

*Sabati Ematologici
della Romagna 2016*

**L'IMPIEGO DEL TPO
MIMETICO NELLE
PIASTRINOPENIE NON
IMMUNI**

Un obiettivo da perseguire

Alessandro Lucchesi - Cesena, 28 Maggio 2016



**SERVIZIO SANITARIO REGIONALE
EMILIA-ROMAGNA**

Istituto Scientifico Romagnolo per lo Studio e la Cura dei Tumori

Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico

ISTITUTO
SCIENTIFICO
ROMAGNOLO
PER LO STUDIO E LA CURA
DEI TUMORI

Indicazioni cliniche per i TPO-ra

- ITP
- Epatopatie croniche HCV relate
- Aplasia midollare
- Chemioterapia
- Mielodisplasie
- Neoplasie solide (HCC)
- Neoplasie ematologiche con interessamento midollare (mieloma)
- Aplasie congenite

Cirrosi /epatopatie: fibrosi

- La fibrosi epatica è la conseguenza di insulti epatocellulari ripetuti
 - Infezioni virali
 - Alcool
 - Farmaci
 - Autoimmunità
 - Colestasi
 - Disordini metabolici
- Si ritiene che possa essere un processo reversibile nel quale le piastrine sembrano avere un ruolo importante

Piastrinopenia nella cirrosi

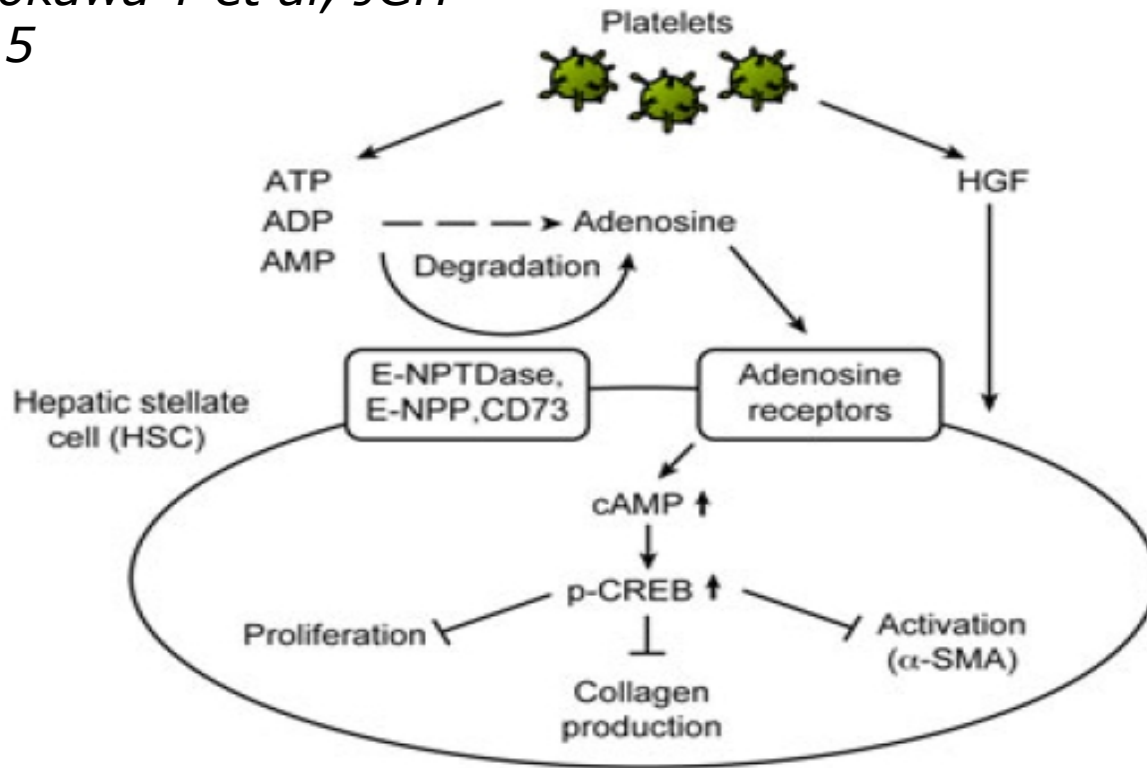
- Non è legata solo ad ipersplenismo, ma anche a:
 - Inadeguata produzione di TPO (soprattutto in corso di IFN)
 - Blocco maturativo midollare
 - Mielosoppressione iatrogena
 - Da determinante eziologico
- Anticorpi anti piastrine (colture in vitro cellule mononucleate/GpIIb-IIIa)
- E' un fenomeno strettamente connesso alla patogenesi dell'epatopatia!

Piastrine e controllo della malattia epatica

- Le piastrine potrebbero avere un ruolo fondamentale:
 - Nella prevenzione della fibrosi
 - Nella rigenerazione tissutale
 - Nella funzione degli epatociti (studi post splenectomia o trasfusione piastrinica)

