

Come e quando sospendo la terapia

Cristina Santoro

Azienda Ospedaliero Universitaria Policlinico Umberto I

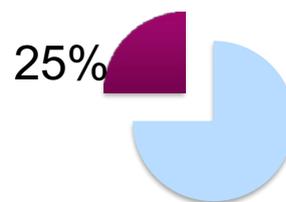
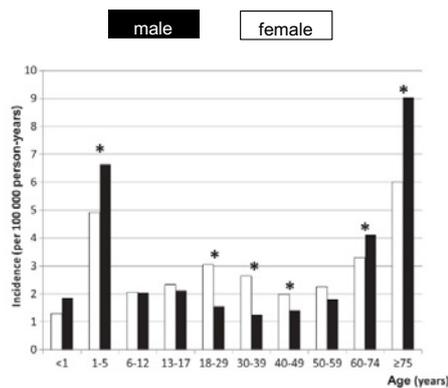
Roma

Evoluzione in ITP cronica

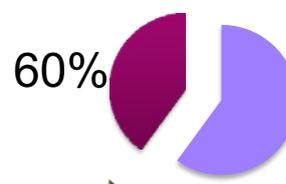
Incidence
2.8/100000



Incidence
2.9/100000



Prevalence
8/100000



Prevalence
12/100000

Diagnosis

Chronic phase

TIME

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

Fattori predittivi di evoluzione cronica della ITP

Correlati al paziente

- Genere femminile
- Età più anziana alla diagnosi
- Non recente storia di infezione
- Inizio graduale della malattia
- Episodi emorragici frequenti

Correlati alle piastrine

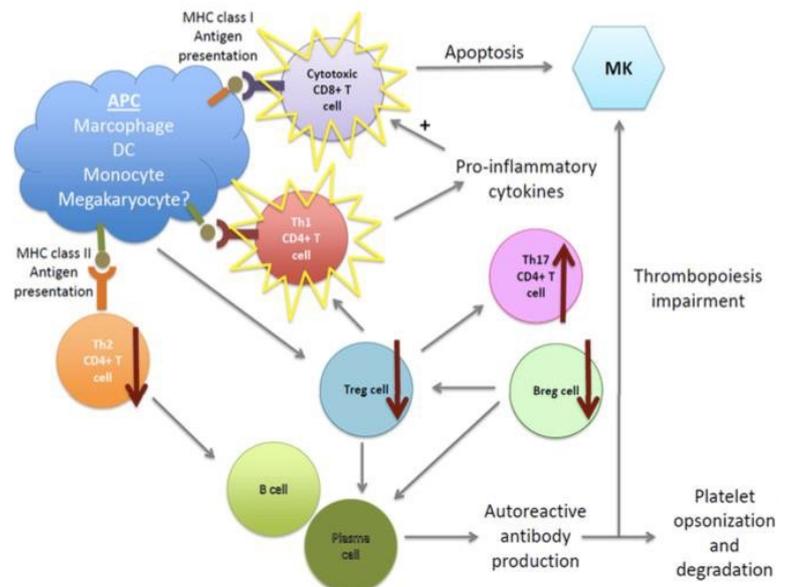
- Elevata conta piastrinica al baseline
- Perdita di acido sialico dalla superficie piastrinica
- Presenza di anticorpi anti piastrine
- Presenza di ANA, anti-TPO, anti-TG

