nemoc-

ných, kteří nikdy nevyvinuli ztrátu odpovědi, a sice 55,2 % a 52,3 % [16].

Trombocytopenie asociovaná s chronickým onemocněním jater před elektivním zákrokem

Účinnost avatrombopagu v této indikaci byla předmětem programu ADAPT, zahrnujícím globální studie ADAPT-1 a ADAPT-2 [17]. Šlo o identicky navržené, randomizované, dvojité zasklepené, multicentrické, placebem kontrolované studie, přičemž primárním cílovým parametrem byl podíl pacientů, kteří nepotřebovali transfuzi krevních destiček nebo záchranný postup pro krvácení po přidělení léčby a po dobu až 7 dnů po elektivním zákroku.

V kohortě s nízkým výchozím počtem krevních destiček bylo 160 pacientů (90 v ADAPT-1 a 70 v ADAPT-2) randomizováno k avatrombopagu a 91 (48 v ADAPT-1 a 43 v ADAPT-2) k placebu. Ve skupině s vysokým výchozím počtem krevních destiček bylo 117 pacientů (59 v ADAPT-1 a 58 v ADAPT-2) randomizováno k avatrombopagu a 67 (34 v ADAPT-1 a 33 v ADAPT-2) k placebu. V obou studiích byl avatrombopag lepší než placebo ve zvýšení podílu pacientů, kteří nevyžadovali transfuzi krevních destiček nebo záchranný postup

kvůli krvácení. Přibližně dvě třetiny příjemců avatrombopagu v kohortách s nízkým výchozím počtem krevních destiček dosáhly tohoto primárního cíle ve srovnání s 23 % (ADAPT-1) a 35 % (ADAPT-2) příjemců placebo ($p \leq 0,0006$). V kohortách s vysokým výchozím počtem krevních destiček dosáhlo primárního cíle téměř 90 % příjemců avatrombopagu ve srovnání s 38 % (ADAPT-1) a 33 % (ADAPT-2) příjemců placebo ($p < 0,0001$). Průměrná změna počtu krevních destiček od výchozího stavu ke dni výkonu v kohortách s nízkým i vysokým základním počtem krevních destiček byla rovněž významně vyšší u příjemců avatrombopagu v obou studiích ($p < 0,0001$ pro všechna srovnání) [17]. Souhrnná analýza obou studií ADAPT ukázala, že většina pacientů (93,8 %), která pozitivně reagovala na avatrombopag, měla v den výkonu počet krevních destiček $\geq 50 \times 10^9/l$ ve srovnání s 38,0 % příjemců placebo [18].

BEZPEČNOST A SNÁŠENLIVOST

Výskyt jakýchkoli nežádoucích účinků je velmi podobný placebo. Ve studiích fáze 2 byl obecně dobře tolerován, přičemž nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky byly bolesti hlavy, únava a epistaxe, které se vyskytovaly v míře výskytu upravené na expozici srovnatelné s placebem [19]. Avatrombopag nevykazuje žádnou významnou hepatotoxicitu.

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky v klíčové studii fáze 3 byly bolest hlavy, pohmoždění, infekce horních cest dýchacích, artralgie, epistaxe, únava, krvácení z dásní a petechie, s výskytem ve srovnatelné nebo nižší míře než placebo [10].

LÉKOVÉ INTERAKCE

Avatrombopag neinhibuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP2E1 nebo CYP3A, neindukuje CYP1A, CYP2B6, CYP2C a CYP3A a slabě indukuje CYP2C8 a CYP2C9 *in vitro* [6].

Jak bylo popsáno výše, biologická dostupnost po perorálním podání avatrombopagu je velmi variabilní v případě jeho podání nalačno. Tato variabilita však významně klesá při současném podání se stravou. To je ve zjevném kontrastu s eltrombopagem, jenž musí být podáván nalačno nebo s jídlem s nízkým obsahem kalcia (do 50 mg) či železa z důvodu možné tvorby komplexů s problematickou absorpcí. Odsud tedy doporučení užití 2 h před nebo 4 h po jídle. Toto opatření se jiných perorálně podávaných agonistů TPO netýká [20].

Avatrombopag inhibuje organický aniontový transportér (OAT) 1 a 3 a protein rezistence karcinomu prsu (BCRP), ale nikoli transportní polypeptid organických aniontů (OATP) 1B1 a 1B3 a organický kationtový transportér (OCT) 2 *in vitro* [6].

