

**Dr.ssa Simona Elba**  
**Dr.ssa Claudia Venturino**

**Ospedale S. Paolo**  
**SS Ematologia**  
**Savona**

**TITOLO RELAZIONE:**  
**ITP i nuovi farmaci e il loro**  
**posizionamento**



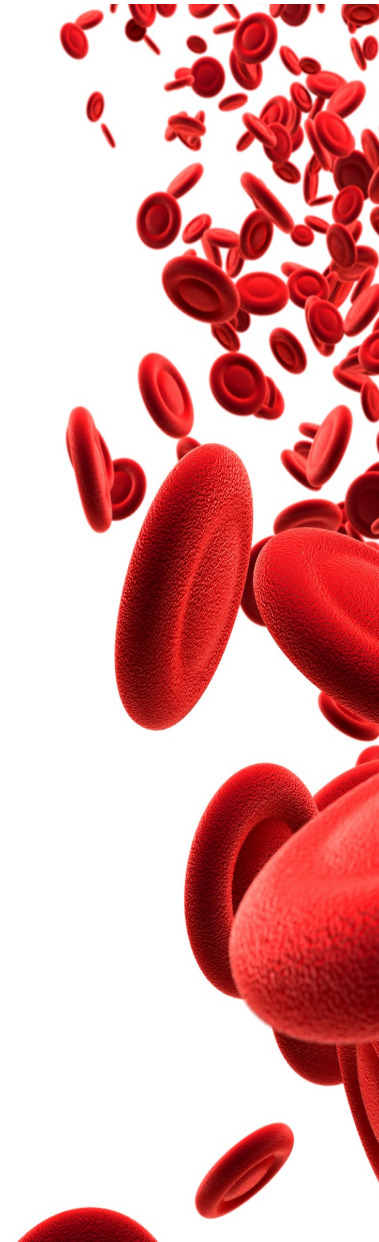
# Caso clinico

Uomo di 60 anni

APR: tonsillectomia in età pediatrica, null'altro da segnalare, nessuna terapia farmacologica

Gennaio 2022: effettua RSO per screening di neoplasia del colon, RSO risulta positivo.

Effettua esami in previsione di colonscopia: riscontro di PLT 20.000/mcl. Il valore, ricontrollato viene confermato. Nessuna manifestazione emorragica.





## GENNAIO 2022:

- SI RICOVERA PRESSO NS DH PER ACCERTAMENTI E CURE IN VEROSIMILE PIASTRINOPENIA AUTOIMMUNE.
- EFFETTUA ESAME CITOFLUORIMETRICO SU SANGUE PERIFERICO (NEGATIVO PER POPOLAZIONI LINFOIDI ATIPICHE)
- INIZIA TERAPIA CON STEROIDE ED IMMUNOGLOBULINE CON RAPIDA RISPOSTA.

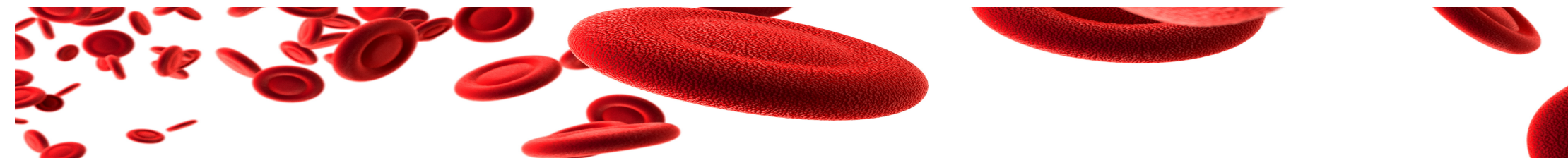
→ PURTROPPO NEI 3 MESI SUCCESSIVI AD OGNI TENTATIVO DI RIDURRE LO STEROIDE SOTTO 50 MG/DIE, SI ASSISTEVA A RAPIDI CROLLI DELLA CONTA PIASTRINICA

# Steroids Management

- In caso di risposta, il predniso(lo)ne deve essere ridotto, con l'obiettivo di interromperlo entro 6 settimane (massimo 8), anche se la conta piastrinica diminuisce durante il tapering.
- Se entro 2 settimane non si ottiene risposta alla dose iniziale, il predniso(lo)ne deve essere ridotto rapidamente durante 1 settimana e interrotto.
- Dovrebbero essere evitati cicli più lunghi di steroidi, gli effetti collaterali dei corticosteroidi superano i loro benefici nel lungo termine

Blood Adv (2019) 3 (22): 3780-3817





## **MAGGIO 2022:**

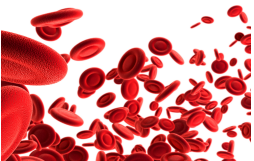
ESEGUITA MIELOBIOPSIA RISULTATA NELLA NORMA, QUINDI SI INTRAPRENDEVA TERAPIA CON ELTROMBOPAG.