Jaime-Perez JC et al Blood Rev2021

Correlati al midollo osseo

Bone marrow related

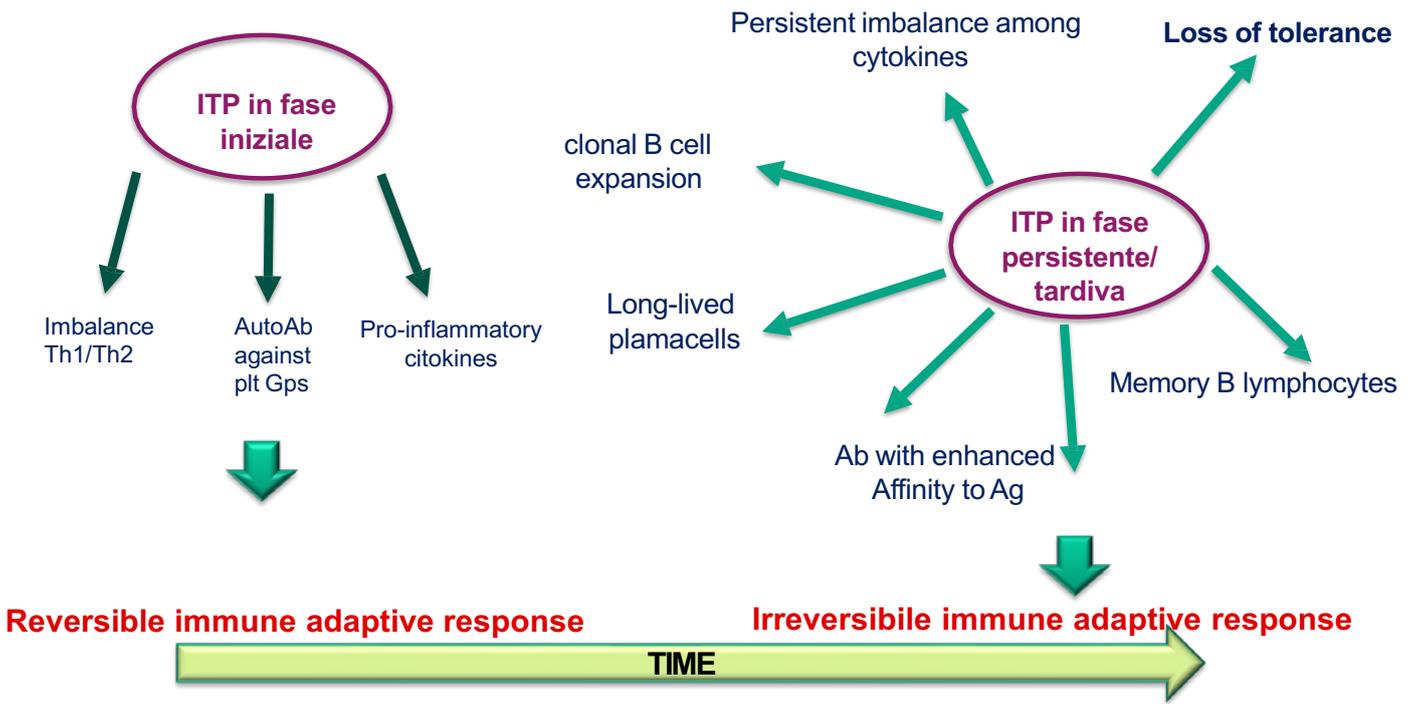
- Increased expression of antiapoptotic markers (Bcl-xl)
- Increased levels of Th17 and decreased levels of Tregs
- Hypocellularity, megakaryocytopenia, dyserythropoiesis, T-cell infiltrate
- Defective and decreased mesenchymal stem cells
- Reduced concentrations of SDF-1 and CXCR4; gene variations in SDF-1
- Reduced cellular elements of vascular niche



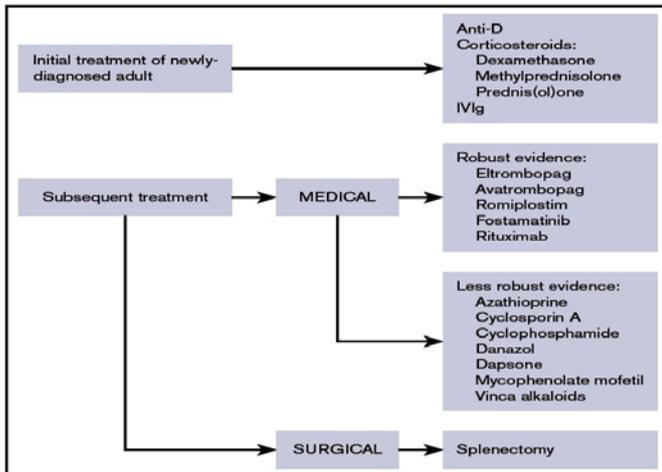
NOVITÀ IN COAGULAZIONE
 attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