Piastrine e fibrosi midollare

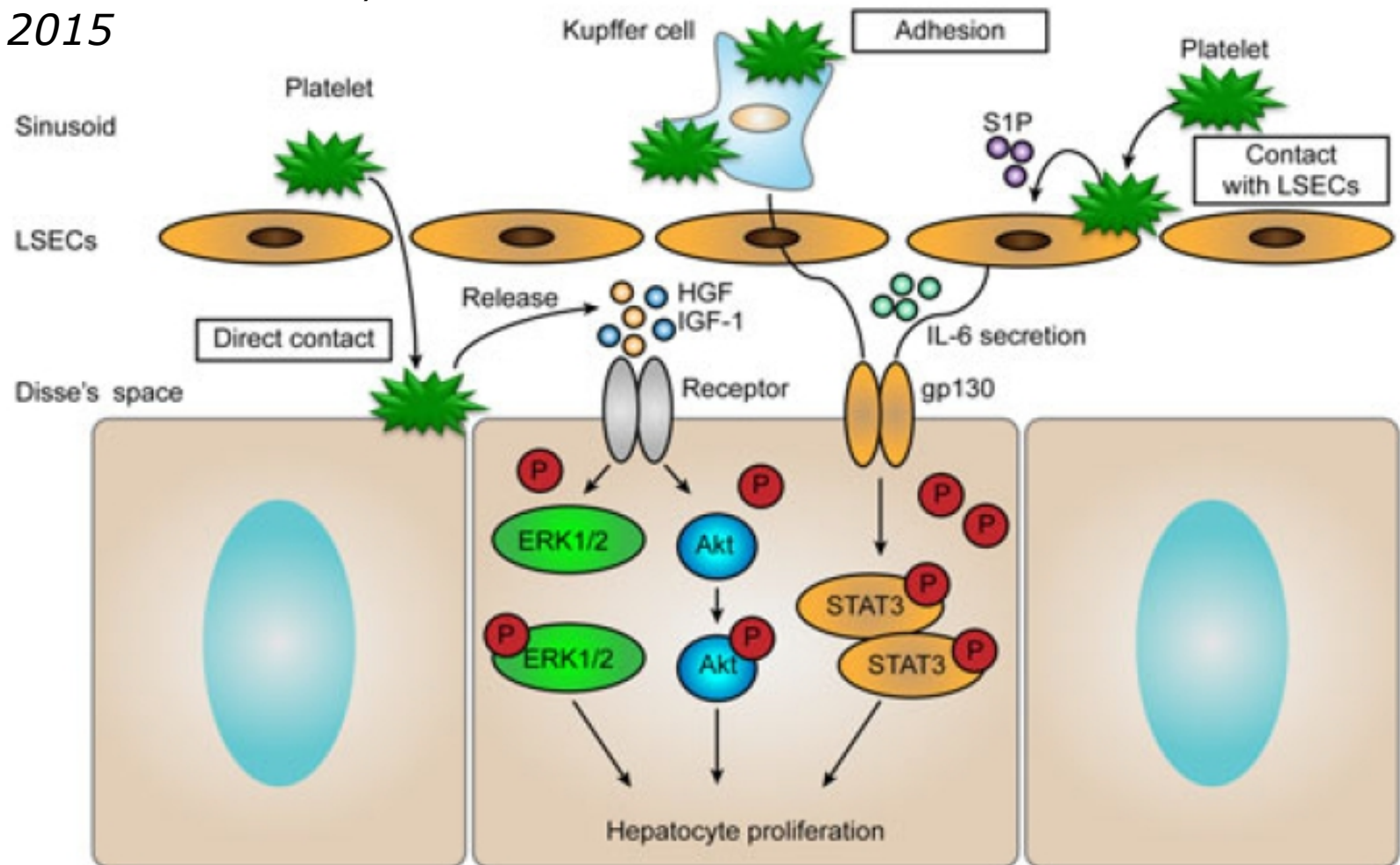
*Kurokawa T et al, JGH
2015*



- Sinergismo con funzioni dell'interferone, i cui problemi di somministrazione sono legati alla piastrinopenia

Piastrine e rigenerazione tissutale

Kurokawa T et al, JGH
2015



Razionale per l'impiego di TPO-ra nelle epatopatie virus relate

- Sinergismo con l'interferone
- Possibilità di impiegare PEG-IFN a lungo termine
- Accesso a manovre invasive

Studi su eltrombopag in epatopatia

- FASE II (McHutchinson, 2007)
 - 74 pazienti con cirrosi per epatopatia da HCV e Plt 20-70.000/mmc
 - Obiettivo: inizio terapia PEG-IFN+RBV
 - Eltrombopag 30, 50 o 75 mg/die
 - Osservato un incremento delle piastrine dose dipendente con possibilità di iniziare antivirale fino al 91% dei pz e di completare 12 settimane fino al 65% (il 65% di questi prendeva 75 mg/die)
 - Effetti avversi importanti: 7/74 (ascite, essudato retinico, miosite)

FASE III - ELEVATE

- 292 pz epatopatici con $\text{Plt} < 50.000/\text{mmc}$, candidati a manovra invasiva, randomizzati:
 - 75 mg/die Eltrombopag
 - Placebo
- Trasfusione piastrinica evitata nel 72% (braccio ELT) vs 19%
- No differenze in sanguinamento
- 6/145 trombosi (5/6 con conta $> 200.000/\text{mmc}$) → studio terminato

FASE III - ENABLE1&2

- 715 e 805 epatopatici HCV+ con $\text{Plt} < 75.000/\text{mmc}$; incremento conta piastrinica finalizzato a inizio e mantenimento di PEG-IFN+RBV
- “Induzione” con eltrombopag (tutti) fino alle soglie:
 - 90.000/mmc ENABLE1 (PEG-IFN2a)
 - 100.000/mmc ENABLE2 (PEG-IFN2b)
- Random in mantenimento:
 - Eltrombopag
 - Placebo

FASE III – ENABLE 1&2

- Soglia dopo induzione raggiunta nel 94-95% dei pazienti
- Sustained virological response raggiunta da più pazienti nel braccio ELT
- Safety:
 - Scompenso epatico 10% ELT e 5% placebo
 - Ev. tromboembolici 3% ELT e 1% placebo

Avatrombopag, TPO non-peptide mimetic

II [68]

130 pts, chronic liver disease, platelet count $10\text{--}58 \times 10^9/\text{L}$, before elective invasive procedures

Awaited: two phase III trials

Pts with chronic liver disease before elective invasive procedures

Awaited: phase II trial

Initiating therapy in HCV-induced cirrhosis

Romiplostim, TPO peptide mimetic

Single-arm open-label [69]

35 Egyptian pts with liver cirrhosis (CTP-C) and platelet count $\leq 50 \times 10^9/\text{L}$ before elective procedures