→ IL TRATTAMENTO E' STATO CARATTERIZZATO DA RAPIDA RISPOSTA, MA DA VARI EPISODI DI RECIDIVA DI SEVERA PIASTRINOPENIA ( A GIUGNO, A SETTEMBRE E NOVEMBRE) IN OCCASIONE DI EPISODI INFETTIVI.



# TPO-RA

- Indicati per il trattamento dei pazienti adulti con ITP che sono refrattari a un altro trattamento (es. corticosteroidi)
- Incrementano le piastrine nel 70-80% dei pazienti (>90% a breve termine)
- La risposta si osserva dopo 1-2 settimane di terapia
- Risposta mantenuta nel tempo nel 40-50% dei pazienti
- Efficaci con o senza splenectomia e a tutte le età
- Non c'è cross reattività
- Riducono gli eventi emorragici e la necessità di trattamenti in emergenza
- Migliorano la qualità di vita nella ITP cronica (circa il 50% può sospendere CS)
- Potenziali rischi: rebound della piastrinopenia dopo sospensione, eventi tromboembolici (non confermato dai trials), fibrosi midollare (2-11% in genere lieve, asintomatica e reversibile)



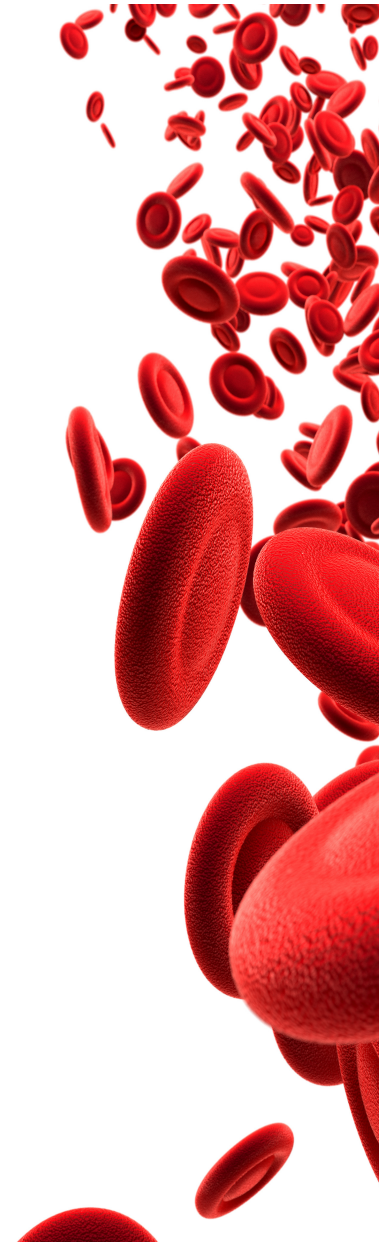


|  | <b>Eltrombopag</b>  | <b>Romiplostim</b>   |
|--|---|--|
| <b>Tipo di molecola</b>                  | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Piccola molecola sintetica</li> <li>■ Agonista orale non-peptidico del TPO - R<sup>1,2</sup></li> </ul>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Agonista peptidico del TPO-R, via sottocutanea<sup>1</sup>.</li> <li>■ Possibile comparsa di anticorpi anti RMPL</li> </ul>                         |
| <b>Sito di legame (MoA)</b>              | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Si lega ad un dominio transmembrana del TPOR diverso dal sito di legame della TPO<sup>1-3</sup></li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Si lega al dominio extracellulare come la TPO endogena<sup>5</sup></li> </ul>   |
| <b>Competizione con la TPO endogena?</b> | No <sup>1-3</sup>   | Si <sup>5</sup>  |
| <b>Trasduzione del segnale</b>           | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Differente meccanismo di trasduzione del segnale rispetto alla TPO<sup>2,6</sup></li> </ul>                | <ul style="list-style-type: none"> <li>■ Stimola una via di segnalazione simile a quella della TPO,<sup>1</sup> che è in grado di innescare l'attivazione piastrinica<sup>7</sup></li> </ul> |

1. Evangelista M, et al. Curr Drug Discov Technol 2007; 4: 162-73;
2. Stasi R, et al. Drugs 2008; 68(7): 901-12;
3. Erickson-Miller CL, et al. Exp Hematol 2005; 33(1): 85-93;
4. Bussel JB, et al. N Engl J Med 2007; 357(22): 2237-475;
5. Broudy V, Lin N. Cytokine 2004; 25(2): 52-60;
6. Erhardt JA, et al. Exp Hematol 2009 Jul 23 [Epub ahead of print];
7. Kuter DJ. Annu Rev Med. 2009;60:193-206.

