UKBB
kompetent & menschlich

DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE
ÖGHO SSMO SSOM SGMO SGH+SSH

THERAPIE DER ITP MIT TPO-RA's: JE FRÜHER DESTO BESSER?

DGHO
AMGEN-SATELLITENSYMPOSIUM
BASEL, 13.10.2024

PD Dr. med. Alexandra Schifferli
Leitende Ärztin
Hämatologie/Onkologie
UKBB, Basel

UKBB
kompetent & menschlich

DGHO
DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR HÄMATOLOGIE UND MEDIZINISCHE ONKOLOGIE
ÖGHO SSMO SGMO SGHSSH

DISCLOSURE:

AMGEN, HONORAR

NOVARTIS GRANT

SOBI HONORAR, AD BOARDS

PD Dr. med. Alexandra Schifferli
Leitende Ärztin
Hämatologie/Onkologie
UKBB, Basel

THERAPIE DER ITP

Tz Produktion↑

- TPO-RA's
(Romiplostim, Eltrombopag, Avatrombopag)

Tz Abbau ↓

- IVIG
- Splenektomie
- Immunosuppression
(Steroide, MMF, Rituximab...)
- Fostamatinib (SYK-Inhibitor)
- Anti-FcRn

Immunomodulation
→ Induktion einer Immuntoleranz
- Rituximab
- HD-DXM

IMMUNOMODULATION MIT TPO-RA?

2010- 2015

Erste Hinweise einer dauerhaften Remission in Zusammenhang mit TPO-RA's

Randomized Controlled Trial > Hematology. 2016 May;21(4):257-62. doi: 10.1179/1607845415Y.0000000041. Epub 2015 Aug 7.

Case study of remission in adults with immun thrombocytopenia following cessation of with the thrombopoietin mimetic romiplos

James B Bussel [1], Xuena Wang [2], Angela Lopez [2], Melissa Eisen [2]

> Br J Haematol. 2014 Jun;165(6):865-9. doi: 10.1111/bjh.12888. Epub 2014 Apr

The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of a French observational study

Matthieu Mahévas [1], Olivier Fain, Mikael Ebbo, Françoise Roudot-Thoraval, Nicolas Limal, Mehdi Khellaf, Nicolas Schleinitz, Philippe Bierling, Laeticia Languille, Bertrand Godeau, Marc Michel

Sustained remission off treatment = **SROT**

> Int J Hematol. 2015 Jul;102(1):7-11. doi: 10.1007/s12185-015-1793-1. Epub 2015 Apr 2.

Sustained remission of chronic immune thrombocytopenia after discontinuation of treatment with thrombopoietin-receptor agonists in adults

Libor Červinek [1], Jiří Mayer, Michael Doubek

Clinical Trial > Br J Haematol. 2016 Jan;172(2):262-73. doi: 10.1111/bjh.13827. Epub 2015 Nov 5.

Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: final results from a phase 2 study

Adrian Newland [1], Bertrand Godeau [2], Victor Priego [3], Jean-Francois Viallard [4], María F López Fernández [5], Amelia Orejudos [6], Melissa Eisen [7]

HYPOTHESE und STUDIENVORBEREITUNG

ROM

ELSEVIER

Seminars in Hematology

Volume 53, Supplement 1, April 2016, Pages S31-S34

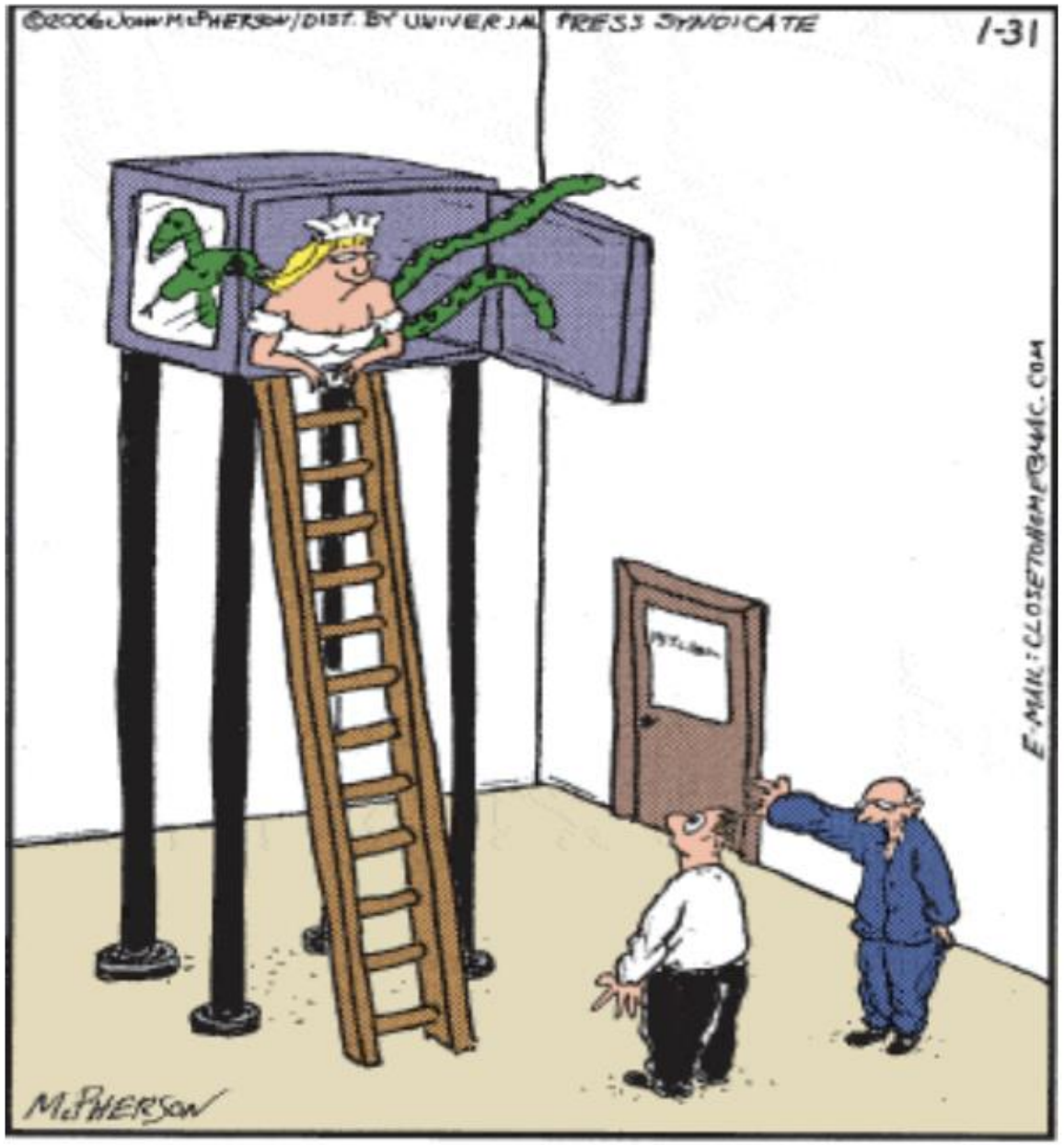
Thrombopoietin receptor agonists: a new immune modulatory strategy in immune thrombocytopenia?

