

- **Dichiarazione di Trasparenza dei Rapporti Commerciali:**

La sottoscritta in qualità di Relatore, ai sensi dell'art. 3.3 sul conflitto di interessi, dichiara che negli ultimi due anni non ha intrattenuto rapporti con soggetti portatori di interessi commerciali in campo sanitario

TERZO MEETING DI EMATOLOGIA NON ONCOLOGICA

Boscolo Hotel Astoria
Firenze 26-27 gennaio 2017



Quando passare da un TPO-mimetico all'altro

Dr.ssa Valentina Carrai

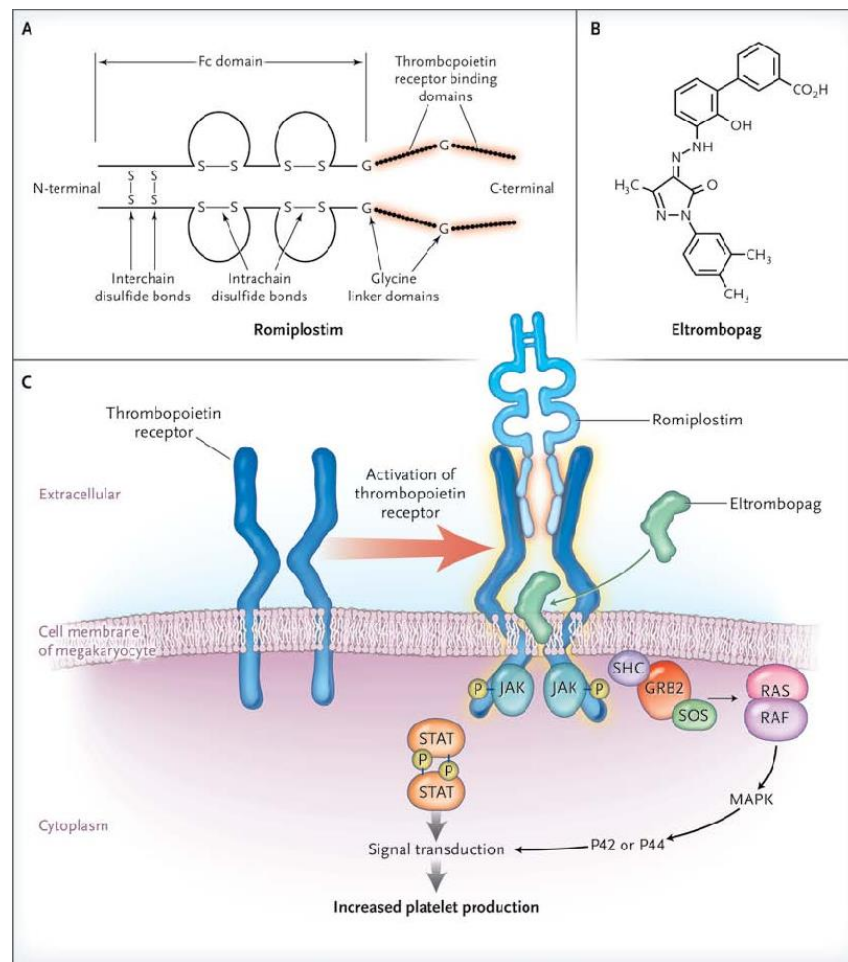
SODc Ematologia AOU Careggi

MECCANISMO D'AZIONE TPO-MIMETICI

Il Romiplostim è un agonista peptidico è una proteina di fusione Fc-peptide costituita da due componenti; la prima comprende un dominio Fc e la seconda un dominio peptidico che è deputato al legame con il recettore della TPO, legame che determina l'attivazione della via di trasduzione del segnale normalmente attivata dalla TPO endogena **Eltrombopag** è un agonista non peptidico il sito di legame è situato nel dominio transmembrana del recettore, in corrispondenza dell'istidina 499 e della treonina 496

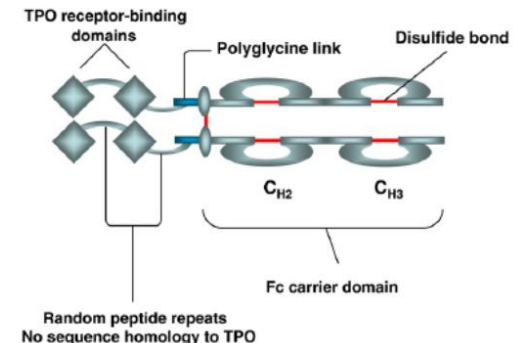


Stimolano la proliferazione e la differenziazione dei megacariociti ciò comporta un incremento della produzione piastrinica



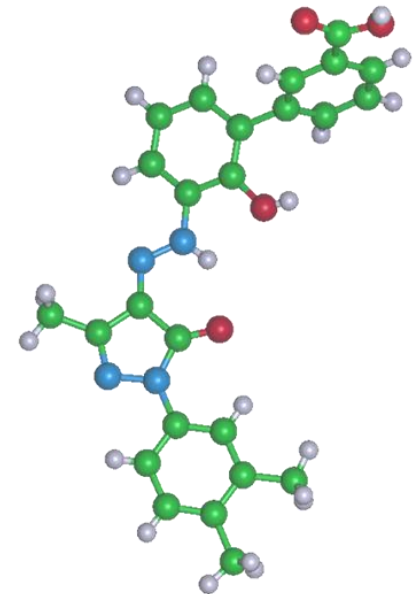
Romiplostim

- Agonista peptidico: il legame al recettore della TPO determina l'attivazione della via di trasduzione del segnale normalmente attivata dalla TPO endogena
- Somministrazione sottocutanea
- Necessità di titolare il dosaggio nei singoli pazienti
- Nessuna interazione con il cibo
- Lievi problemi di intollerabilità (antralgia, vertigini, insonnia, mialgia, dolore alle estremità, dolore addominale, dispepsia)
- Fibrosi midollare
- Tromboembolismo
- Nessuna anomalia epatobiliare