## La scelta del TPO-mimetico

| <b>Eltrombopag</b>   | <b>Romiplostim</b>   |
|--|--|
| Somministrazione orale   | Somministrazione subcutanea  |
| Dose iniziale 50 mg/die ( poi tra 25-75 mg/die )   | Necessità di titolare il dosaggio ( 1-10 mcg/kg sc /sett )   |
| Assumere almeno a 4 ore di distanza dai cibi contenenti cationi polivalenti, prodotti caseari, antiacidi | Nessuna interazione con il cibo  |
| Leggera nausea e vomito, cataratta, alterazioni cutanee  | Lievi artralgie, vertigini, insonnia, mialgia, dolore alle estremità, dolore addominale, dispepsia, anticorpi anti TRA |
| Anormalità epatobiliari<br>Interazione con statine   | Nessuna anormalità epatobiliare  |







# Uso ottimale del TPO-RA in 2° linea

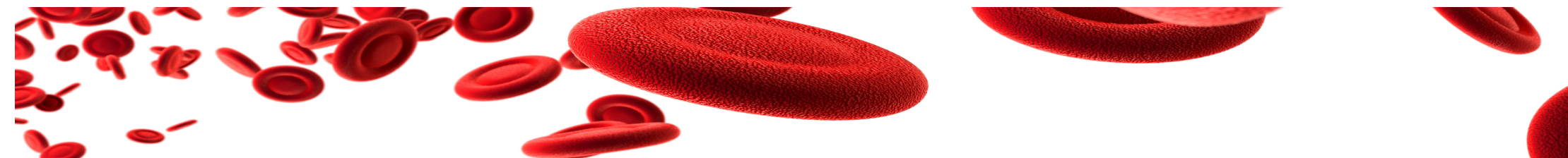
- Minima dose efficace a mantenere una adeguata conta piastrinica e prevenire i sanguinamenti. Se plt superiori a 50.000/mcL per lungo periodo, iniziare tapering
- Pazienti che non tollerano o non rispondono a un TPO-RA possono fare lo **switch**. La maggior parte dei pazienti rispondono: ***Romiplostim ed Eltrombopag si legano a differenti siti del recettore per la TPO***: lo switch si è dimostrato efficace nel 50-80% dei pazienti
- Evitare interruzioni e/o eccessivi aggiustamenti della dose: possono causare fluttuazioni piastriniche (più comuni nello splenectomizzato )
- Elevata efficacia, buona tollerabilità, bassa tossicità. Adatti per terapia a lungo termine nella PTI cronica
- **(10-30% dei pazienti possono mantenere una risposta a lungo termine dopo sospensione della terapia)**

# Tapering and discontinuation of thromboietin receptor agonists in ITP: Italian Recommendation

(Zaja et al., Blood, Nov 2019)

- Il tapering può essere fatto quando ci sono i seguenti criteri:
- Conta piastrinica stabile/ risposta stabile (50.000- 100.000 plts)
- Risposta mantenuta per almeno sei mesi in assenza di terapia e in assenza di eventi emorragici





**MAGGIO 2023:**

TERAPIA CON ELTROMBOPAG SOSPESA PER  
MANCATO CONTROLLO DELLA MALATTIA.

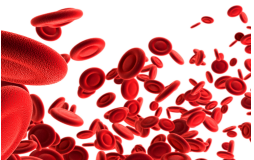
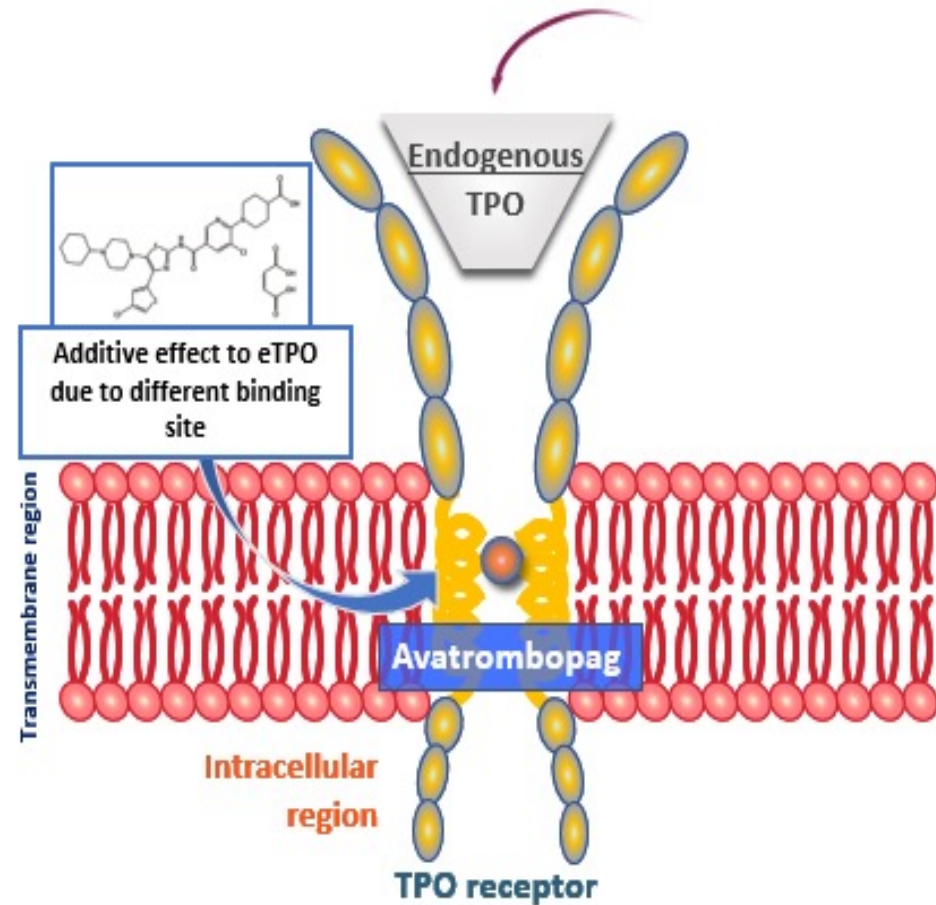
SEMPRE A MAGGIO 2023:

→ INIZIA AVATROMBOPAG

# Avatrombopag

## Avatrombopag

- stimola la formazione di colonie megacariocitarie legandosi al sito transmembranario del recettore TPO
- ha una eliminazione fecale (88%) e una bassissima escrezione renale (6%)





# Avatrombopag: indicazioni



Avatrombopag is a TPO-RA that is indicated in EU for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins)

Avatrombopag is also indicated for thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo a procedure in both US and EU<sup>2,b</sup>

## Dosing protocol

**20 mg**

Usual starting dose is 20 mg once daily, then can range from 20 mg once weekly to 40 mg daily



## The dose is adjusted based on the patient's platelet count



- Do not exceed 40 mg
- Maintain platelet count  $\geq 50 \times 10^9/L$

▼ This medicinal product is subject to additional monitoring

<sup>a</sup>EU ITP indication is targeted for November 2020 <sup>b</sup>For CLD, dose Doptelet based on platelet count prior to procedure, orally for 5 days beginning 10–13 days before procedure. Dose is 60 mg for PC  $< 40 \times 10^9/L$  QD, the dose is 40 mg QD for a PC  $40\text{--}50 \times 10^9/L$  CLD, chronic liver disease; PC, platelet count; TPO-RA, thrombopoietin receptor agonist; QD, once daily.

1. Doptelet [US prescribing information] 2019. 2. Doptelet SmPC 2019

# Posologia e modo di somministrazione

Avatrombopag **deve essere assunto alla stessa ora del giorno** (ad es. al mattino o la sera) **con il cibo**, anche quando si assume la dose meno frequentemente di una volta al giorno

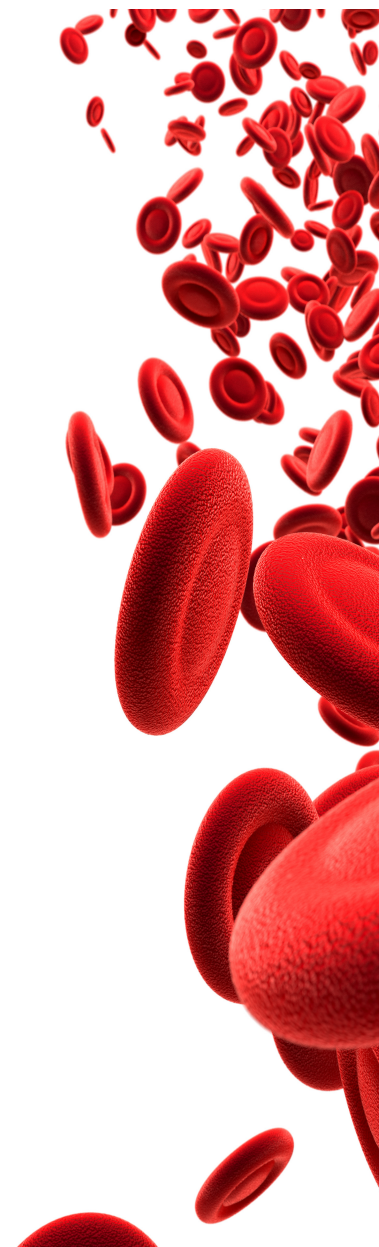
**Usare la dose più bassa** necessaria per raggiungere e mantenere una conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  come necessario per ridurre il rischio di sanguinamento.