Awaited: phase II trial

Initiating therapy in HCV-induced cirrhosis

Anemia aplastica severa (SAA) – Linee Guida BJH 2016



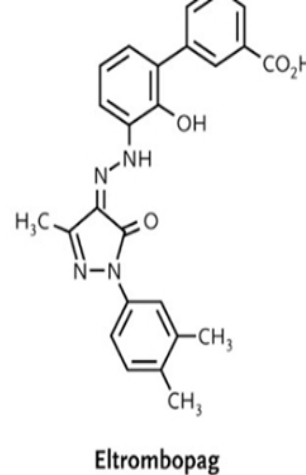
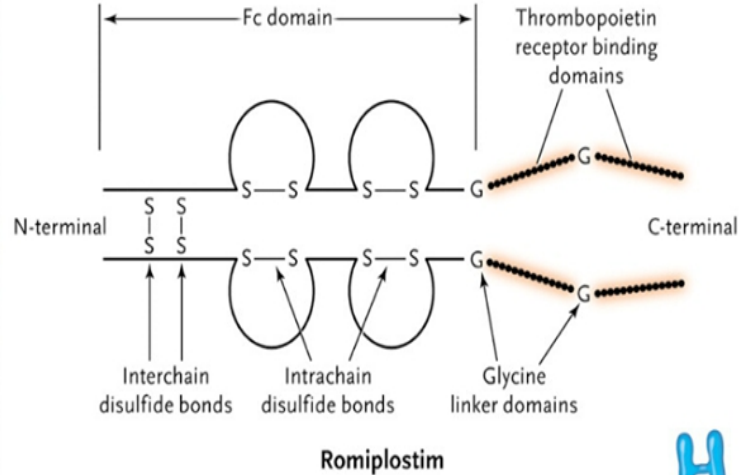
Guidelines for the diagnosis and management of adult aplastic anaemia

Sally B. Killick, Writing Group Chair¹ Nick Bown,² Jamie Cavenagh,³ Inderjeet Dokal,⁴ Theodora Foukaneli,⁵ Anita Hill,⁶ Peter Hillmen,⁶ Robin Ireland,⁷ Austin Kulasekararaj,⁷ Ghulam Mufti,⁷ John A. Snowden,⁸ Sujith Samarasinghe,⁹ Anna Wood, BCSH Task Force Member¹⁰ and Judith C. W. Marsh⁷ on behalf of the British Society for Standards in Haematology

- Eltrombopag is licensed by the European Medicines Agency (EMA) for severe AA refractory to IST or patients who are heavily pre-treated and unsuitable for HSCT. It should be used with meticulous long term monitoring for clonal evolution, or following a clinical research protocol. Grade 2B

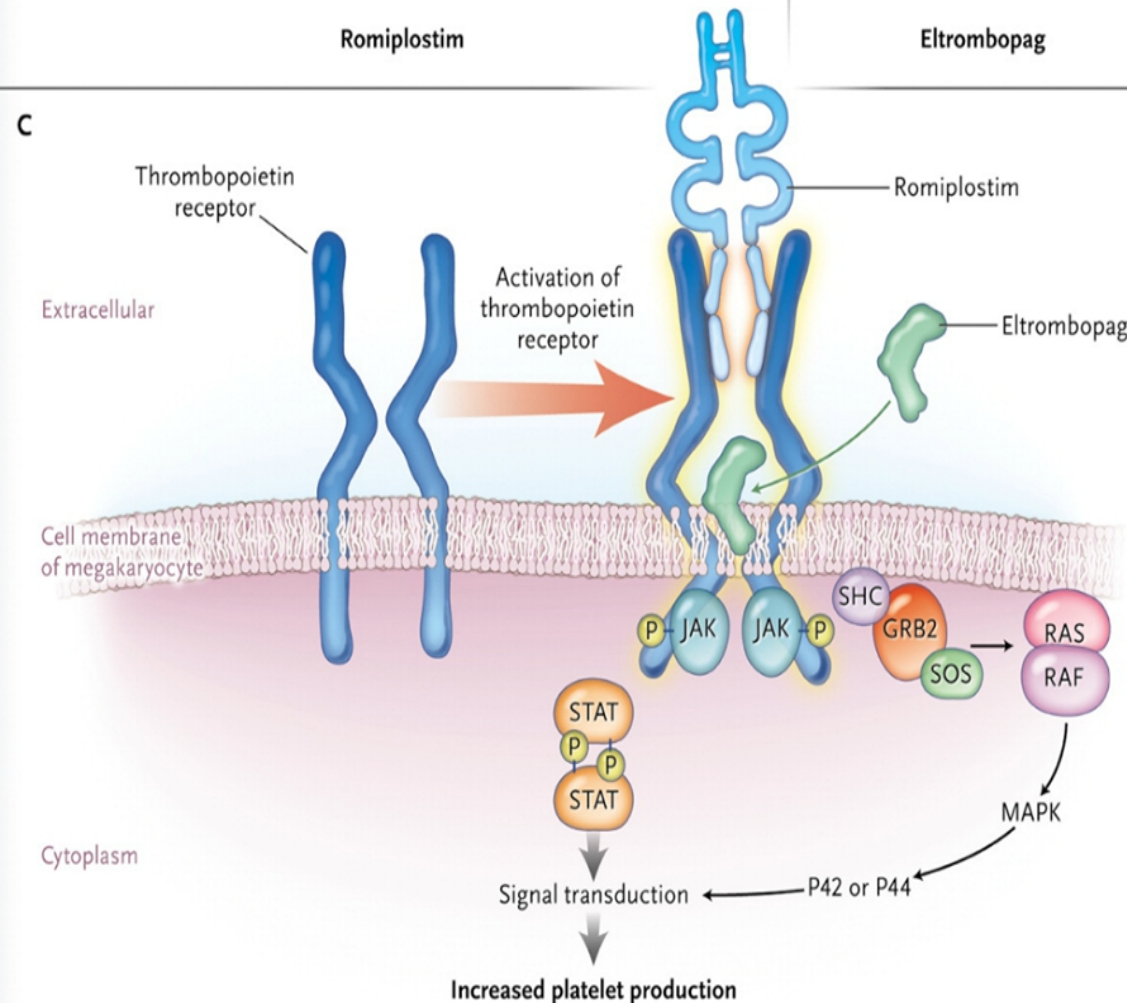
Razionale per l'impiego di TPO-ra nella SAA

- Alti valori circolanti di TPO endogena delle sindromi da insufficienza midollare
- Gli altri fattori di crescita (epoetina, G-CSF) hanno un ruolo storicamente marginale nella gestione della SAA
- TPO agisce sul megacariocito ma anche sulla cellula staminale emopoietica (interessante da studiare!)