Eltrombopag

- Agonista non peptidico il sito di legame è situato nel dominio transmembrana del recettore
- Somministrazione orale
- Dosaggio iniziale 50 mg, possibili variazioni 25mg-75mg
- Effetti collaterali leggera nausea e vomito, cataratta
- anomalie epatobiliari
- Tromboembolismo
- Nessun segno clinico di disfunzione del midollo osseo
- Interazioni con cibi contenenti cationi



A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia

Mehdi Khellaf,¹ Jean-François Viallard,² Mohamed Hamidou,³ Stéphane Cheze,⁴ Françoise Roudot-Thoraval,⁵ François Lefrere,⁶ Olivier Fain,⁷ Sylvain Audia,⁸ Jean-François Abgrall,⁹ Jean-Marie Michot,¹⁰ Charles Dauriac,¹¹ Sophie Lefort,¹² Emmanuel Gyan,¹³ Mathilde Niault,¹⁴ Jean-Marc Durand,¹⁵ Laetitia Languille,¹ David Boutboul,¹⁶ Philippe Bierling,¹⁷ Marc Michel,¹ and Bertrand Godeau¹

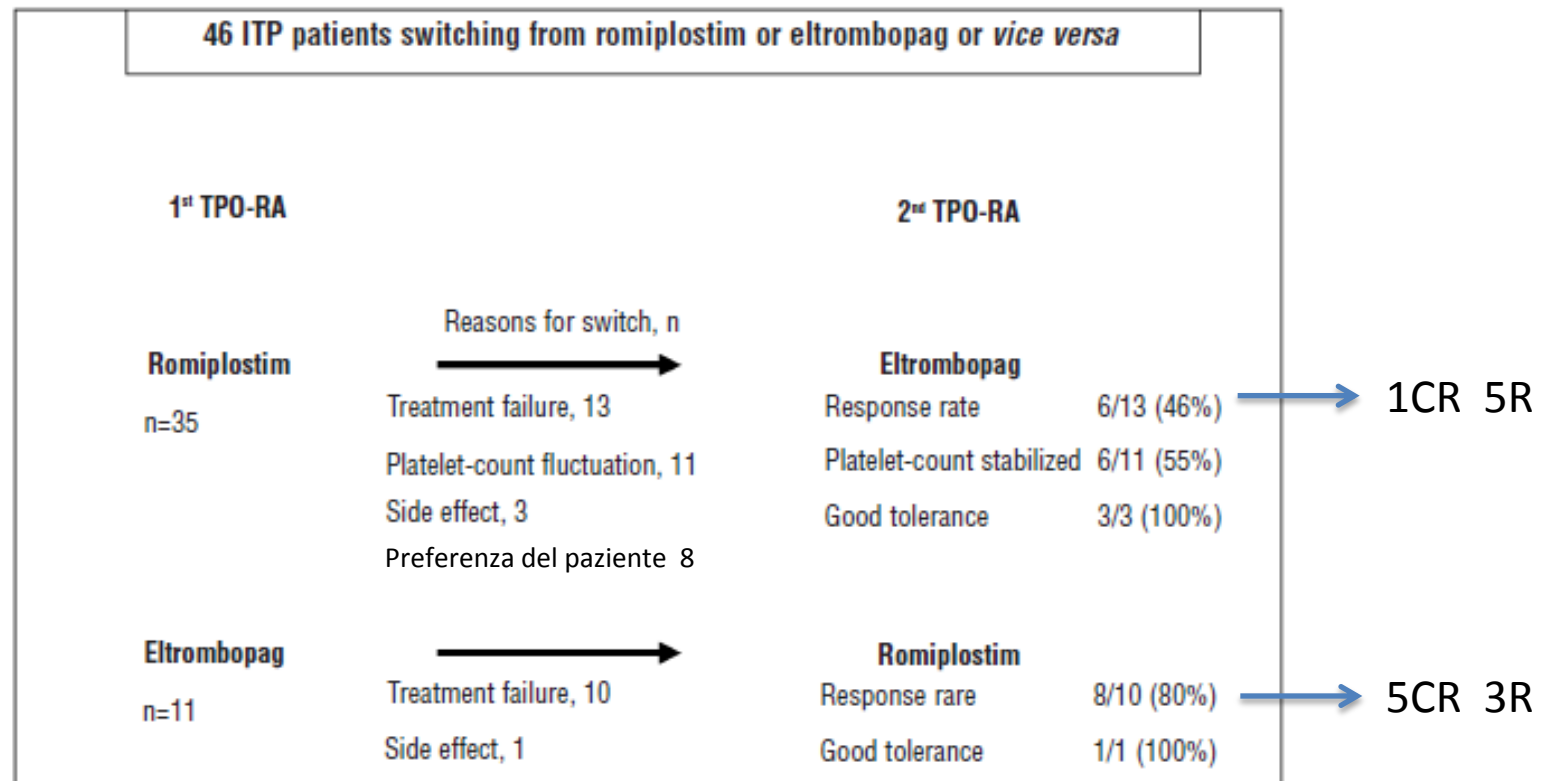
Table 1. Characteristics of the patients receiving romiplostim or eltrombopag as the first thrombopoietic receptor-agonist (1st TPO-RA).