## Regime posologico iniziale

**La dose iniziale raccomandata è 20 mg** (1 compressa) una volta al giorno con il cibo.

## Monitoraggio e aggiustamento della dose

- Dopo l'inizio della terapia, **valutare le conte piastriniche almeno settimanalmente** fino a raggiungere una conta piastrinica stabile  $\geq 50 \times 10^9 /L$  e  $\leq 150 \times 10^9 /L$ .
- Gli aggiustamenti della dose si basano sulla risposta delle conte piastriniche. Non superare una dose giornaliera di 40 mg (2 compresse)







# AVATROMBOPAG

- Somministrazione: per OS (non c'è restrizione con il cibo, non chela cationi polivalenti)
- Rischio tromboembolico sovrapponibile agli altri TPO mimetici (circa del 7%)
- Possibilità di risposta dopo switch con altro TPO mimetico (con recupero della risposta di circa il 70%, dovuta alla diversa farmacodinamica)

## **DURANTE IL 2023:**

SEMPRE ALTERAZIONI DELLA CONTA CON  
OSCILLAZIONI IMPORTANTI RESPONSIVE SOLO ALLO  
STEROIDE.





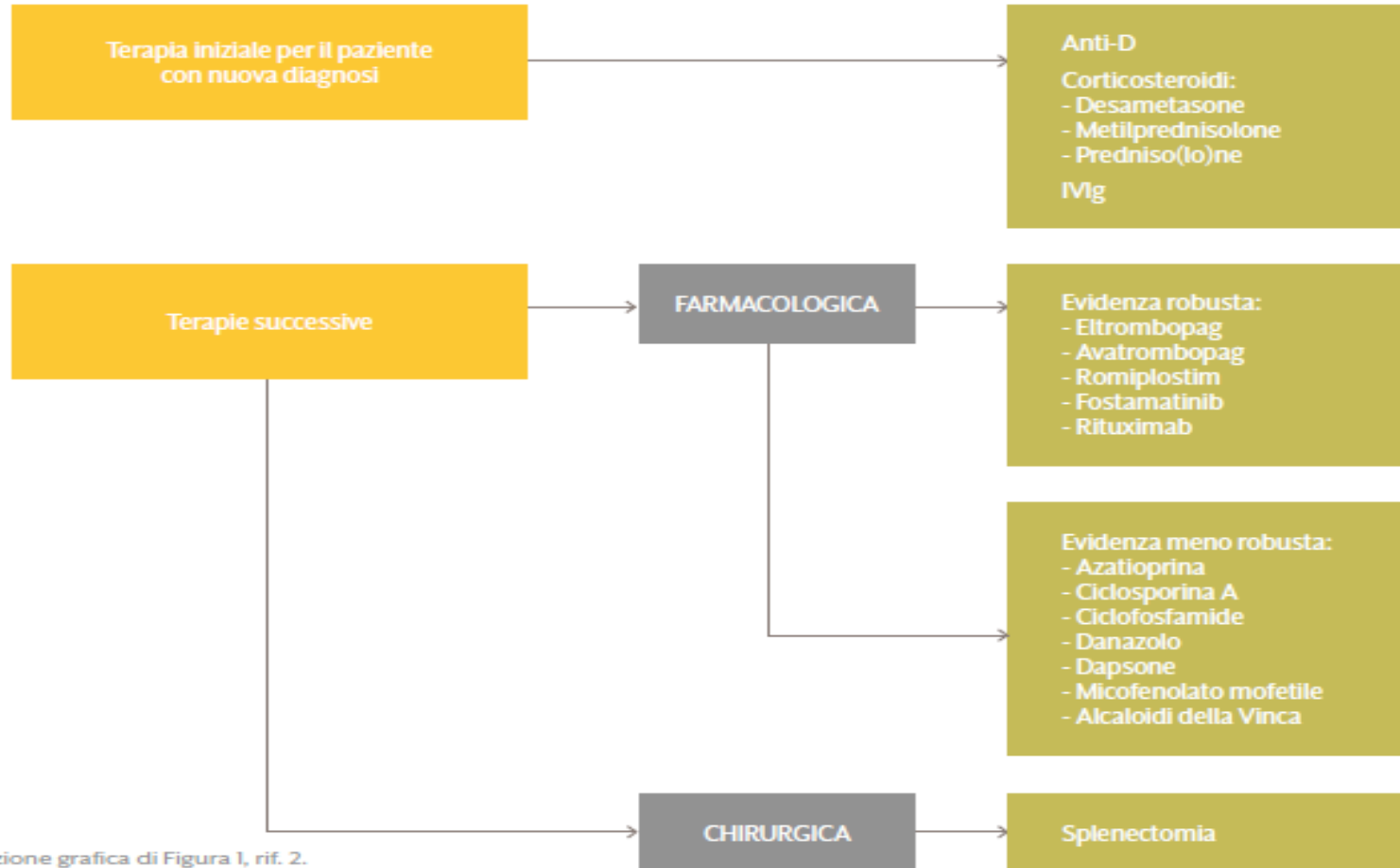
## **GENNAIO 2024:**

→ TORNA IN DH PER PROSEGUIRE TERAPIA.