Alexandra Schifferli, Thomas Kühne

IMMUNTOLERANZ-THERAPIE

DESENSIBILISIERUNG

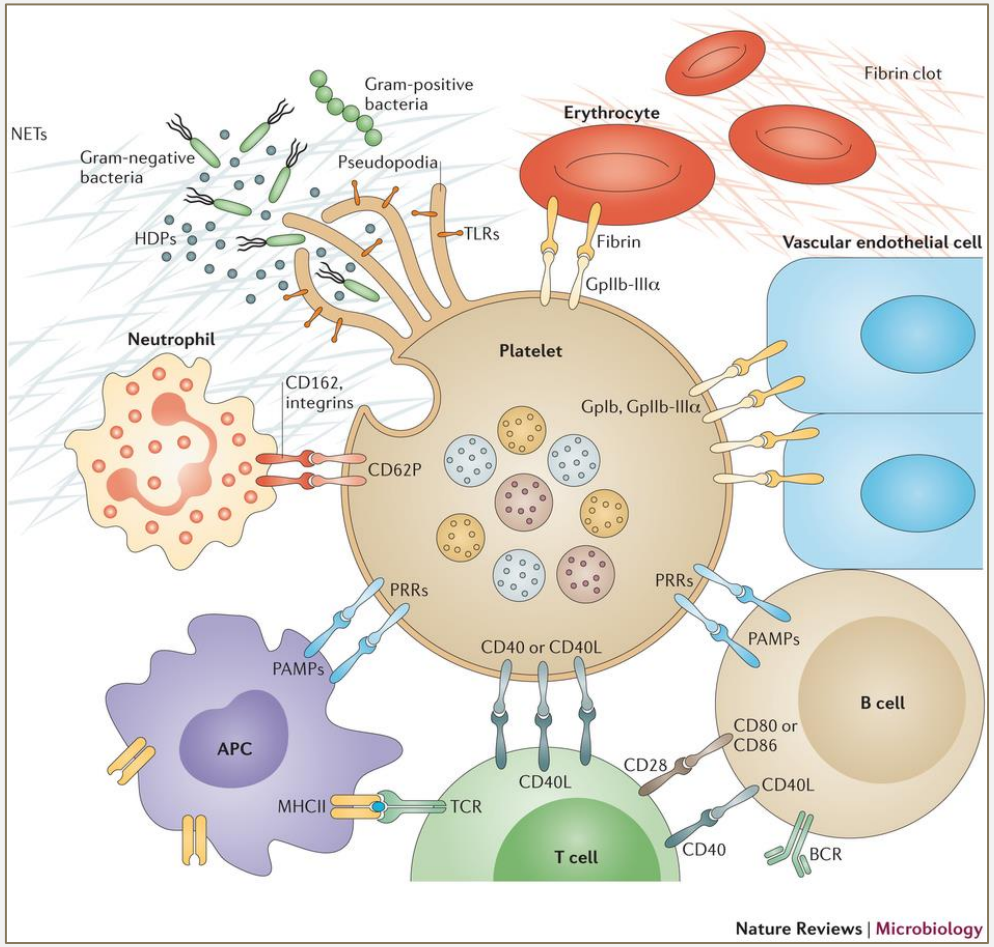
EXPOSITIONSTHERAPIE



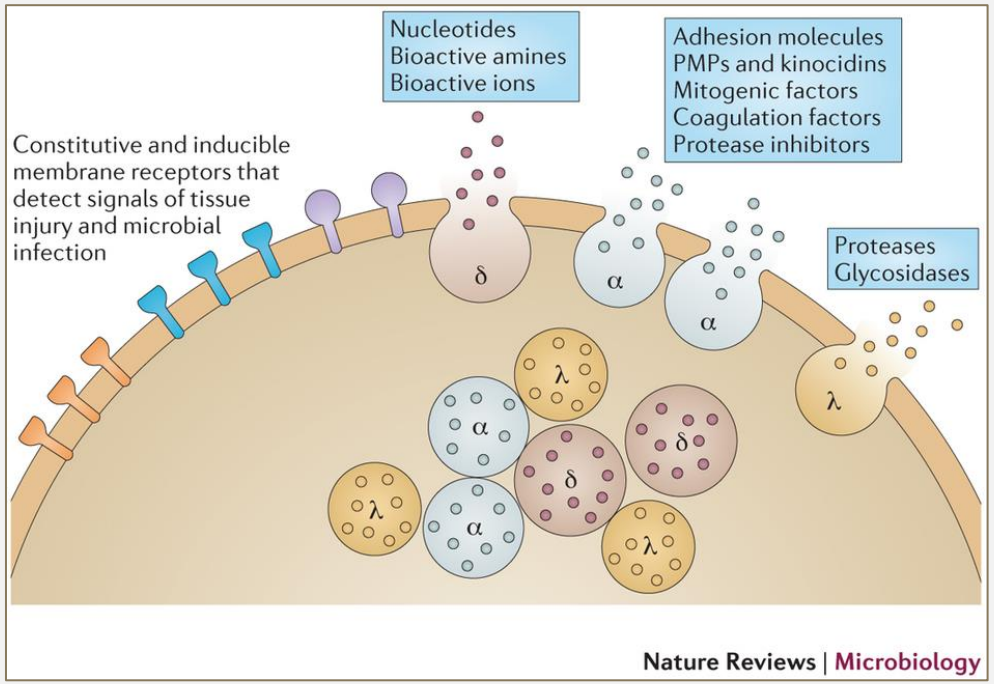
"In just six hours you will be simultaneously cured of your fear of snakes, heights, small spaces and commitment."