Characteristic	All patients	Romiplostim	Eltrombopag	P
Patients, n. (%)	46	35 (76)	11 (24)	
Male, n. (%)	12 (26)	10 (29)	2 (18)	—
Age, year, mean (range)	61 (26-91)	60 (26-87)	59 (29-91)	—
Platelet count when TPO-RA started, $\times 10^9/L$, median [IQR]	15 [4-21]	12 [5-26]	5 [3-20]	—
ITP duration before TPO-RA, y, median [IQR]	12 [3-18]	12 [4-19]	3 [1-18]	0.04
Previous therapies for ITP				—
n., median [IQR]	5 [3-6]	5 [4-6]	3 [2-6]	0.046
Prednisone, n. (%)	44 (96)	33 (94)	11 (100)	—
Intravenous immunoglobulins, n. (%)	42 (91)	32 (91)	10 (91)	—
Rituximab, n. (%)	32 (70)	27 (77)	5 (45)	0.046
Splenectomy, n. (%)	23 (50)	19 (54)	4 (36)	—
Azathioprine, n. (%)	8 (17)	8 (23)	0	—
Intravenous cyclophosphamide pulse(s), n. (%)	6 (13)	5 (14)	1 (9)	—
Patients with concomitant therapies at baseline, n. (%)				
Prednisone	25 (54)	16 (46)	9 (82)	—
Intravenous immunoglobulins	24 (52)	17 (49)	7 (64)	—
Immunosuppressants	9 (20)	6 (17)	3 (27)	—
1st TPO-RA				
When 1 st TPO-RA stopped				
Last dose, mean (range)*	—	6.8 (1.5-10)	72.7 (50-75)	
Last platelet count, $\times 10^9/L$, median (range)	—	38 (1-402)	39 (2-119)	
Patients achieving its maximum dose before switching, n. (%)	—	11 (31)	10 (91)	

*Respective units for romiplostim and eltrombopag were $\mu g/kg/week$, mg/day .

A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia

Mehdi Khellaf,¹ Jean-François Viallard,² Mohamed Hamidou,³ Stéphane Cheze,⁴ Françoise Roudot-Thoraval,⁵ François Lefrere,⁶ Olivier Fain,⁷ Sylvain Audia,⁸ Jean-François Abgrall,⁹ Jean-Marie Michot,¹⁰ Charles Dauriac,¹¹ Sophie Lefort,¹² Emmanuel Gyan,¹³ Mathilde Niaux,¹⁴ Jean-Marc Durand,¹⁵ Laetitia Languille,¹ David Boutboul,¹⁶ Philippe Bierling,¹⁷ Marc Michel,¹ and Bertrand Godeau¹



Haematologica, 2013;98(6)

Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia

Table I. Characteristics of patients on starting eltrombopag treatment.

Variable	Total (n = 51)
Age, median [Q ₁ ; Q ₃]	56 [22; 85]
Gender, male/female (n)	19/32
Type of ITP, n (%)	
Newly diagnosed	2 (4)
Persistent	5 (10)
Chronic	44 (86)
Prior number of therapies, median [Q ₁ ; Q ₃]	4 [2; 9]
Prior splenectomy, n (%)	20 (39)
Prior rituximab	17 (33)
Months with romiplostim, median [Q ₁ ; Q ₃]	12 [5; 21]
Other anti-ITP treatment before switching, n (%)	
Months since diagnosis, median [Q ₁ ; Q ₃]	62 [21; 182]
Platelet count ($\times 10^9/l$), median [Q ₁ ; Q ₃]	17 [7; 66]
Reasons for switching from romiplostim to eltrombopag, n (%)	
Lack of efficacy	25 (49)
Patient preference	16 (31)
Platelet-count fluctuation	6 (12)
Side-effects	4 (8)
Follow-up with eltrombopag treatment, median [Q ₁ ; Q ₃]	13 [6; 21]

ITP, immune thrombocytopenia; Q₁, first quartile; Q₃, third quartile.

- Tempo medio di somministrazione di romiplostim prima dello *switching*: 12 mesi (range 5-21);
- Cause switch: mancanza di efficacia in 25 casi, preferenza del paziente in 16 casi, fluttuazioni della conta piastrinica in 6 casi e comparsa di effetti collaterali in 4 casi.

Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia

Reasons for switching	CR	R	NR	Relapse
Lack of efficacy (<i>n</i> = 25)				
Refractory at maximum romiplostim dose (<i>n</i> = 9)	2	–	7	–
Refractory at non-maximum romiplostim dose (<i>n</i> = 4)	3	1	–	1 (4 months)
Relapsed after transient response to romiplostim (<i>n</i> = 12)*	7	2	3	2 (4, 8 months)
Patient preference (<i>n</i> = 16)	14	2	–	4 (4, 6, 6 and 9 months)
Platelet fluctuation (<i>n</i> = 6)	6	–	–	2 (2 and 5 months)
Side-effects (<i>n</i> = 4)	3	1	–	1 (7 months)
Total	35 (67%)	6 (12%)	10 (20%)	

CR, complete response; R, response; NR, non-response.