Perché impiegare Eltrombopag

- Piccola molecola
 - Potenzialmente capace di entrare nella nicchia emopoietica meglio della stessa TPO
- Probabile effetto sinergico con TPO endogena sull'induzione della cascata di trasduzione del segnale



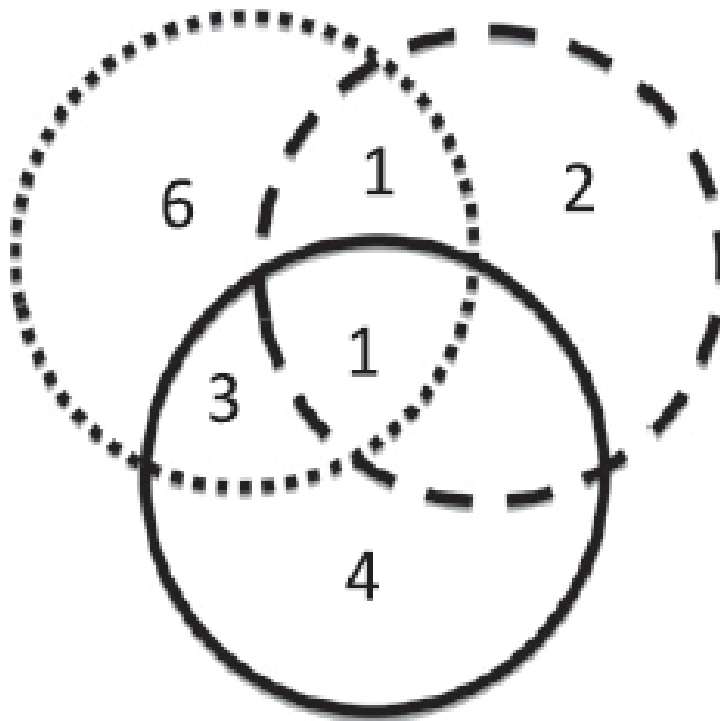
PIVOTAL STUDY Phase II

ELT112523 (Desmond, Blood 2014)

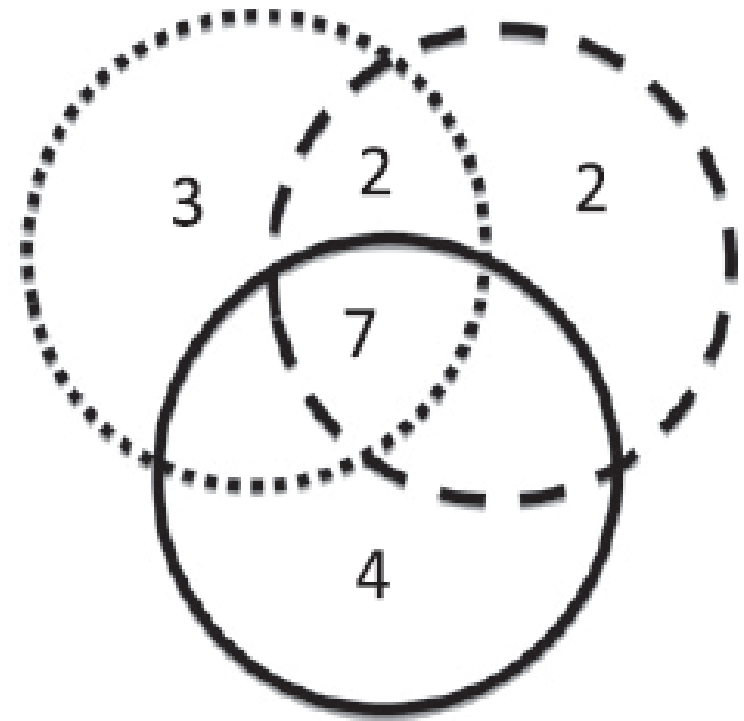
Pivotal Phase II Study (ELT112523) ^{1,2}	
Patient Population	Enrolled 43 patients aged 17 to 77 years who have had an insufficient response to at least one prior IST and who had a platelet count $\leq 30 \times 10^9/L$
Design	Open-label, single center, non-randomized, Phase II dose modification study of eltrombopag in patients with SAA and thrombocytopenia with baseline platelet count $\leq 30 \times 10^9/L$, following insufficient response to IST - Commenced at 50 mg orally once daily and increased every 2 weeks until 150 mg was reached (maximum) - Discontinued non-responders by week 16; extension period for responders
Primary Endpoints	Hematologic response after 12 weeks defined as meeting 1 or more of the following criteria: - Platelet count increases to $20 \times 10^9/L$ above baseline, or stable platelet counts with transfusion independence for a minimum of 8 weeks - Hemoglobin increase by >1.5 g/dL, or a reduction in ≥ 4 units of RBC transfusions for 8 consecutive weeks - ANC increase of 100% or an ANC increase $>0.5 \times 10^9/L$
Primary Results	40% (17/43) response rate in patients treated with eltrombopag 95% CI (%): 25, 56
Safety Profile	Most common AEs ($\geq 20\%$) - Nausea - Fatigue - Cough - Diarrhea - Headache