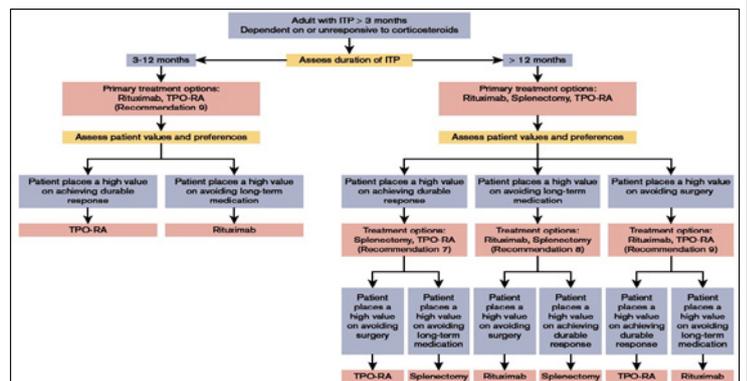
Cosa cambia?



Terapia di seconda linea nella ITP



Provan et al, Blood Adv 2019



Neunert et al, Blood Adv 2019

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

ITP IN ADULTS: First line therapy

Good Practice

- The panel agreed that best practice is to ensure adequate follow-up for potential corticosteroid side effects.
- This includes close monitoring for hypertension, hyperglycemia, sleep and mood disturbances, gastric irritation or ulcer formation, glaucoma, and osteoporosis.
- Given the neurotoxicity and impact of corticosteroids on mental health, the panel also encouraged assessment of HRQoL (depression, fatigue, mental status etc.) while patients are receiving corticosteroids.



Neunert C et al, Blood Advances 2019

ITP IN ADULTS: First line therapy

Duration and Type of Corticosteroids

- *Should a short course (≤ 6 weeks) or a prolonged course (including treatment and taper) of prednisone be used for adults with newly diagnosed ITP?*
- **Recommendation 3.** In adults with newly diagnosed ITP, the ASH guideline panel **recommends against a prolonged course** (>6 weeks) of prednisone
- Strong recommendation based on very low certainty in the evidence

Neunert C et al, Blood Advances 2019

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Linee Guida SIE maggio 2021

QUESITO 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi è preferibile una durata della terapia corticosteroidica breve (<8 settimane incluso tapering) o prolungata (>8 settimane incluso tapering)?

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti adulti con ITP di nuova diagnosi il panel *raccomanda* una durata breve (<8 settimane incluso il tapering) di terapia corticosteroidica piuttosto che una durata prolungata (>8 settimane incluso il tapering) (raccomandazione forte basata su certezza dell'evidenza molto bassa).

Quando ci dobbiamo muovere da una prima ad una seconda linea di terapia?

- **Real Life:** dopo il fallimento dei corticosteroidi
- **Linee Guida:** Alla fine della fase di nuova diagnosi al 3° mese
- **Indicazioni regolatorie (sui TPO-RA):**

Romiplostim → “Nplate è indicato per il trattamento della trombocitopenia immune primaria (ITP) in pazienti adulti che sono refrattari ad altri trattamenti (ad es. corticosteroidi, immunoglobuline)”.

Eltrombopag → “Revolade è indicato in pazienti di età superiore ad 1 anno per il trattamento della trombocitopenia immune primaria (ITP) della durata di almeno 6 mesi dalla diagnosi e che sono refrattari ad altri trattamenti (ad esempio corticosteroidi, immunoglobuline)”.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

TPO-RA: main characteristics

	TPO-RAs
Early response rate	70–80%
Sustained response rate	70–80% on treatment
Remission rate	30–40%
Financial burden	High
Positive clinical aspects	Well tolerated with high response rates Multiple therapeutic options Avoidance of surgery
Potential major or important adverse events	Headaches Hepatotoxicity (eltrombopag only) Venous thromboembolism (theoretical risk) Bone marrow fibrosis (low risk, reversible)
Quality-of-life issues	Chronic dietary restrictions (eltrombopag) Weekly injections (romiplostim)

Ghanima e t al. Haematologica 2019
Pst > 50x10⁹/L → **RR 40-60%**

Buona efficacia e tollerabilità anche nell'anziano
Efficacia anche dopo splenectomia
Possibile associazione con altri farmaci
Aggiustamenti posologici "mirati"
Possibilità di switch