Relapse of immune thrombocytopenia was defined as a loss of CR or R or when medical treatment was required to maintain a safe platelet count.

*In eight out of 12 patients the romiplostim dose before switching was 10 µg/kg/week.

- risposta (RC+R) ad eltrombopag (tutte le cause di switch): **79%** (41/51), con 35 risposte complete (conta piastrinica $\geq 100 \times 10^9/l$). Risposta ad eltrombopag (perdita di efficacia romiplostim) : 12/25 CR (**48%**)
- 31 pazienti in risposta (follow-up medio di 14 mesi).

Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim

Characteristic	TPO-RA treatment cohorts		P value ^a
	Eltrombopag (n = 130)	Romiplostim (n = 150)	
Age, mean, years	52.5	53.9	0.45
Male gender, n (%)	48 (37)	66 (44)	0.23
Race/ethnicity, n (%)			
African American	13 (10)	18 (12)	0.61
Asian	11 (8)	7 (5)	
Caucasian	90 (69)	106 (71)	
Hispanic	16 (12)	19 (13)	
Primary medical insurance, n (%)			
Managed care (PPO or HMO)	66 (51)	74 (49)	0.41
Medicare	32 (25)	48 (32)	
Other	32 (25)	28 (19)	
KPS score at diagnosis, mean, %	91.4	90.3	0.37
Comorbidities, n (%)			
Hypertension	50 (38)	58 (39)	0.97
Diabetes mellitus	27 (21)	33 (22)	0.88
Hyperlipidemia	10 (8)	24 (16)	0.03
Depression	10 (8)	3 (2)	0.02
Time since diagnosis, mean, years	1.5	1.7	0.36
Drugs received prior to eltrombopag/romiplostim switch, mean	2.1	2.1	0.57
Types of therapies received before eltrombopag/romiplostim at any time since ITP diagnosis, n (%)			
Oral corticosteroids	111 (85)	134 (89)	0.32
Rituximab	53 (41)	54 (36)	0.41
IVIg	38 (29)	44 (29)	0.99
Immediate prior therapy, n (%)			
Corticosteroid	44 (33)	58 (39)	0.81
Rituximab	44 (33)	48 (32)	
Romiplostim	42 (32)	–	
Eltrombopag	–	44 (29)	
Duration of immediate prior therapy before switch, mean, weeks	14.4	15.1	0.81
Splenectomy, n (%) ^b	18 (14)	18 (12)	0.65
Duration on eltrombopag/romiplostim, weeks			
Mean	18.6	17.4	0.40
Median	11.6	10.6	

HMO Health Maintenance Organization, ITP immune thrombocytopenia, IVIg intravenous immunoglobulins, KPS Karnofsky Performance Status, PPO Preferred Provider Organization, TPO-RA thrombopoietin receptor agonist

^a P values based on statistical tests for differences in means and proportions

^b No patient had a splenectomy while on eltrombopag/romiplostim

N° pz 280

Switch

44pz E → R

42pz R → E

Gli altri facevano
altre terapia
prima del TPO-RA

Kuter et al, In J Hematol
(2015) 101:255-263

Cause di switch

	Eltrombopag- Romiplostim (%)	Romiplostim Eltrombopag(%)
Efficacia		
Non ottenimento conta piastrinica desiderata/NR	43	52
Conta piastrinica desiderata ottenuta ma non mantenuta	5	23
Effetti collaterali	21	20
Preferenza del paziente	50	30

Kuter et al, In J Hematol (2015) 101:255-263

Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim

Table 4 Efficacy measures

	TPO-RA treatment cohorts				<i>P</i> value
	Eltrombopag (<i>n</i> = 130)		Romiplostim (<i>n</i> = 150)		
	Initiation	Most recent	Initiation	Most recent	
Platelet count (×10 ⁹ /L)					
Mean	43.4	120	41.0	138	0.61 ^a ; 0.07 ^b
Median	39.0	102	32.5	101	
Symptoms at most recent visit, <i>n</i> (%)					
Fatigue	14 (11)		15 (10)		0.83
Ecchymosis/bruises	6 (5)		9 (6)		0.78
Petechiae	5 (4)		11 (7)		0.21
Received platelet transfusions while on eltrombopag/romiplostim, <i>n</i> (%)	2 (2)		2 (1)		0.89

TPO-RA thrombopoietin receptor agonist

^a Prior to initiation

^b At most recent office visit

Kuter et al, In J Hematol
(2015) 101:255-263

Studio Italiano

Caratteristiche casistica

Periodo di valutazione Dicembre 2009-Dicembre 2015

Totale pazienti in terapia con TPO-RA	546
Pazienti switch	106
Eltrombopag-romiplostim	47
Romiplostim-eltrombopag	59
Età	54 anni (18-81)
Maschi	42
Femmine	64
Durata malattia prima del 1°TPO-RA	48 mesi (2-720)
Linee terapia precedenti	3 (1-7)

Cantoni et al

Studio italiano

Cause di switch	N° pazienti (tot 106)
Perdita di efficacia	71/106 (67%)
NR	51
Perdita di risposta	20
Fluttuazione conta PLT	11
Preferenza del paziente	8
Effetti collaterali	16