Riposte uni- e multilineari

16 Weeks-Primary Endpoint



Best Response at Follow-up



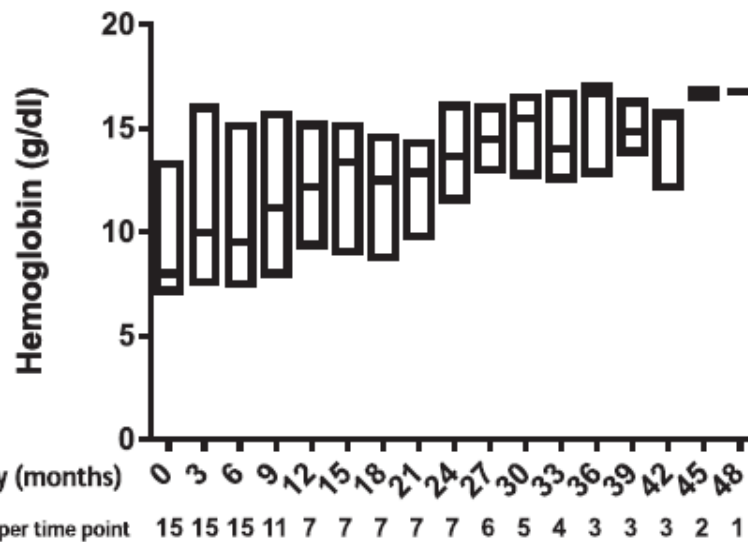
Platelets

Hemoglobin - - -

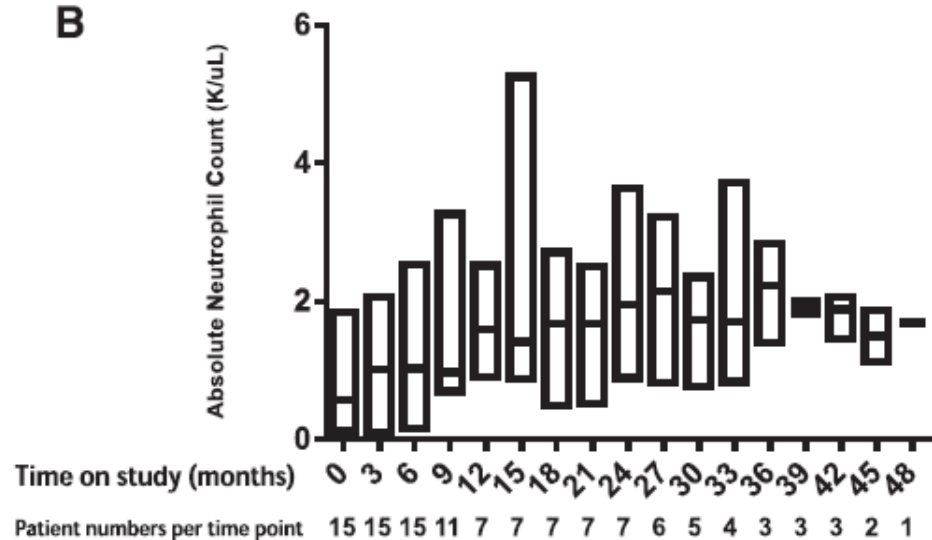
Neutrophils ———

Desmond R et al, Blood 2014

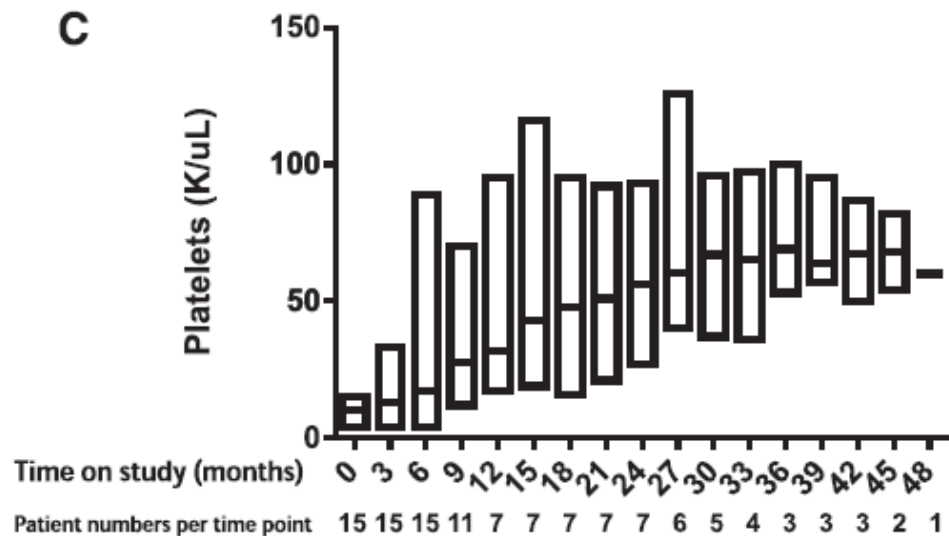
A



B

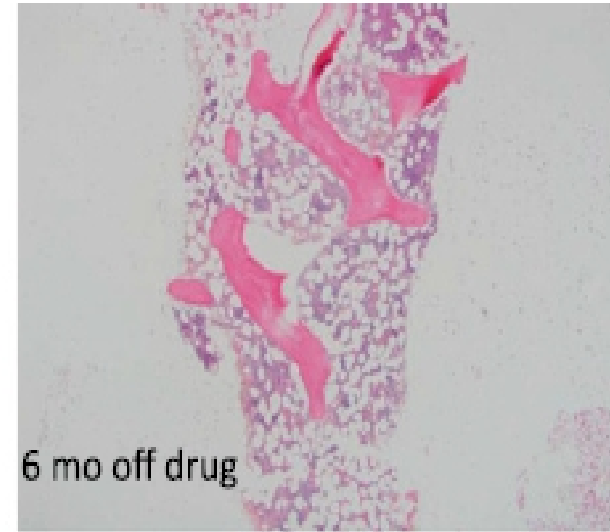
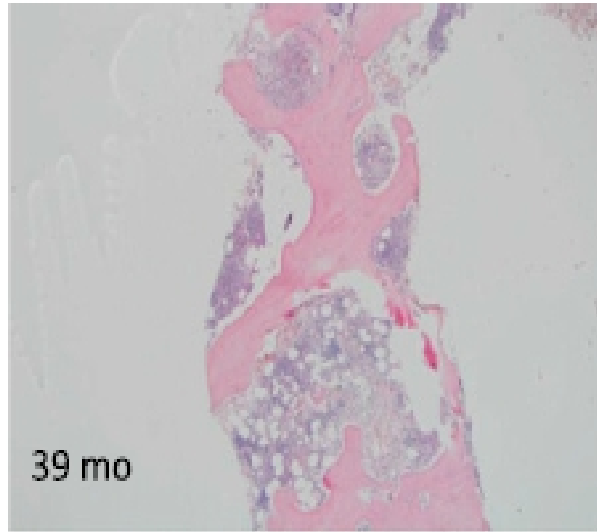
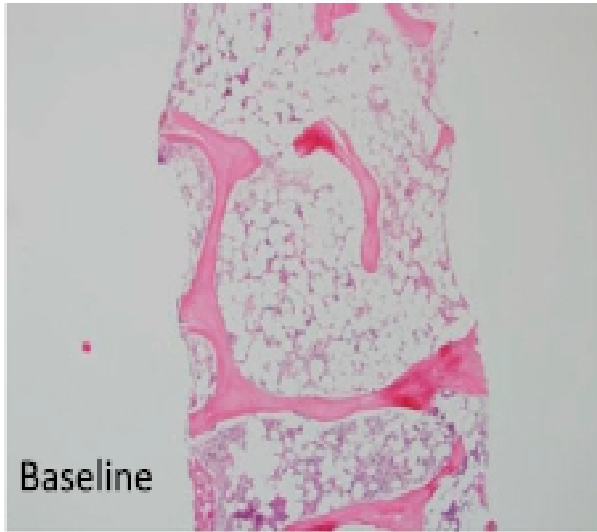