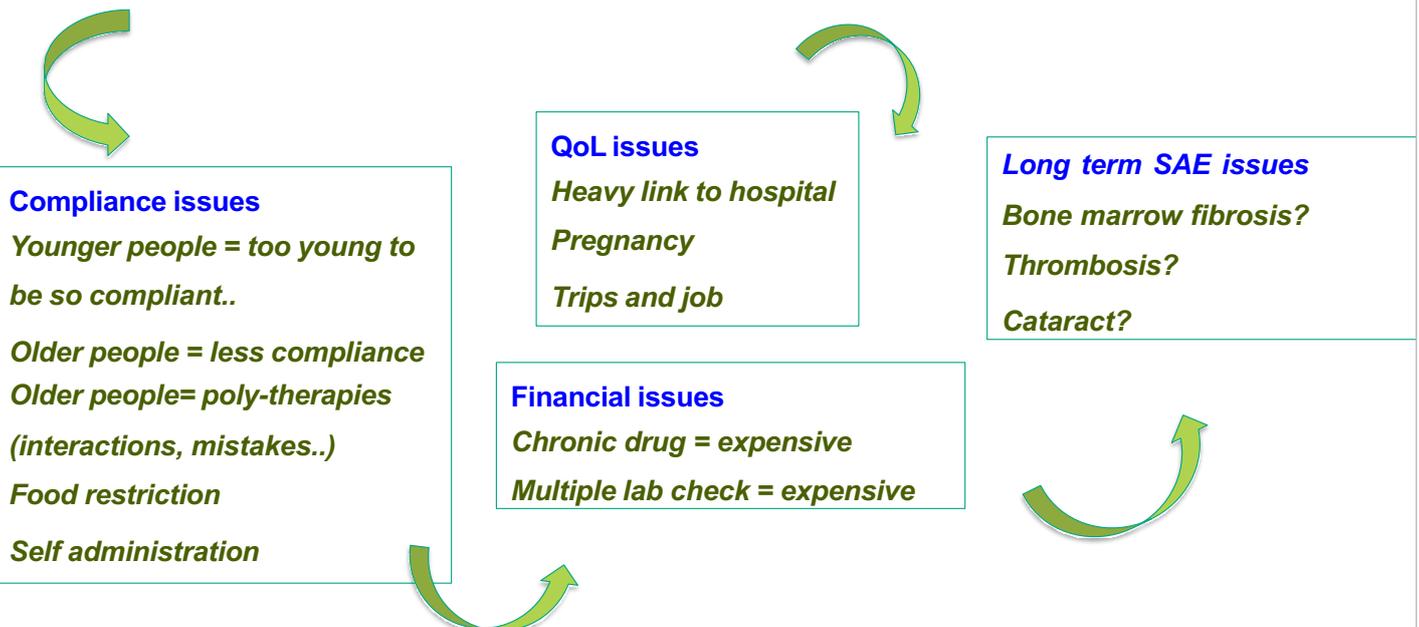
Controindicati in gravidanza

Alta medicalizzazione del paziente

Terapia cronica : **per tutti?**

Semin Thromb Hemost 2020;46:275–288.

Perché bisogna tentare la riduzione e poi la sospensione del TPO-RA?



NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Cosa intendiamo per risposta sostenuta

È la possibilità dei pazienti ITP in trattamento cronico di:

- **Sospendere il trattamento**
- **Mantenere una risposta**

“ We investigated the concept and, frequency of a “remission” after TPO receptor agonist therapy, and delineate the term “**treatment-free remission**” to indicate that **the patient no longer requires active ITP therapy and is considered at low risk for subsequent bleeding.** ”

Treatment-free remission
≠
Thrombocytopenia-free remission

- **(SIMPLE) RESPONSE:** >30.000/mmc
- **COMPLETE RESPONSE:** >100.000/mmc
- **DURABLE RESPONSE:** qualsiasi risposta ad una dose stabile di TPO-RA per 4 settimane
- **SUSTAINED RESPONSE:** conta > 30.000/mmc per almeno 4 settimane dalla sospensione del TPO mimetico e in assenza di altro trattamento