Cantoni et al

Risposta al 2° TPO-RA

1°TPO -RA	Tasso di risposta
NR (51)	49% (25/51)
Perdita di risposta (20)	80% (16/20)
Altri motivi di switch (35)	80% (28/35)

Cantoni et al

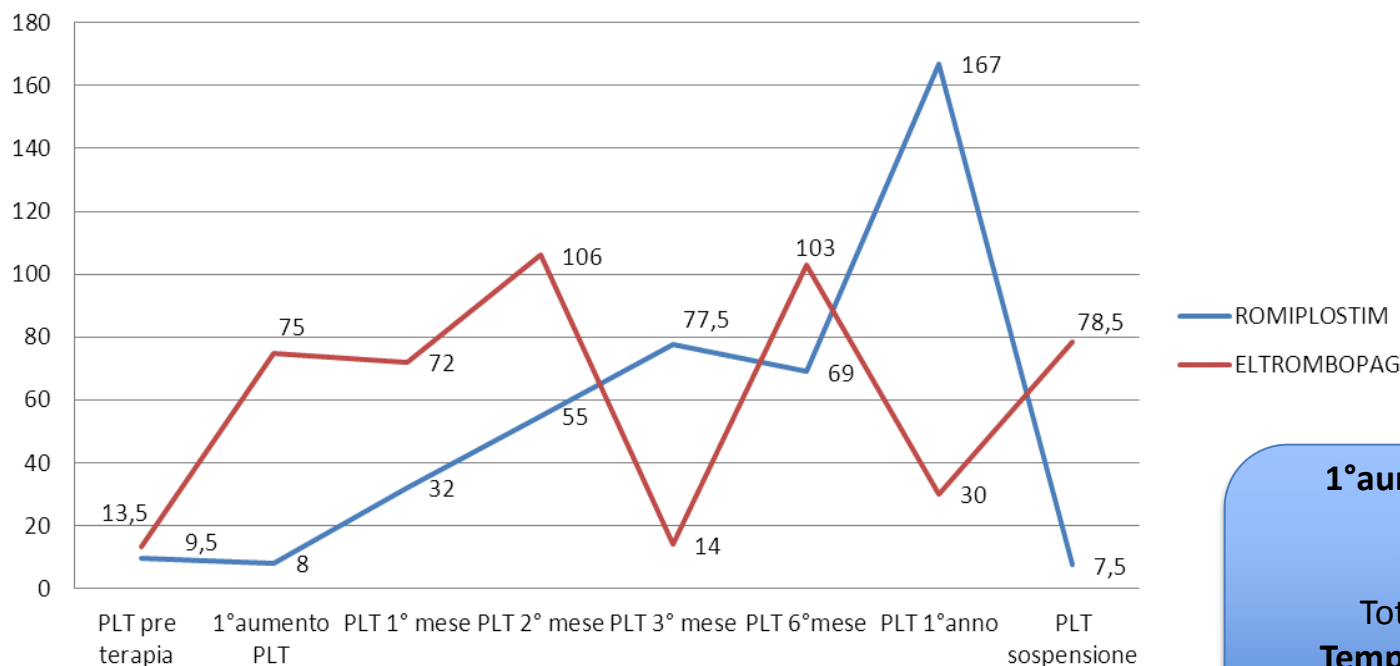
DATI GENERALI 1°TPO-RA

Totale pazienti
in terapia con TPO-RA **67**

Caratteristiche dei pazienti	Romiplostim n=10 (55,5) n (%)	Eltrombopag n=8 (44,4) n (%)	Totale n=18(100) n (%)
Sesso	8 F; 2 M	5 F; 5 M	11 F; 7 M
Età mediana	66 (53-77)	68 (32-72)	67 (32-80)
Peso (kg)	73 (58-90)	72 (48-98)	72,5 (48-98)
Fase iniziale	0	2 (11,1)	2 (11,1)
Fase persistente	2 (11,1)	0	2 (11,1)
Fase cronica	8 (44,4)	6 (33,3)	14 (77,8)
Terapia concomitante	5 (27,7)	6 (33,3)	11 (16,7)
N° linee precedenti (mediana)	3 (2-6)	3 (2-5)	3 (2-6)
Steroide	10 (55,5)	8 (44,4)	18 (100)
IgVena	8 (44,4)	8 (44,4)	16 (88,9)
Splenectomia	1 (5,5)	1 (5,5)	2 (11,1)
Rituximab	8 (44,4)	5 (27,7)	13 (72,2)
Danazolo	2 (11,1)	0	2 (11,1)
Azatioprina	2 (11,1)	2 (11,1)	4 (22,2)
Ciclosporina A	2 (11,1)	1 (5,5)	3 (16,7)
Ipertensione arteriosa	3 (16,7)	1 (5,5)	4 (22,2)
FA	2 (11,1)	0	2 (11,1)
IMA	0	2 (11,1)	2 (11,1)

Valori PLT in corso di trattamento 1° TPO-RA

PLT 1°TPO-RA($\times 10^9/L$)