C

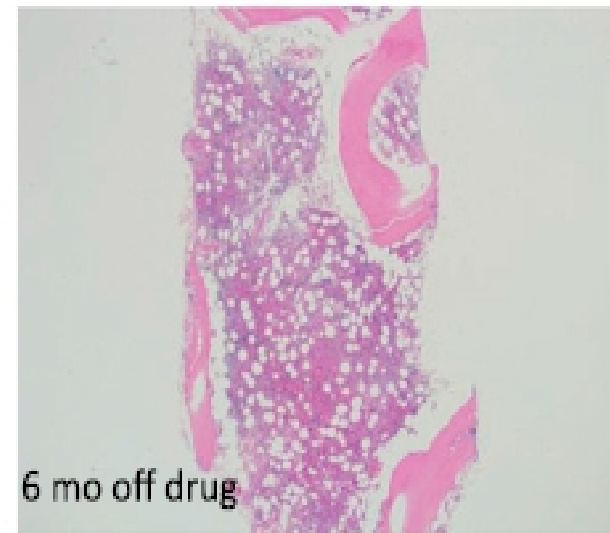
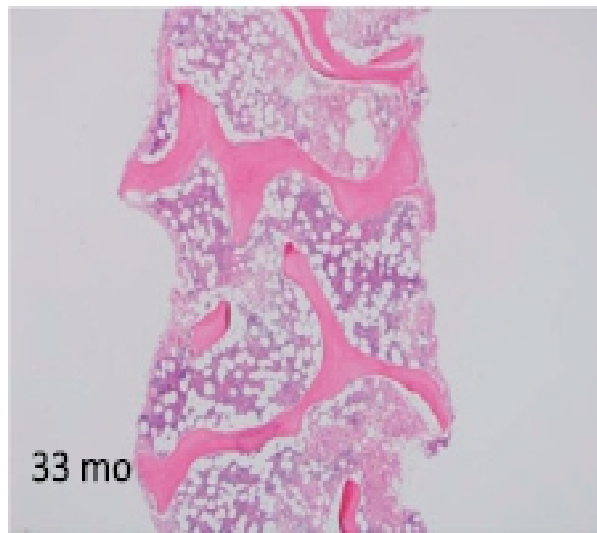
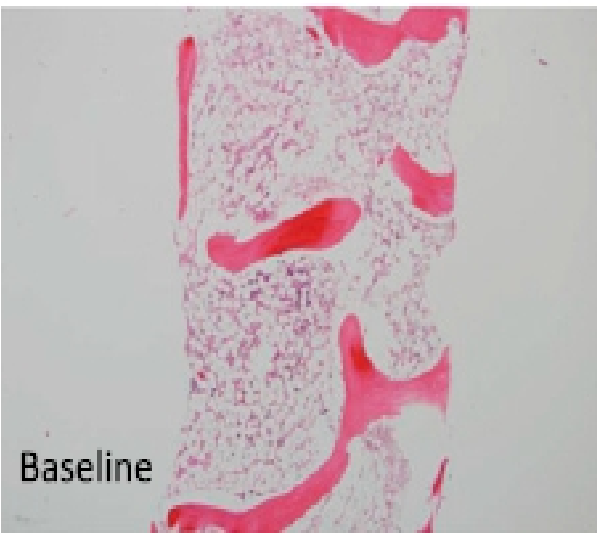


Desmond R et al, Blood 2014

Patient 1



Patient 2



Evoluzione clonale

- 8/43 alterazioni citogetiche aggiuntive, in particolare per il Chr7 (pazienti tuttavia tutti trapiantati con successo)
- Nessuno ha sviluppato LAM
- Due pazienti con alterazioni displastiche
- Linee guida BJH *"it should be used with meticulous long term monitoring for clonal evolution"*

Piastrinopenia nelle mielodisplasie

- Meccanismo in parte “oscuro” ma sicuramente connesso a:
 - Disordini della differenziazione MKC citochine-dipendenti (TGF- β)
 - Incremento dei fenomeni di morte programmata MKC (TGF- β , TNF- α)
 - Anomalie di trasduzione del segnale TPO-dipendente
 - Aumento della distruzione piastrinica (meccanismi immuni e non)
 - Mutazioni genetiche associate a piastrinopenia (RUNX1, TP53, NRAS)

Romiplostim nelle MDS

- 4 trial randomizzati di fase I/II con endpoints differenti (trasfusione Plt o sanguinamento), 2 con basso arruolamento
- Eseguita metanalisi (*Prica A et al., BJH 2014*) sui 4 studi: dimostrata un'efficacia per riduzione degli eventi emorragici e fabbisogno trasfusionale al dosaggio di 750 mcg/w
- Timori legati al transitorio incremento della blastosi midollare, ma la stessa metanalisi esclude una significatività statistica per rischio di progressione leucemica