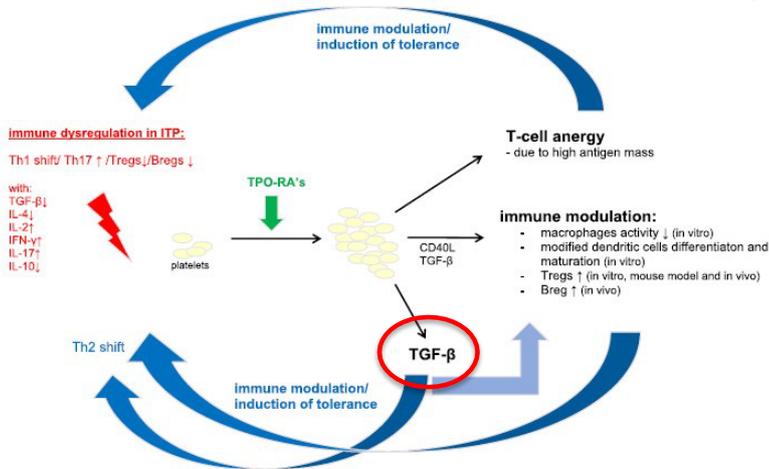
	Drug	Number of pts who discontinued	Sustained response rate
Gonzalez.Lopez TJ et al. AJH 2015	eltrombopag	29/49	53%
Marshall AL et al. Heamatologica 2016	romiplostim	12/43	28%
Mazzucconi et al Europ J Hem 2017	eltrombopag and romiplostim	7/39	18%
Newland A et al BJH 2016	romiplostim	24/75	32%
Lozano ML et al. Sci Rep 2019	eltrombopag and romiplostim	31/121	25,6%
Moulis G et al. EHA 2021	eltrombopag	9/95	9.5%
Lucchini E et al. BMJ 2021	eltrombopag	13/51	25%

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

TPO-RA: azione immunomodulante indiretta, mediata da incremento piastrine



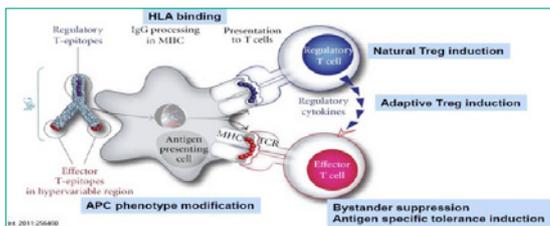
- Induzione di immunotolleranza per l'esposizione ad alte dosi di antigene
- Azione immunomodulante delle microparticelle
- Azione immunomodulante di TGFβ
- Potenziamento della funzione immunosoppressiva dei T reg
- Incremento dell'attività dei B reg

Schifferli A & Kuhne T. Sem Hematol 2016;53:S31-S34

Romiplostim: possibile azione immunomodulante diretta, mediata dal frammento Fc = carrier



- **Interazione con FcRn,**
importante per presentazione dell'Ag via MHC classe I e II
- **Interazione con recettori FcγRIIb**
Recettore inibitorio in equilibrio con FcγRI e FcγRIIa
Linfociti B → essenziale x mantenimento immunotolleranza
Cellule dendritiche → regola presentazione Ag
espansione linfociti T e Treg
= modulazione risposta immune cellulo-mediata
Descritta anche per eltrombopag



- **Presenza dei «Tregitopes»**
= 2 epitopi capaci di attivare i Treg
Le sequenze dei Tregitope sono presentate da APC
nel contesto dell'MHC II e inducono lo sviluppo dei Treg

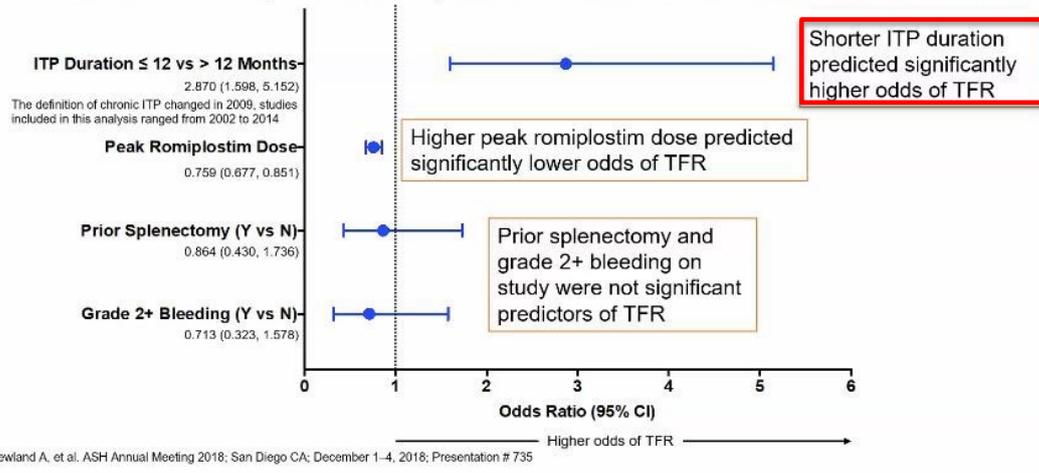
Shifferli A et al. Front Immunol 2019;10:1196