Caratteristiche dei pazienti	Romiplostim n=10 n (%)	Eltrombopag n=8 n (%)	Totale n=18 n (%)
Dose iniziale	1	50	NA
Plt pre terapia ($\times 10^9/L$)	9,50 (2-33)	13,50 (4-77)	12 (2-77)
Dose sospensione	8 (4-10)	75 (50-75)	NA
Plt sospensione ($\times 10^9/L$)	7,5 (3-93)	78,5 (2-154)	16,5 (2-154)

1° aumento Plt (mediana)

R $\rightarrow$ 7 gg (7-21)

E $\rightarrow$ 12 gg (5-34)

Totale: 16,5 gg (5-34)

Tempo terapia (mediana):

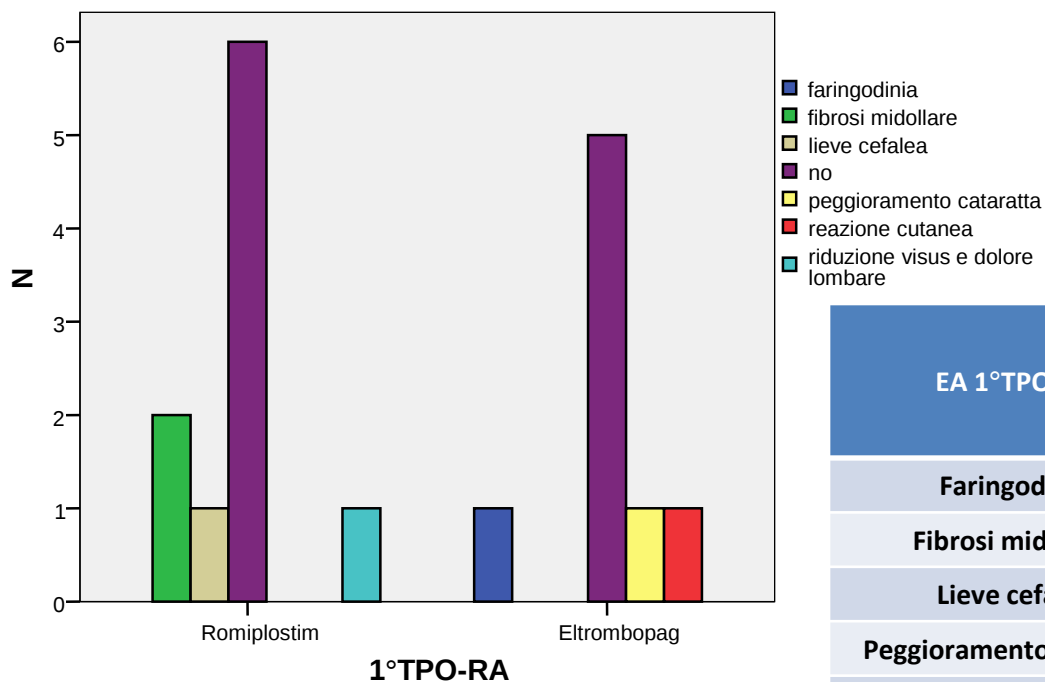
R $\rightarrow$ 16,5 mesi (3-70)

E $\rightarrow$ 2,5 mesi (1-12)

Totale: 4,5 mesi (1-70)