DIE ROLLE DER THROMBOZYTEN

Platelets at the nexus of host defence

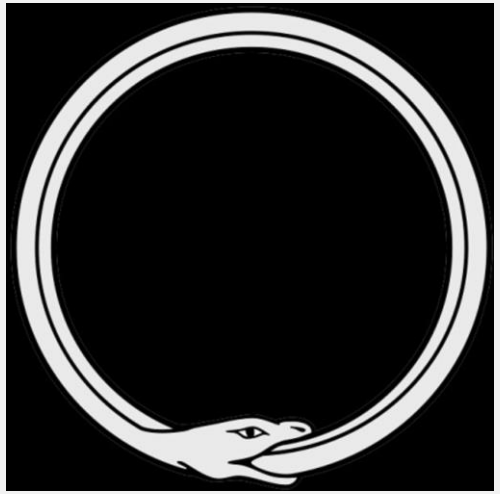


Platelets as granulocytes



Yeaman, M. Platelets: at the nexus of antimicrobial defence. *Nat Rev Microbiol* **12**, 426–437 (2014)

THROMBOZYTEN NICHT NUR ZIELSCHEIBE



IMMUNOMODULATION WITH ROMIPLOSTIM IN YOUNG ADULT PRIMARY IMMUNE THROMBOCYTOPENIA (ITP) AS SECOND-LINE STRATEGY

(Phase 4 Clinical Study, HFG Kategorie A)

METHODIK

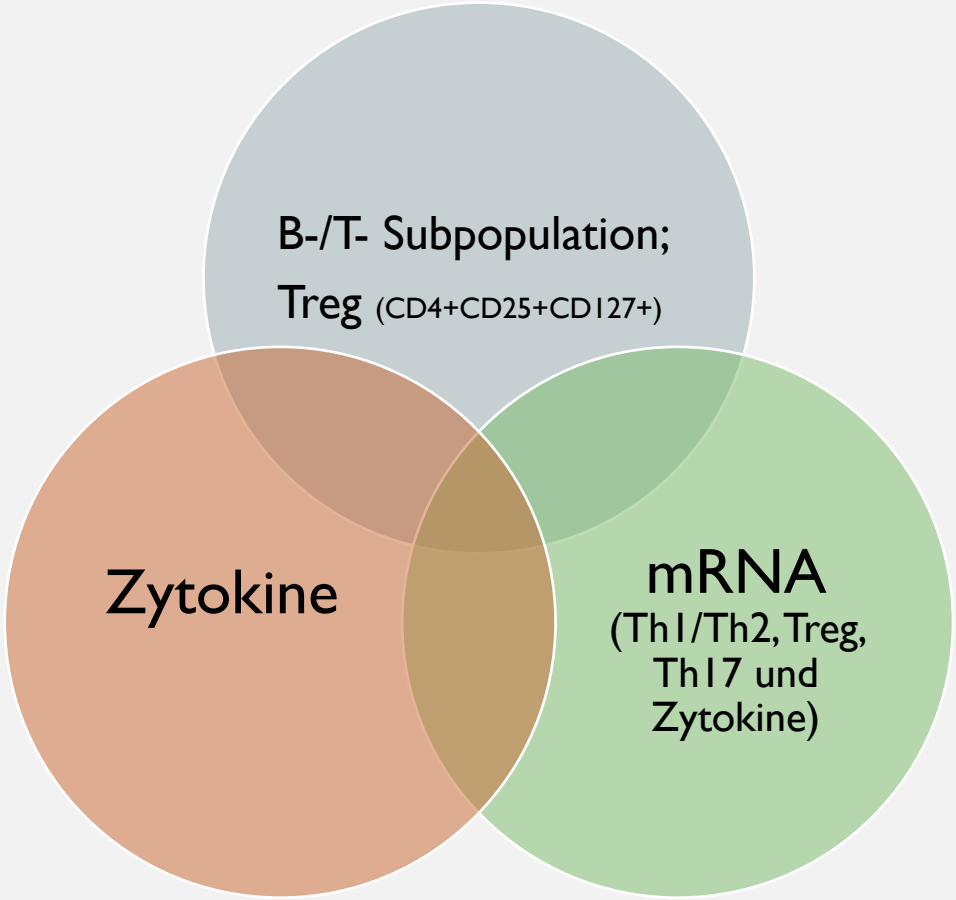
Multi-center, open label, single arm proof of concept study

- **Ziel**: Untersuchung möglicher immunmodulatorischer Wirkungen von Romiplostim bei Patienten mit ITP