Současné užívání avatrombopagu se středně silnými nebo silnými duálními inhibitory CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. flukonazol) zvyšuje expozici avatrombopagu; inhibitory P-glykoproteinu jeho expozici nikterak významně neovlivňují [6].

Naopak současné užívání středně silných nebo silných duálních induktorů CYP3A4/5 a CYP2C9 (např. rifampicin, enzalutamid) snižuje expozici avatrombopagu a může vést ke snížení účinku na počet trombocytů [6].

ZÁVĚR

Ačkoliv jsou eltrombopag a romiplostim obecně považovány za dobře tolerované, s užíváním eltrombopagu se váže varování stran rizika závažné a potenciálně život ohrožující hepatotoxicity, a tedy potřeba rutinního monitorování jaterních funkcí a omezení týkající se dávkování; romiplostim musí být podáván parenterálně a může zvyšovat riziko rozvoje/progrese tvorby retikulinových vláken / fibrózou kostní dřeně. Naproti tomu avatrombopag lze podávat perorálně bez ohledu na složení stravy, a co je důležité, nebylo prokázáno, že by byl spojen s významnou hepatotoxicitou [10,21].

Literatura

1. Kuter DJ. New drugs for familiar therapeutic targets: thrombopoietin receptor agonists and immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl.* 2008;(69):9–18.
2. Li J, Yang C, Xia Y, Bertino A et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood.* 2001;98(12):3241–3248.
3. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB. Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica.* 2019;104(6):1112–1123.
4. Al-Samkari H, Kuter DJ. Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol.* 2019;10:2040620719841735.
5. Provan D, Semple JW. Recent advances in the mechanisms and treatment of immune thrombocytopenia. *EBioMedicine.* 2022;76:103820.
6. SPC Doptelet. Dostupné z: <https://www.sukl.cz/>.
7. Terrault N, Chen YC, Izumi N et al. Avatrombopag Before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *gastroenterology.* 2018;155(3):705–718.
8. Yun SH, Sim EH, Goh RY et al. Platelet Activation: The mechanisms and potential biomarkers. *Biomed Res Int.* 2016;2016:9060143.
9. Nomoto M, Pastino G, Rege B et al. Pharmacokinetics, pharmacodynamics, pharmacogenomics, safety, and tolerability of avatrombopag in healthy japanese and white subjects. *Clin Pharmacol Drug Dev.* 2018;7(2):188–195.
10. 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):479–490.
11. 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):257–264.
12. Al-Samkari H, Jiang D, Gernsheimer T et al. Adults with immune thrombocytopenia who switched to avatrombopag following prior treatment with eltrombopag or romiplostim: a multicentre US study. *Br J Haematol.* 2022;197(3):359–366.
13. Bircocchi S, Podda GM, Manzoni M et al. Thrombopoietin receptor agonists for the treatment of primary immune thrombocytopenia: a meta-analysis and systematic review. *Platelets.* 2021;32(2):216–226.
14. Deng J, Hu H, Huang F et al. Comparative efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in adults with thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis of randomized controlled trial. *Front Pharmacol.* 2021;12:704093.
15. Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J et al. Efficacy and Safety of avatrombopag in patients

with chronic immune thrombocytopenia: a systematic literature review and network meta-analysis. *Adv Ther.* 2021;38(6):3113–3128.

16. Jain S, Gernsheimer T, Kolodny S. Additional efficacy analysis of avatrombopag phase III data for the treatment of adults with immune thrombocytopenia. *Platelets.* 2023;34(1):2195–2196.

17. Terrault N, Chen YC, Izumi N et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver

disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705–718.

18. Poordad F, Terrault NA, Alkhoury N et al. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol.* 2020;2020:5421632.

19. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent

and chronic immune thrombocytopenia. *Blood.* 2014;123(25):3887–3894.

20. Pulanić D, Bátorová A, Bodó I et al. *Ann Hematol.* 2023;102(4):715–727.

21. Markham A. Avatrombopag: a review in thrombocytopenia. *Drugs.* 2021;81(16):1905–1913.

doc. MUDr. Jiří Slíva, Ph.D.

Ústav farmakologie, 3. LF UK, Praha