Reference	Number of patients	Interventions	Outcomes
Kantarjian <i>et al.</i> ⁸²	40 patients with IPSS low- or intermediate-1 or intermediate-2 risk MDS	Patients were randomized 1:1:1 to romiplostim 500 or 750 µg or placebo subcutaneously weekly starting on day 1 of the azacitidine cycle for 4 cycles	The primary end point was the incidence of CSTE, defined as grade 3 or 4 thrombocytopenia. The incidence of CSTE was 62%, 71% and 85% and incidence of platelet transfusion was 46%, 36% and 69% in romiplostim 500 µg, romiplostim 750 µg and placebo, respectively, although not statistically significant. Two patients in the romiplostim group and one patient in the placebo group progressed to AML.
Wang <i>et al.</i> ⁸⁴	39 patients with IPSS low-risk MDS	Patients were randomized 1:1:1 to romiplostim 500 or 750 µg or placebo subcutaneously weekly for four 28-day lenalidomide cycles	CSTE was 67% in placebo group, 29% in romiplostim 500 µg group and 62% in romiplostim 750 µg group. The percentages of patients who received platelet transfusions were similar across treatment groups. Two patients in the romiplostim group had an increase in bone marrow blasts to >20% during treatment.
Greenberg <i>et al.</i> ⁸⁵	29 patients with IPSS low- or intermediate-risk MDS	Patients were randomized 1:1 to romiplostim 750 µg or placebo and decitabine	Bleeding events was lower in romiplostim group (27 versus 43% in placebo). Platelet transfusions was also lower in the romiplostim group (47 versus 57% in the placebo group). Progression to AML occurred in one patient per group.
Giagounidis <i>et al.</i> ⁸³	240 patients with IPSS low- or intermediate-1 risk MDS	Patients were randomized 2:1 to romiplostim 750 µg or placebo. Study consisted of a 26-week placebo-controlled treatment period, a 4-week interim washout, followed by a bone marrow biopsy, a 24-week extended treatment period another 4-week washout, again followed by a bone marrow biopsy, followed by an ongoing, 5-year survival long-term follow-up.	The primary end point was the number of CSBEs. CSBEs were reduced significantly in the romiplostim group for patients who had baseline platelet counts $\geq 20 \times 10^9/l$. For patients with baseline platelet count $< 20 \times 10^9/l$, the platelet transfusion rates were lower in the romiplostim group. Platelet response rate was higher in the romiplostim group (odds ratio, 15.6). The incidences of AML progression were similar in both groups (6% in romiplostim group versus 4.9% in placebo group).

Abbreviations: AML, acute myelogenous leukemia; CSBE, clinically significant bleeding event; CSTE, clinically significant thrombocytopenic event; MDS, myelodysplastic syndromes.

Eltrombopag nelle MDS

- Studi preclinici su colture cellulari e su campioni da pazienti mostrano che ELT non aumenta la capacità clonogenica (*Will B, Blood 2009*)
- Lo stesso gruppo di ricercatori ha evidenziato un effetto antiproliferativo sui blasti midollari grazie alla deplezione del Ferro intracellulare (*Roth M et al, Blood 2012*)
- Sembra possa avere un sinergismo con Lenalidomide (*Tamari R et al., Leuk Lymphoma 2014*) e che sia capace di ridurre velocemente i livelli di specie reattive dell'ossigeno (*Kalota A et al., PloS One 2015*)

Eltrombopag nelle MDS

- Quattro piccoli studi di fase I/II (di cui uno italiano) con dosaggi crescenti di ELT (fino a 300 mg/die), con ottimi risultati sulla trasfusione indipendenza
- Nonè stato segnalato alcun rischio di incremento della quota blastica
- Risultati apprezzabili anche sull'OS
- Safety: iperpiressia, nausea, fatigue, inappetenza, polmonite
- Ongoing clinical trials in combinazione con azacitidina e lenalidomide

Eltrombopag nelle MDS

- Quattro piccoli studi di fase I/II (di cui uno italiano) con dosaggi crescenti di ELT (fino a 300 mg/die), con ottimi risultati sulla trasfusione indipendenza
- Nonè stato segnalato alcun rischio di incremento della quota blastica
- Risultati apprezzabili anche sull'OS
- Safety: iperpiressia, nausea, fatigue, inappetenza, polmonite
- Ongoing clinical trials in combinazione con azacitidina e lenalidomide

TPO-ra nella piastrinopenia da chemioterapia: osservazioni

- Pochi studi o semplici case series, spesso in contesti patologici ristretti e in monoterapia
- Principali difficoltà:
 - La stimolazione post-chemioterapia potrebbe essere tardiva rispetto alla conta nadir
 - L'efficacia tende a ridursi all'aumentare dei cicli
 - Si può verificare una piastrinosi estrema
 - Il timing corretto di impiego non è chiaro, si pensa che possa essere più utile una stimolazione pre-chemioterapia in molti casi

Romiplostim in chemioterapia

- Registrati su ClinicalTrials alcuni studi di fase II in diversi contesti patologici, anche nel mieloma
- *Parameswaran R et al, Support Care Cancer 2014*: case series di 20 pz a bassi dosaggi settimanali; 16/20 mostravano un recupero della conta a 2 settimane (100.000/mm³ e non ritardi di somministrazione della chemioterapia); 3/20 DVT

Eltrombopag in chemioterapia

- Due fase I conclusi (solo uno pubblicato), una case series con bassi dosaggi (abstract EHA 2016)
- *Winer S et al., Cancer Medicine 2015:* pazienti in trattamento con gemcitabina in 4 coorti a diversi dosaggi; riscontrata efficacia con 100 mg/die nei 5 giorni prima e nel giorno successivo alla chemioterapia; proposto studio di fase II

Eltrombopag ed HCC

- Dimostrato effetto antiproliferativo invitro con arresto del ciclo cellulare in G1 in colture di epatocarcinoma
- Dimostrati un meccanismo d'azione dipendente da ferrochelazione intracellulare e conseguente down-regolazione di CiclinaD1, ed un effetto sinergico con Sorafenib