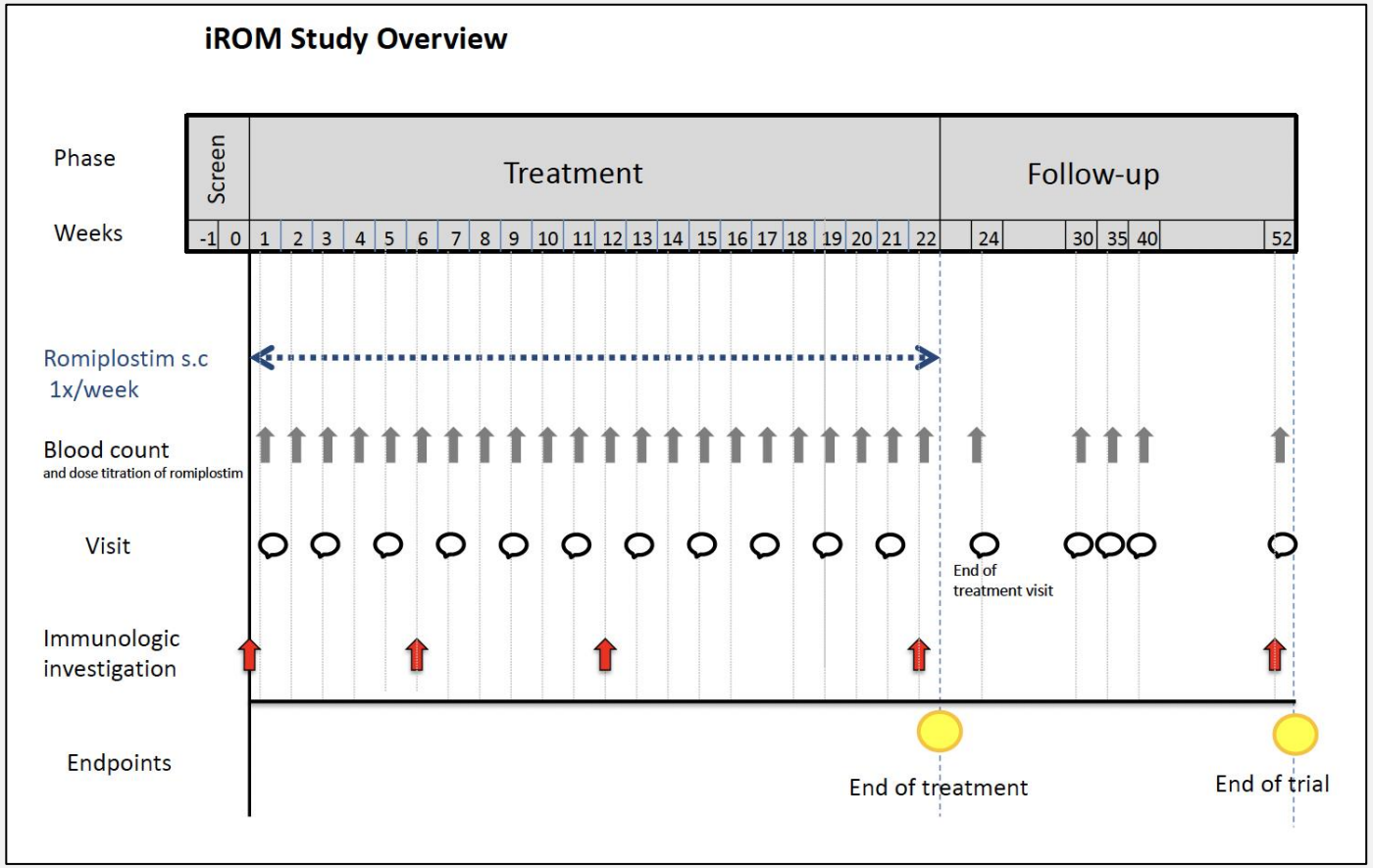
Einschlusskriterien:

- Junge Erwachsene mit primärer ITP (18J-45J)
- bei denen die Erstlinientherapie versagt hat, nicht vertragen wurde oder einen Rückfall erlitten haben (unabhängig von der Krankheitsdauer)

PRIMÄRE ENDPUNKTE



STUDIENPLAN



Romiplostim s.c für 22 Wochen

- Wöchentliche Dosisanpassung je nach Tz-Ansprechen*, Ziel Tz-Zahl 50-200x10^9/l

**following the product information*

Follow-up bis Woche 52 (clinical visit und Blutbild)