EFFETTI COLLATERALI IN CORSO DI TERAPIA 1° TPO-RA

EVENTI AVVERSI 1°TPO-RA



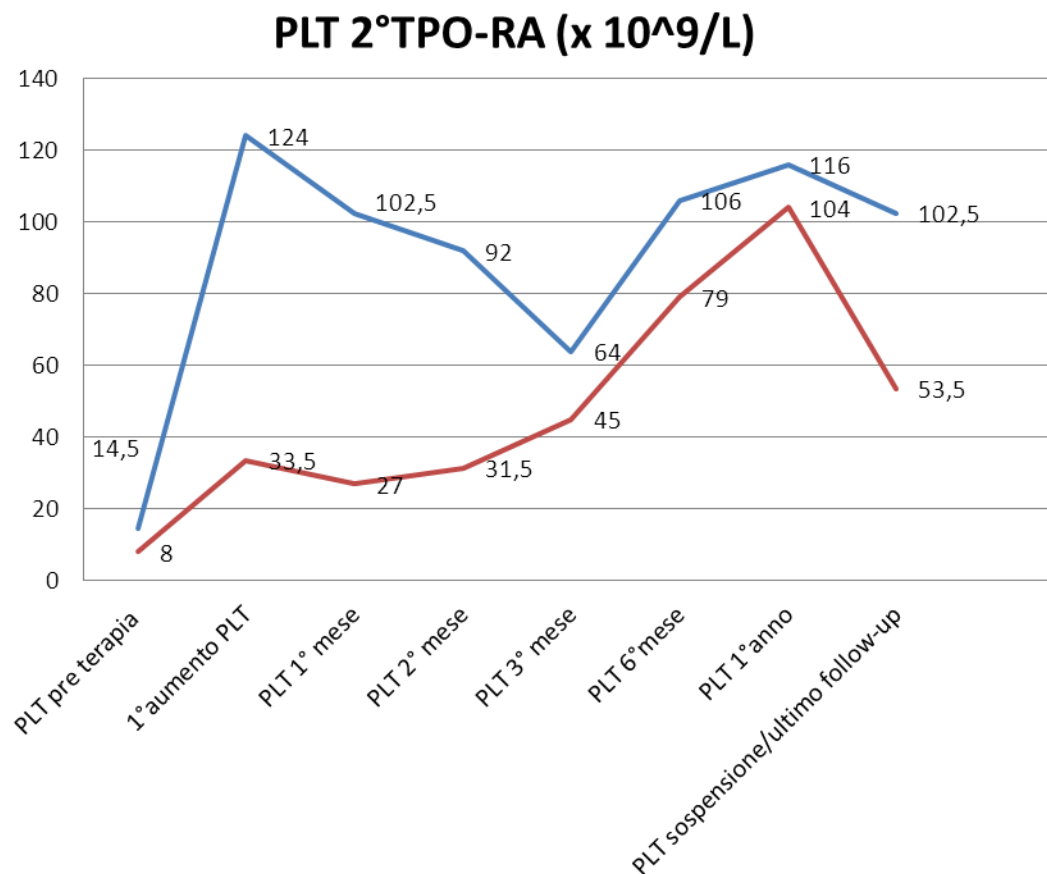
11/18 PZ SENZA
EFFETTI
COLLATERALI

EA 1°TPO-RA	Romiplostim n= 2(11,1) n (%)	Eltrombopag n= 3 n (%)	Totale n=5(27,7) (44%)
Faringodinia	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Fibrosi midollare	2 (11,1)	0	2 (11,1)
Lieve cefalea	1 (5,5)	0	1 (5,5)
Peggioramento cataratta	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Reazione cutanea	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Riduzione visus e dolore lombare	1 (5,5)	0	1 (5,5)

DATI 2° TPO-MIMETICO

Caratteristiche dei pazienti	Romiplostim n= 8 n (%)	Eltrombopag n= 10 n (%)	Totale n= 18 n (%)
Terapia concomitante	5 (27,7)	4 (22,2)	9 (50)
Effetti collaterali	0	3 (16,6)	3 (16,6)
Plt pre terapia ($\times 10^9/L$)	14,5 (5-67)	8 (1-41)	9,5 (1-67)
Dose iniziale	1 (1-2)	50 (25-50)	NA
1° aumento Plt ($\times 10^9/L$)	124 (27-500)	33,5 (7-93)	67 (7-500)
Dose 1° aumento	2 (1-4)	50 (25-75)	NA
Dose sospensione	5,5 (1-10)	50 (50-75)	NA
Plt ultimo follow-up/sospensione ($\times 10^9/L$)	102,5(1-152)	53(5-254)	72 (1-254)

Valori PLT in corso di trattamento 2° TPO-RA



1° aumento Plt (mediana)

R → $124 \times 10^9/L$ (27-500)

E → $33,5 \times 10^9/L$ (7-93)

Totale: $67 \times 10^9/L$ (7-500)

Tempo 1° aumento PLT

R → 13 gg (1-27)

E → 22,5 gg (13-89)

Totale: 21 gg (7-89)

Tempo terapia (mediana)

R → 12 mesi (1-34)

E → 3 mesi (1-38)

Totale: 5 mesi (1-38)

— ROMIPLOSTIM

— ELTROMBOPAG

Effetti collaterali 2° TPO-MIMETICO

EA 2°TPO-RA	Romiplostim n= 0 n (%)	Eltrombopg n= 3 (16,6) n (%)	Totale n=3 (16,6) (%)
Cefalea	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Intolleranza	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Stipsi,eritema, disturbi visivi	0	1 (5,5)	1 (5,5)

15 PZ SENZA
EFFETTI
COLLATERALI

Causa switch e risposta al 2° TPO-RA

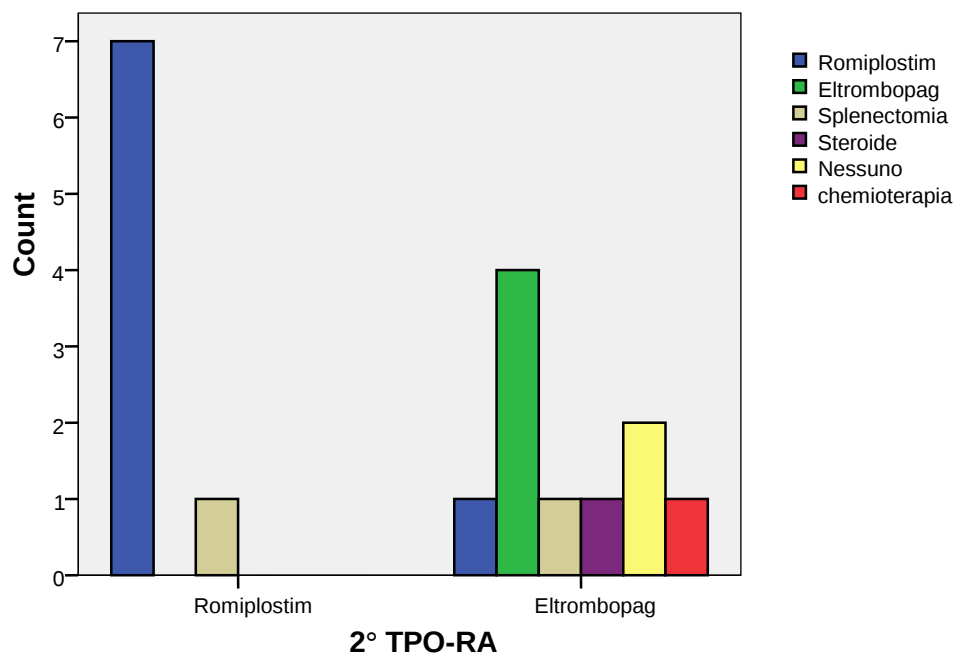
Romiplostim n°=10	Causa switch	Eltrombopag
	Mancata risposta 5	RC 2, R5, NR3
	Perdita di risposta 3	
	Effetti collaterale 2	
Eltrombopag n°= 8		Romiplostim
	Mancata risposta 4	RC3, R3, NR1
	Perdita di risposta1	
	Effetti collaterali 3	