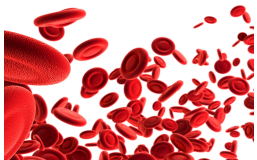
NEI PRIMI 2 MESI DEL 2024 EVIDENZA DI PERDITA DI RISPOSTA ANCHE AL DOPTLET CON COMPARSA DI GRAVE PIASTRINOPENIA SCARSAMENTE RESPONSIVA ANCHE ALLE IMMUNOGLOBULINE, PER CUI SI È AVVIATO IL PAZIENTE A SPLENECTOMIA (PREVIE VACCINAZIONI D'OBBLIGO)

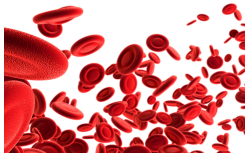
26/02/2024: SPLENECTOMIA PREVIA TERAPIA CON IG E STEROIDE

# Terapia ITP:



Elaborazione grafica di Figura 1, rif. 2.





## Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out

[Shruti Chaturvedi](#), [Donald M Arnold](#), [Keith R McCrae](#)

Blood. 2018 Jan 2;131(11):1172–1182. doi: [10.1182/blood-2017-09-742353](https://doi.org/10.1182/blood-2017-09-742353)

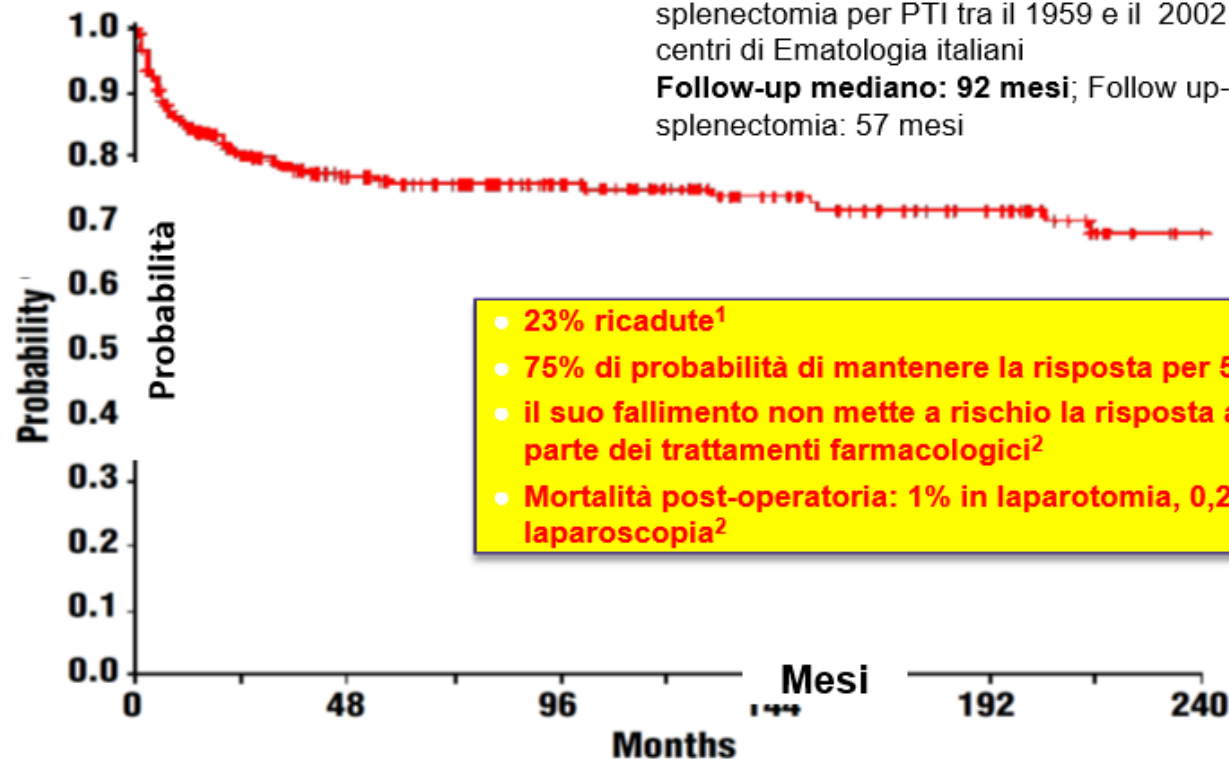
### [Abstract]