Immunologisches Panel am Woche 1, 6, 12, 22, 52

RESULTATE

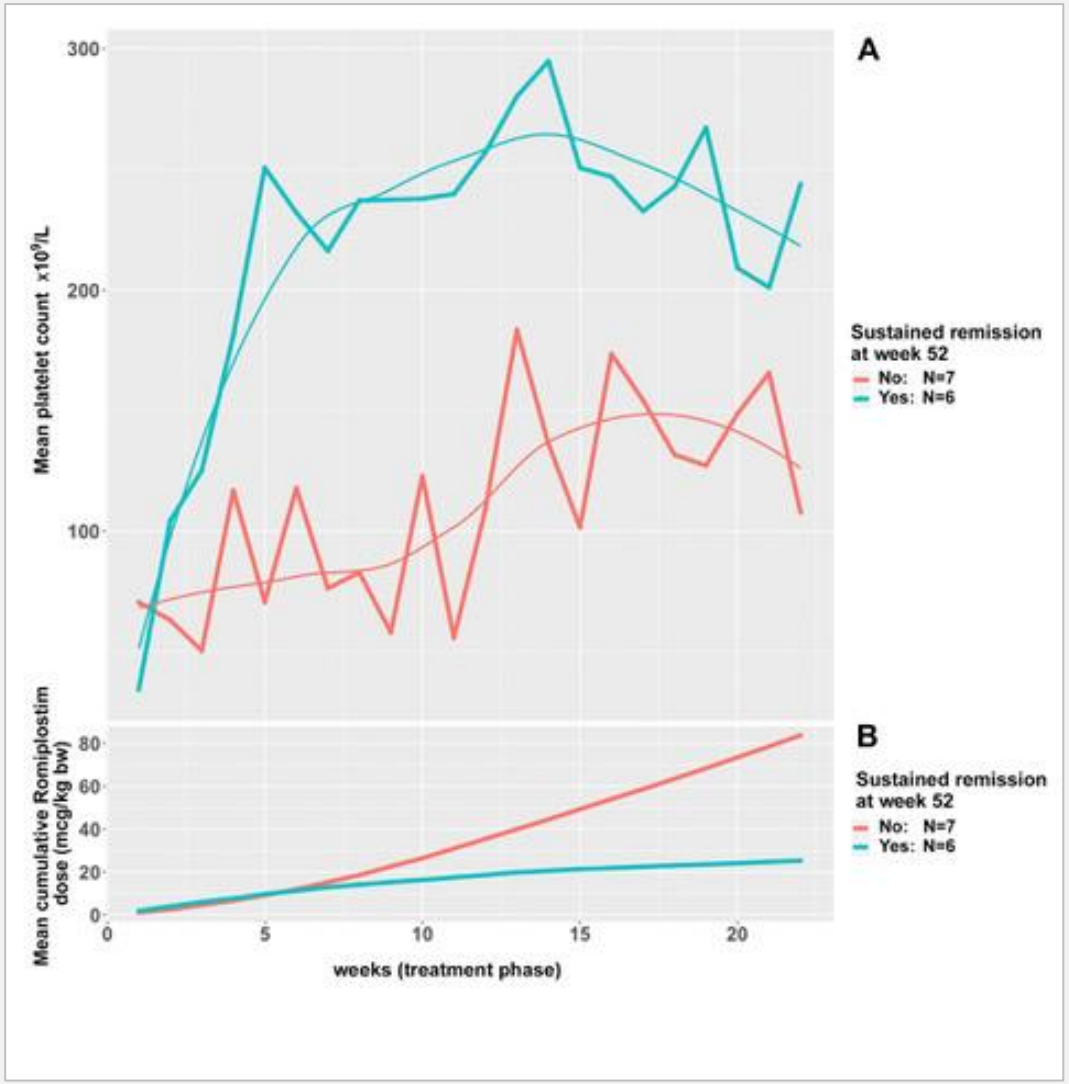
- **15 Patienten eingeschlossen,** davon 2 dropouts
- **13 Patienten** wurden analysiert

  → **9 newly diagnosed ITP** (<3 M.), **4 chronic ITP** (>12 M.)
- Medianalter **31.5 Jahren** (range 19-51 J)

6 Patienten zeigten eine anhaltende therapiefreie komplette Remission (SROT) bei 1 Jahr
(alle waren Patienten mit newly diagnosed ITP)

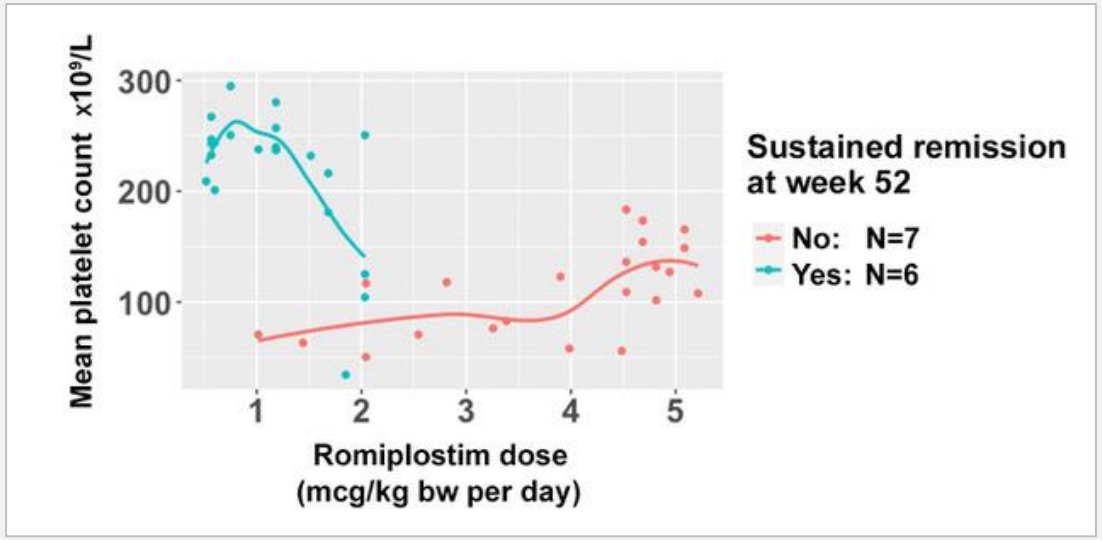
7 Patienten erlitten einen Rückfall nach Woche 22
(+ therapiebedürftig)

THROMBOZYTENANSPRECHEN UND ROMIPLOSTIM DOSIS



Bei SROT*-Patienten war die Titration der Romiplostim-Dosis geringer und die Thrombozytenzahl reagierte schneller, höher und stabiler.