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021

Multivariate analysis of predictors for a treatment-free response after romiplostim

Pooled data for 911 romiplostim-treated patients in 13 ITP studies conducted from 2002 to 2014



Fattori predittivi di risposta a TPO-RA

Predictor	N	ROMI/EPAG	value	Study type	Follow-up on TPOa	reference
Early phase disease	220	0/220	favorable	retrospective	13 months (5-22)	González-López TJ ⁶
Low TPO levels	67	46/37	favorable	retrospective	11 months (0.5-167)	Al-Samkari H ⁹
Bleeding	72	72/0	unfavorable	retrospective	24 months (n.a.)	Khellaf M ¹
Splenectomy	124	55/69	unfavorable	retrospective	n.a.	Mazza P ⁵
Bone marrow features*	86	19/67	unfavorable	retrospective	16 months (4-130)	Present study

EPAG: eltrombopag; N: number; n.a. not available; ROMI romiplostim; TPO: thrombopoietin; TPOa: thrombopoietin analogs. *Bone marrow features correlating with lower response rates were bone marrow hypocellularity and fibrosis, megakaryocytopenia, dyserythropoiesis, presence of a T-cell infiltrate and a previous exposure to CSA or azathioprine.

Fattizzo B et al. Haematologica 2019

• Bone marrow features correlating with lower response to TPO-RA:

- ✓ bone marrow hypocellularity
- ✓ Mkpenia
- ✓ Dyserythropoiesis
- ✓ Presence of T cell infiltrate
- ✓ Previous exposure to CSA or azathioprine

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

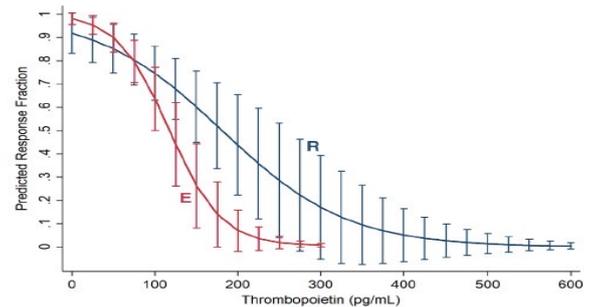
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Endogenous TPO level and response to TPO-RA

- 81 pts, Romiplostim and Eltrombopag
- Restrospective analysis
- Endogenous TPO level predicts likelihood and depth of response to TPO-RAs in ITP
 - Normal TPO level (<100 pg/mL) likely to respond to eltrombopag or romiplostim
 - Modest elevation (100-200 pg/mL) more likely to respond to romiplostim than eltrombopag
 - Extreme elevation (>200 pg/mL) unlikely to respond to either agent
- Optimal TPO thresholds for discrimination of responders from non-responders
 - Eltrombopag: ≤ 136 pg/mL
 - Romiplostim: ≤ 209 pg/mL

Al Samkari and D. Kuter, Am J Hem 2018



Characteristics of patients to be considered for TPO-RA tapering and withdrawal

Patient-related	Disease-related	Treatment-related
<ul style="list-style-type: none"> • Age • Comorbidities • Anti-platelet treatment • Anticoagulant treatment 	<ul style="list-style-type: none"> • ITP duration • Primary vs secondary • Previous severe bleeding • Platelet count <ul style="list-style-type: none"> - $> 50 \times 10^9/L?$ - $> 100 \times 10^9/L?$ 	<ul style="list-style-type: none"> • Quality of response to TPO-RAs • Duration of treatment with TPO-RAs • Dose of TPO-RAs • Platelet count stability

NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Raccomandazioni per il tapering