Splenectomy is an effective therapy for steroid-refractory or dependent immune thrombocytopenia (ITP). With the advent of medical alternatives such as rituximab and thrombopoietin receptor antagonists, the use of splenectomy has declined and is generally reserved for patients that fail multiple medical therapies. Splenectomy removes the primary site of platelet clearance and autoantibody production and offers the highest rate of durable response (50% to 70%) compared with other ITP therapies. However, there are no reliable predictors of splenectomy response, and long-term risks of infection and cardiovascular complications must be considered. Because the long-term efficacy of different second-line medical therapies for ITP have not been directly compared, treatment decisions must be made without supportive evidence. Splenectomy continues to be a reasonable treatment option for many patients, including those with an active lifestyle who desire freedom from medication and monitoring, and patients with fulminant ITP that does not respond well to medical therapy. We try to avoid splenectomy within the first 12 months after ITP diagnosis for most patients to allow for spontaneous or therapy-induced remissions, particularly in older patients who have increased surgical morbidity and lower rates of response, and in young children. Treatment decisions must be individualized based on patients' comorbidities, lifestyles, and preferences. Future research should focus on comparing long-term outcomes of patients treated with different second-line therapies and on developing personalized medicine approaches to identify subsets of patients most likely to respond to splenectomy or other therapeutic approaches.

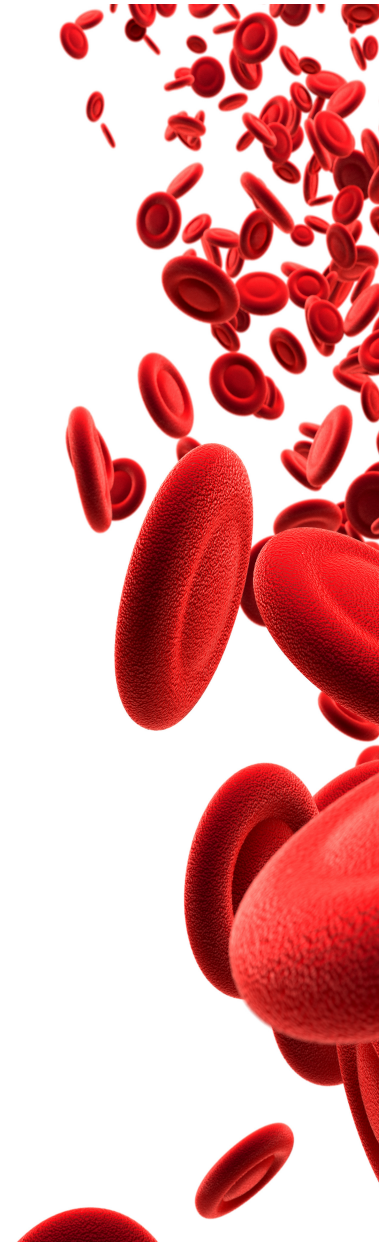
# Sopravvivenza libera da piastrinopenia dopo splenectomia in 402 pazienti con PTI<sup>1</sup>

## Sopravvivenza libera da piastrinopenia dopo splenectomia<sup>1</sup>

**402 pazienti** (137 maschi, 265 femmine) sottoposti a splenectomia per PTI tra il 1959 e il 2002 in 22 differenti centri di Ematologia italiani  
**Follow-up mediano: 92 mesi**; Follow up-mediano dopo splenectomia: 57 mesi



1. Vianelli N et al. *Haematologica* 2005; 90: 72-77    2. Ghanima W et al. *Blood* 2012; 120 (5): 960-969







**4 MARZO 2024:**

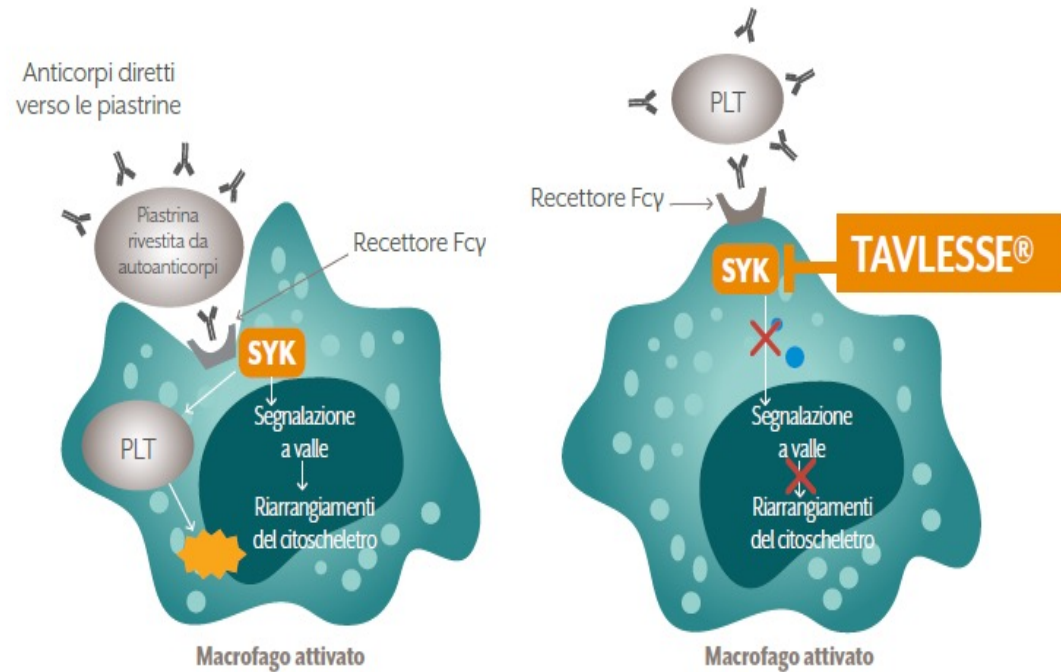
TORNA IN DH PER STRETTO MONITORAGGIO POST INTERVENTO, DIMESSO DALLA CHIRURGIA CON PREDNISONE 25 MG/DIE CHE INIZIA A SCALARE.