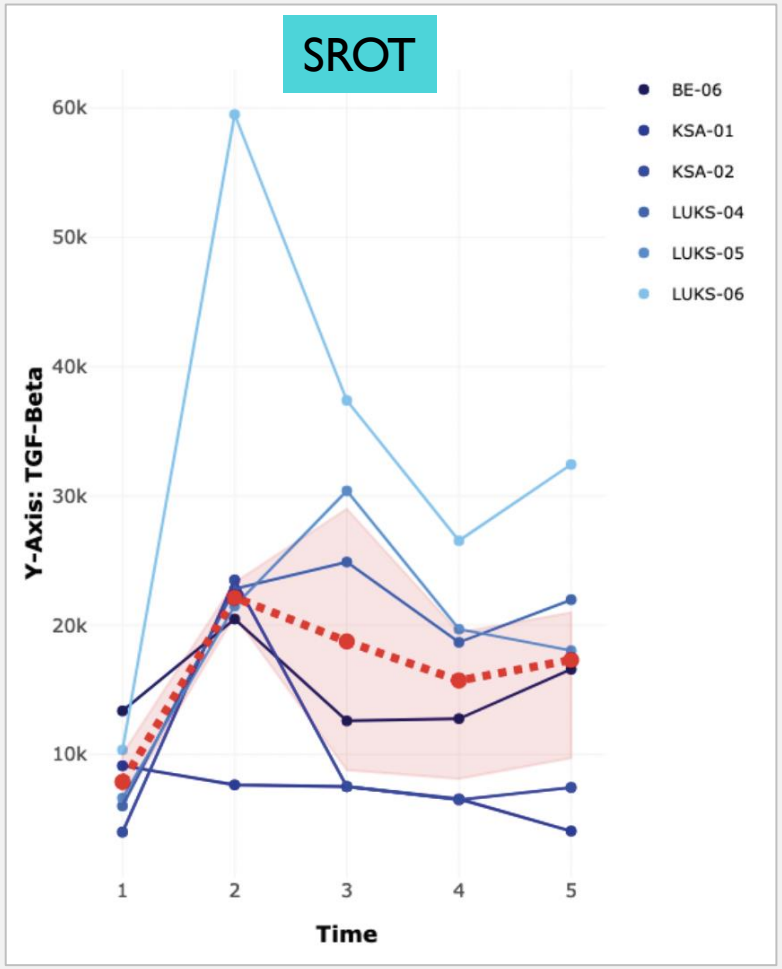
Die Thrombozytenzahl bei Patienten mit einem **Rückfall** zeigte eine sehr zackige Kurve über die 22 Wochen der Behandlung.

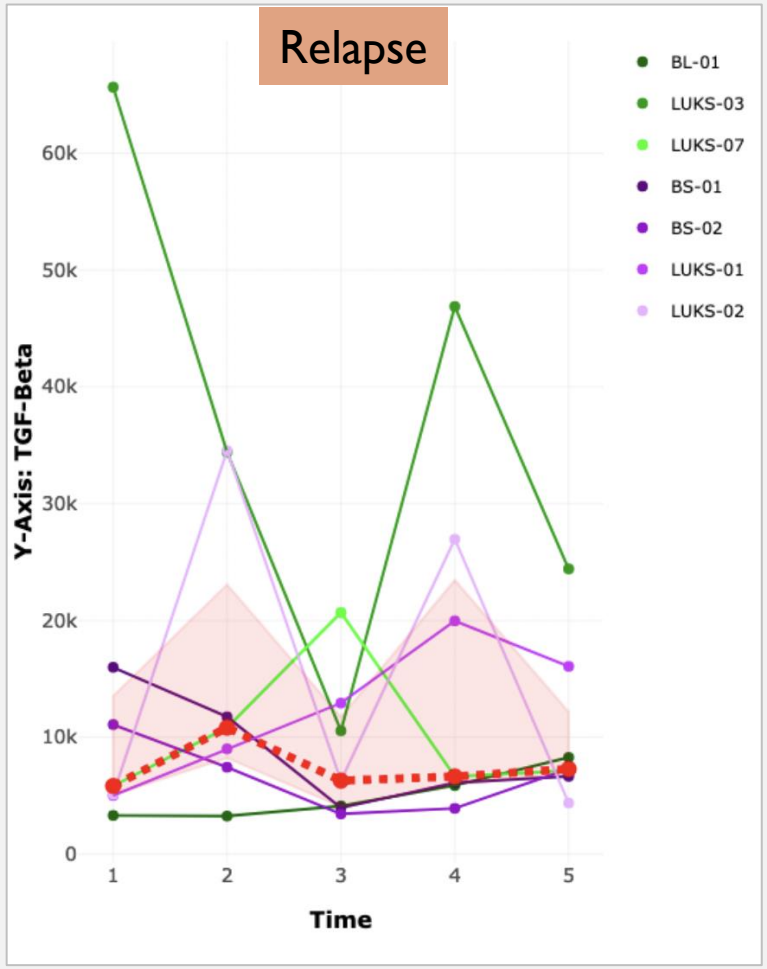


* SROT: sustained remission off-treatment

TGF-β

TGF$-\beta$ (pg/mL)