2020

1	Esistenza di un pattern biologico sottostante diverso tra i pazienti con buona risposta iniziale al trattamento farmacologico e i pazienti con risposta iniziale relativamente buona ma con recidiva precoce.
2	L'impiego precoce del TPO-RA potrebbe associarsi ad un pattern di risposta migliore e duratura
3	Per poter procedere al tapering occorre una risposta completa o parziale al TPO-RA in base a una conta piastrinica $> 50.000/mm^3$ o a $100.000/mm^3$ stabile per almeno 6 mesi senza l'impiego di altri farmaci
5	Nell'ottica della sospensione della terapia con TPO-RA, non stabilire un target di età del paziente; tuttavia, il tapering andrebbe proposto più frequentemente ai pazienti giovani rispetto ai pazienti anziani.
6	Non è suggerito il tapering per i pazienti che, per necessità cliniche o per trattamenti concomitanti (antiaggreganti o anticoagulanti), necessitano di una conta piastrinica più alta, a meno che il paziente abbia una dimostrata conta stabile $>100.000/mm^3$.
7	In presenza di una riduzione del valore di piastrine al valore di cut off (<30.000 - <50.000) in corso di tapering, si suggerisce di interrompere la procedura e di riprendere la dose precedentemente efficace del farmaco
8	Programmare la riduzione della dose di TPO-RA ed, eventualmente, la sospensione nei pazienti stabili, con risposta ottimale, a minor rischio. In particolare, la riduzione è proponibile soprattutto per i pazienti giovani, a parità di altre condizioni, rispetto ai pazienti anziani.

NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

TPO-RA tapering: how to do in clinical practice?

ELTROMBOPAG

Tapering
Dose reduction by 25 mg every two weeks, up to a minimum dose of 25 mg every 4 days, before interrupting treatment.

ROMIPLOSTIM

Riduzione di 1 mcg/kg ogni 2 settimane fino al raggiungimento di 1 mcg/kg, poi a settimane alterne per 2-3 somministrazioni

1 mcg/kg ogni 3 settimane è la schedula consigliata prima della sospensione

Zaja F, Carpenedo M, et al. Bloodreviews 2019

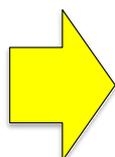
REVIEW ARTICLE

blood advances

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Drew Provan,¹ Donald M. Arnold,² James B. Busse,³ Beng H. Chong,⁴ Nichola Cooper,⁵ Terry Gernsheimer,⁶ Waleed Ghanima,^{7,8} Bertrand Godeau,⁹ Tomás José González-López,¹⁰ John Grainger,¹¹ Ming Hou,¹² Caroline Kruse,¹³ Vickie McDonald,¹⁴ Marc Michel,⁹ Adrian C. Newland,¹ Sue Pavord,¹⁵ Francesco Rodeghiero,¹⁶ Marie Scully,¹⁷ Yoshiaki Tomiyama,¹⁸ Raymond S. Wong,¹⁹ Francesco Zaja,²⁰ and David J. Kuter²¹

If a TPO-RA is initiated and effective, optimal duration of treatment is unknown. Consensus recommendation is to consider tapering the dose after 6 to 12 months of a stable response with a platelet count $> 50 \times 10^9/L$ to determine whether it can be discontinued. Tapering can be tried again if it fails initially. Switching to another treatment, such as rituximab, immunosuppressants, or splenectomy, requires extensive discussion with the patient and/or family.



NOVITÀ IN COAGULAZIONE

attraverso i centri emostasi e trombosi

Torino, 12-13 novembre 2021

Conclusioni

- Cortisone va ridotto velocemente
- Entrambi i TPO-Ras possono indurre una risposta sostenuta
- La risposta sostenuta è più possibile in chi presenta una conta di piastrine più elevata
- L'uso più precoce dei TPO-Ras sembra essere utile per ottenere una risposta duratura
- Vi è un possibile ruolo immunomodulatore del dominio Fc del romiplostim ma non è escluso tale ruolo anche per eltrombopag
- **Ad ogni paziente con risposta duratura eleggibile per il tapering bisogna dare l'opportunità della sospensione**

Grazie per l'attenzione



NOVITÀ IN COAGULAZIONE
attraverso i centri emostasi e trombotici

Torino, 12-13 novembre 2021