AL 15° GIORNO POST INTERVENTO PLT 490.000/MCL. HA PROSEGUITO TAPERING FINO ALL'ATTUALE DOSAGGIO DI 2,5 MG/DIE MANTENENDO VALORI DI PLT TRA 50.000/MCL-150.000/MCL

# Quali opzioni terapeutiche successive?

## FOSTAMATINIB

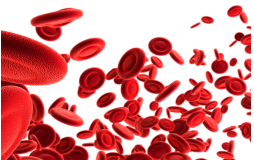
attraverso il suo metabolita R406, inibisce SYK (tirosinchinasi splenica) impedendo la fagocitosi delle piastrine rivestite da autoanticorpi



# Chi andrebbe candidato a fostamatinib?

1 o più di  
queste  
caratteristiche

- Necessità di trattamento di terza linea (preferibilmente dopo TPO-RA) o di seconda linea in presenza di elevato rischio trombotico o altre controindicazioni al TPO-RA.
- Controindicazione alla splenectomia.
- Conta instabile in corso di trattamento con TPO-RA.
- Paziente in cui va evitata l'immunosoppressione.
- Refrattarietà a precedenti linee, anche con lunga storia di malattia.





# FOSTAMATINIB

- Tempo mediano della risposta: circa 15 gg
- Somministrazione: per OS
- Posologia:
  - Dose iniziale raccomandata: 100 mg due volte al giorno;
  - una volta iniziato il trattamento, la dose può essere aumentata a 150 mg due volte al giorno dopo 4 settimane in base alla conta piastrinica e alla tollerabilità. Non deve essere superata la dose giornaliera di 300 mg
- Durata della risposta > 80% anche nei pazienti che hanno ricevuto più di tre linee di terapia
- Eventi avversi:
  - Disturbi gastrointestinali
  - Ipertensione
  - Rischio emorragico (che si riduce utilizzando precocemente il Fostamatinib)
- Rischio tromboembolico <1%



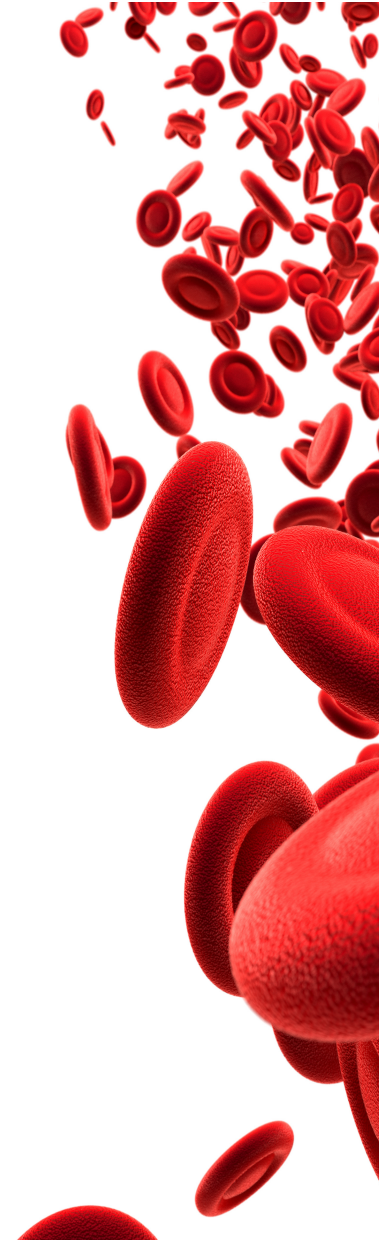
**FOSTAMATINIB**



G protein-coupled signaling pathways. Therefore, suppression of SYK signaling with fostamatinib may reduce occurrence of TEEs by blocking multiple pathways contributing to NETosis, cytokine release, and platelet aggregation without substantially affecting platelet function.

## Take home message per la pratica clinica

1. Conta piastrinica:  
ansia del medico o del paziente?
1. Splenectomia:  
ha ancora un ruolo nel 2024?





**GRAZIE PER L'ATTENZIONE!**