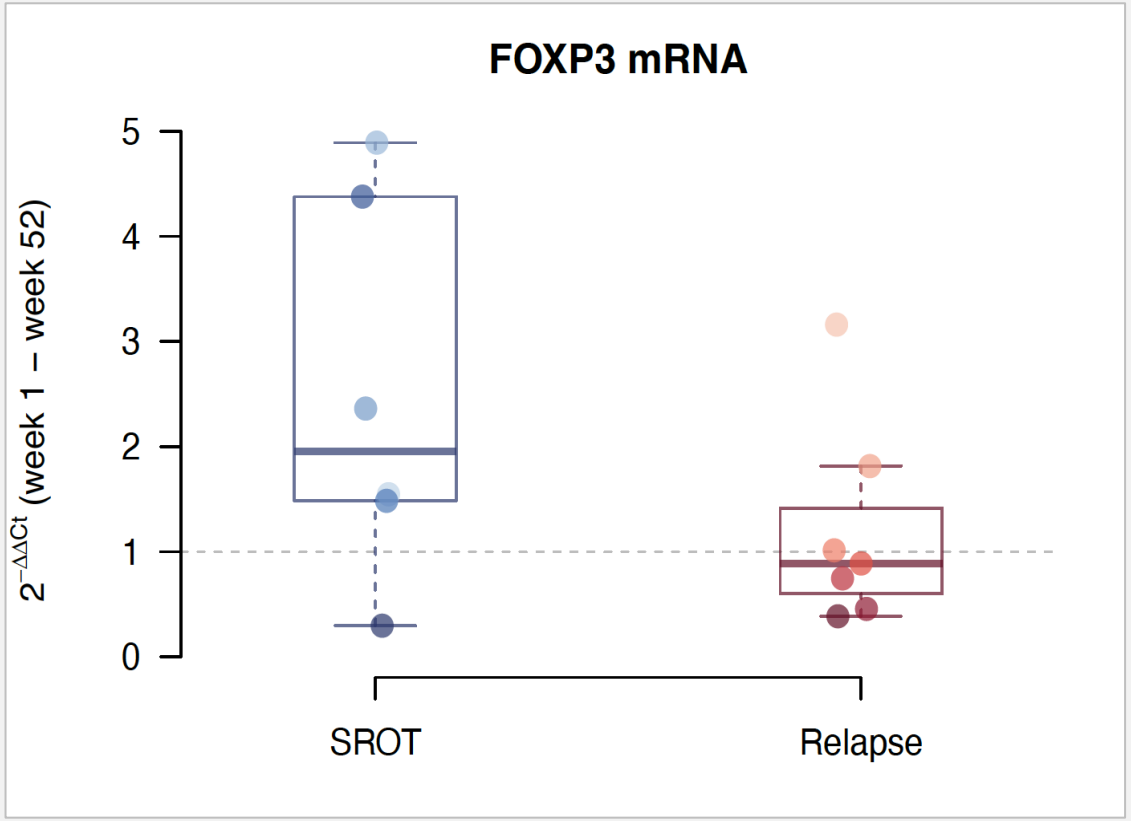


starke Korrelation zwischen Tz-Zahl und TGF- β

IMMUNOLOGISCHES PANEL: Tregs (mRNA)

2b.

Change in Treg mRNA, for all patients with SROT and with relapse



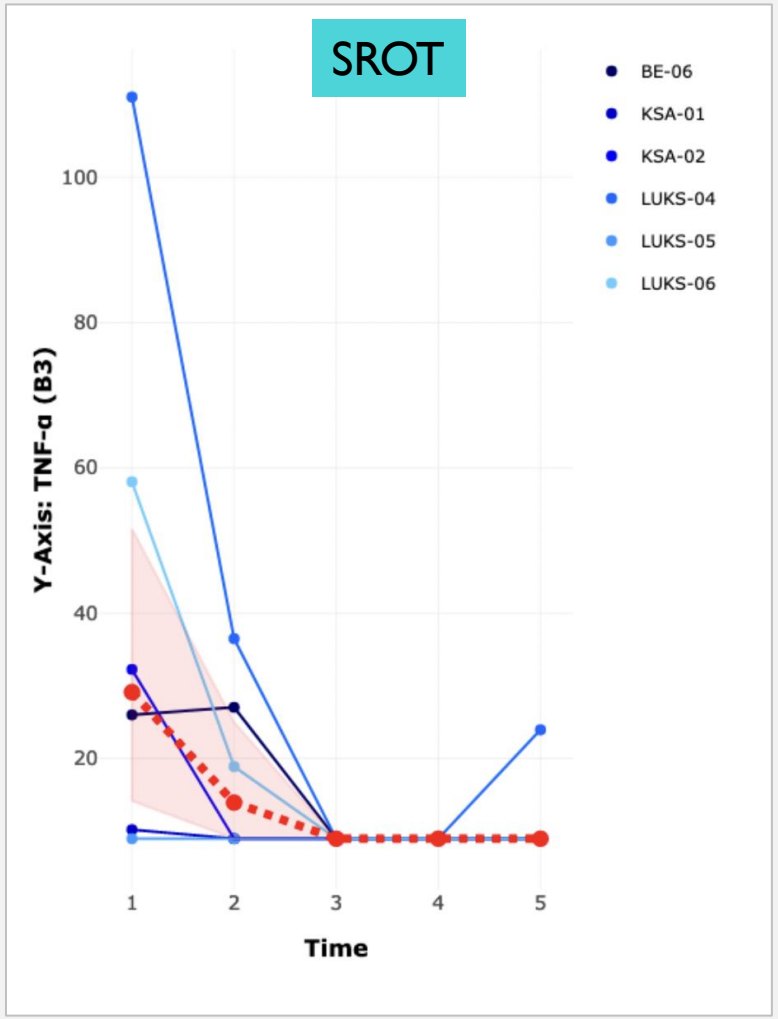
- **Tregs Anstieg** in Patienten mit SROT
- zwischen Woche 1 und 52 (Ende der Studie)