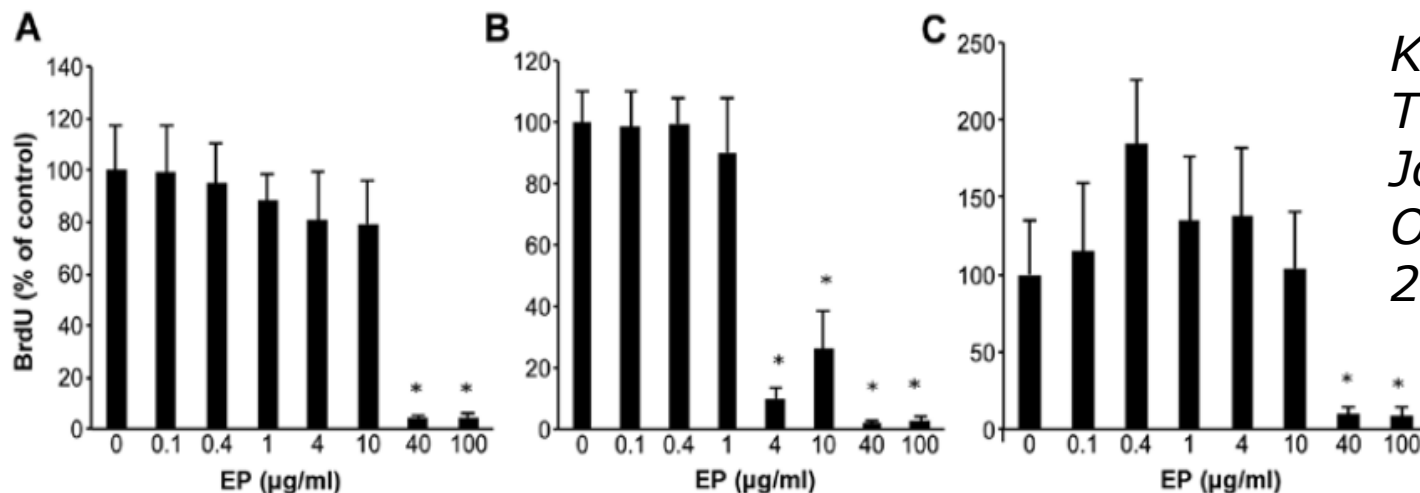


Figure 1. Effect of eltrombopag (EP) on human HCC cell lines. Cell lines were treated with 0-100 $\mu\text{g/ml}$ EP. The inhibited cell proliferation rates are shown for (A) Huh7, (B) HepG2 and (C) Hep3B, respectively. * $P < 0.05$ compared to 0 $\mu\text{g/ml}$ EP. The values indicate ratio compared to 0 $\mu\text{g/ml}$ EP as 100% control.

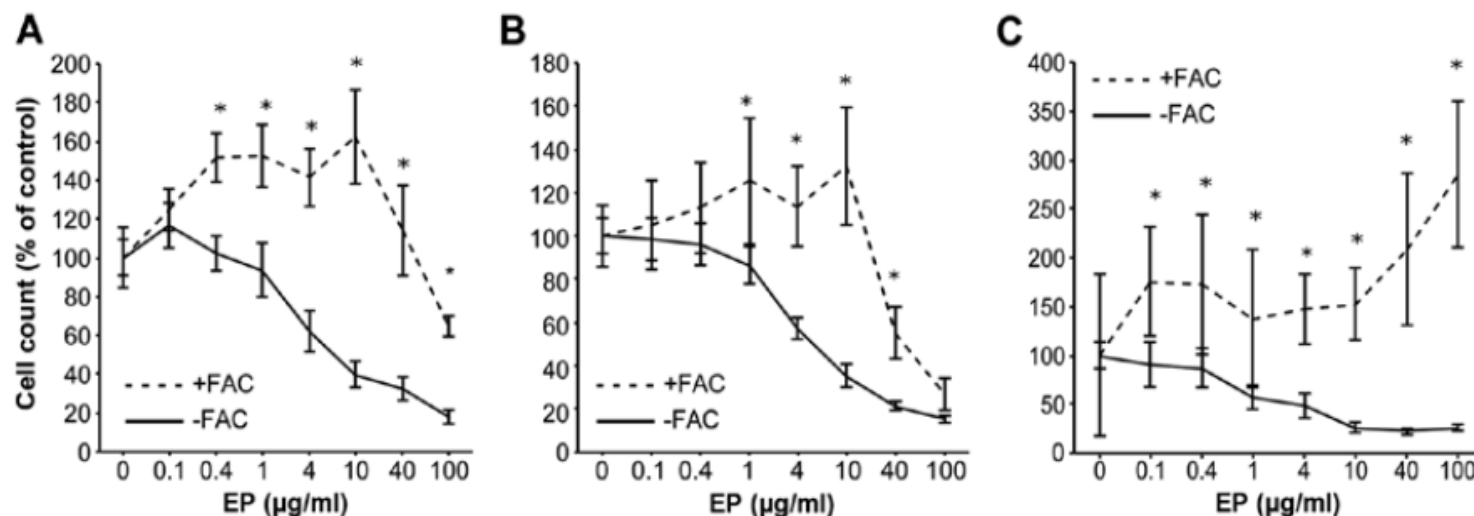
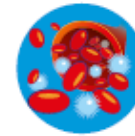


Figure 2. Preloading cells with iron resulted in a rescue from the antiproliferative effects of eltrombopag. Huh7 cells were untreated or treated with 0.1-100 $\mu\text{g/ml}$ of EP 72 h preloaded or not with 500 $\mu\text{g/ml}$ of ferric ammonium citrate (FAC) for 24 h. Cell viability was measured with a CCK-8 assay performed at 72 h. Comparison with the data without iron preloading. (A) Huh7, (B) HepG2 and (C) Hep3B. * $P < 0.05$ compared to each dose EP not preloaded of FAC. The values indicate a ratio compared to 0 $\mu\text{g/ml}$ EP as 100% control.



RESEARCH

Open Access

The non-peptide thrombopoietin receptor agonist eltrombopag stimulates megakaryopoiesis in bone marrow cells from patients with relapsed multiple myeloma

Jee-Yeong Jeong^{1,2,3*}, Michelle S Levine¹, Nirmalee Abayasekara¹, Nancy Berliner¹, Jacob Laubach⁴
and Gary J Vanasse^{1,5}

→ Provata la capacità di eltrombopag di stimolare la megacariocitopoiesi senza effetti sul clone mielomatoso

TPO-ra nelle aplasie congenite

- Non ci sono studi a dimostrazione dell'efficacia
- Reports che provano una efficacia limitata solo qualora ci sia una megacariocitopoiesi residua
- Sembrano essere inefficaci nella discheratosi congenita o nell'anemia di Diamond-Blackfan

Conclusioni

- La TPO e la sua pathway svolgono funzioni complesse nei diversi contesti patologici caratterizzati da piastrinopenia
- L'incremento della conta piastrinica sembra avere risvolti sulla storia naturale di determinate malattie
- I TPO mimetici hanno "virtù nascoste"
- E' necessario l'impegno in studi multicentrici in condizioni di indubbia utilità (chemioterapia, neoplasie solide ed ematologiche)