CAUSE DI SOSPENSIONE DEL 2° TPO-RA

Motivo sospensione 2° TPO-RA	Romiplostim (2pz)	Eltrombopag (6pz)	Totale
Mancata risposta	1	3	4
Eventi avversi	0	1	1
Perdita di risposta	0	0	0
Mantenimento risposta	0	1	1
Bridge to splenectomy	0	1	1
Altro	1	0	1

ULTIMO FOLLOW-UP

ULTIMO FARMACO ASSUNTO



Ultimo farmaco assunto	Romiplostim n= 8 (44,4) n (%)	Eltrombopag n= 10 (55,5) n (%)	Totale n=18 (%)
Romiplostim	7 (38,8)	1 (5,5)	8 (44,4)
Eltrombopag	0	4 (22,2)	4 (22,2)
Splenectomia	1 (5,5)	1 (5,5)	2 (11,1)
Steroide	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Chemioterapia	0	1 (5,5)	1 (5,5)
Nessuno	0	2 (5,5)	2(11,1)

CONCLUSIONI

- Il motivo principale di switch è in tutte le casistiche il fallimento terapeutico

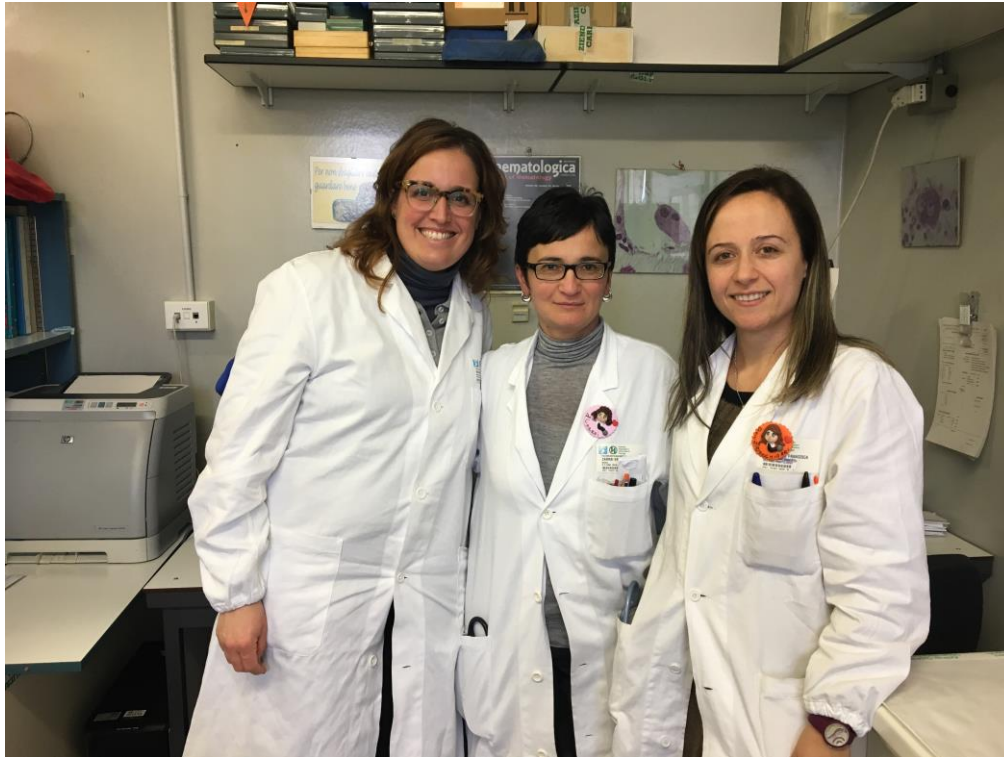
Totale 203
119/203(58%)

Cause switch	N° pazienti
<i>Khellaf</i>	46
Fallimento terapia	23
Fluttuazione n° PLT	11
Preferenza del paziente	8
effetti collaterali	4
<i>Gonzalez</i>	51
Fallimento terapia	25
Fluttuazione n° PLT	6
Preferenza del paziente	16
effetti collaterali	4
<i>Cantoni</i>	106
Fallimento terapia	71
Fluttuazione n° PLT	11
Preferenza del paziente	8
effetti collaterali	16

CONCLUSIONI

- Nella maggior parte dei casi al momento dello switch non viene raggiunta la dose massima del 1° TPO-RA
- Complessivamente la risposta al secondo TPO-RA è variabile dal 50-80% raggiungendo valori $> 80\%$ se si considerano le cause diverse dall'efficacia terapeutica
- Lo switch permette al clinico di avere una linea terapeutica ulteriore utilizzando comunque un TPO-RA

Ringraziamenti



SODc Ematologia
Dr.ssa Bacchiarri
Dr.ssa Biagiotti
Prof. Bosi

Gruppo Italiano