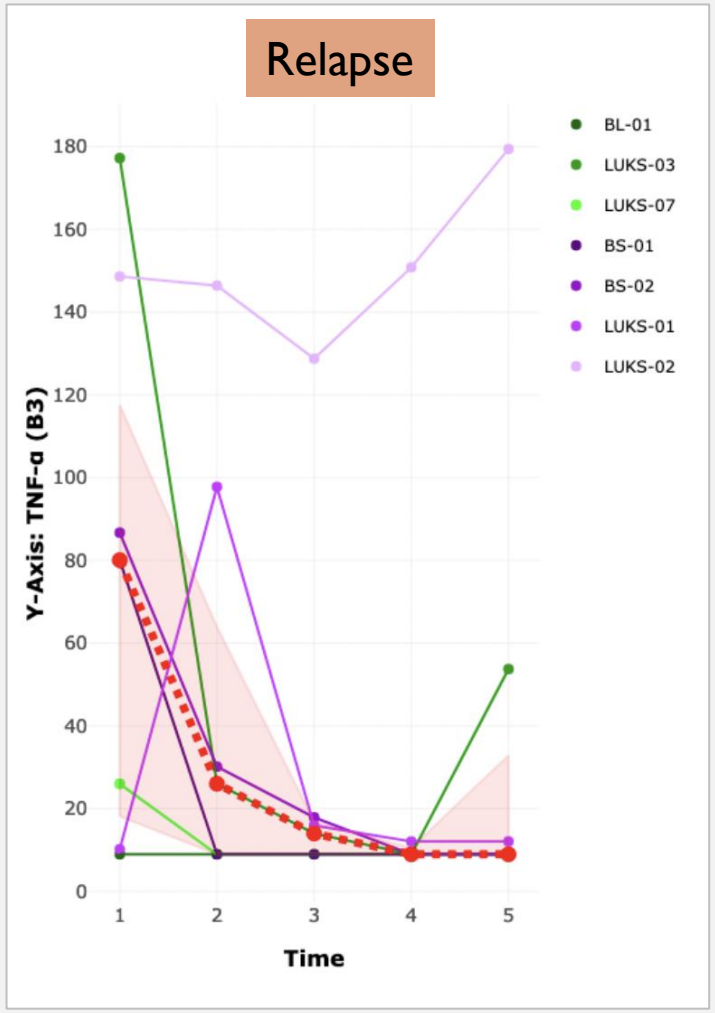
TNF-α

TNF−α (pg/mL)

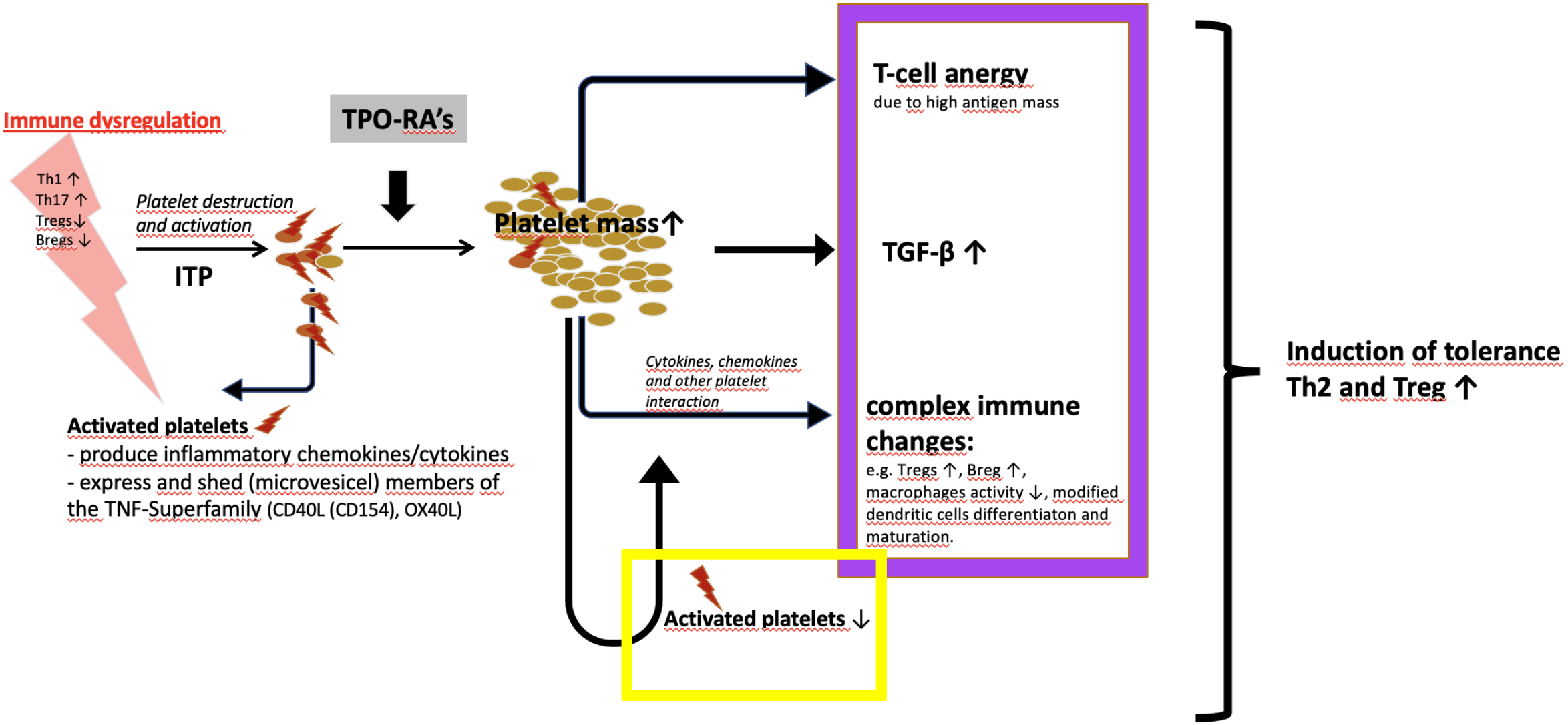
Die meisten Zytokinwerte sanken unmittelbar nach Behandlungsbeginn (bei allen Patienten)

= ↓ Entzündungszustand?





Immunomodulation pathways with TPO-RA's in ITP



FAZIT

- **Das Immunsystem kann durch Romiplostim beeinflusst werden (Tregs, proinflamm. Zytokine, TGF-*β*)**

- Klinisch: 6 von 9 Patienten mit neu diagnostizierter ITP (66 %) blieben in Remission nach Absetzen von Romiplostim . Im Gegensatz dazu alle 4 Patienten mit chronischer ITP erlitten einen Rückfall.*

→ Diese Ergebnisse unterstützen die Annahme, dass eine frühzeitige Behandlung der ITP mit TPO-RAs, z. B. Romiplostim, den natürlichen Verlauf der ITP positiv beeinflussen könnte

*Einschränkungen der Studie in Bezug auf klinische Endpunkte: geringe Stichprobengröße

ROM

Acknowledgment

Patients and Investigator

UKBB
kompetent & menschlich

AMGEN

Hemmi Stiftung

Stiftung zur Förderung medizinischer und biologischer Forschung