

Post ASH
Purpura Thrombopénique
Immunologique

Mehdi KHELLAF

Jeudi 10/02/2011

PTI ASH 2010

1. Physiopathologie du PTI

2. Corticoïdes et PTI

3. Rituximab et PTI

- Efficacité à long terme
- Facteurs prédictifs de succès
- Schéma d'administration optimal

4. Agonistes de la TPO

- Efficacité et sécurité à long terme
- Nouveaux agonistes
- Agonistes chez l'enfant

5. MYH9, Anti D et PTI

PTI ASH 2010 60 abstracts 15/60 Agonistes TPO

Physiopathologie

2525 Immune Thrombocytopenia (ITP) and H β -1 Tubulin: The Arg307His Substitution Is Over-Represented and Identifies Patients with More Severe Disease.

Basciano PA et al. New York, USA

- **Cytosquelette des plaquettes** = β -tubuline à 90% β -tubuline H β 1
 - 6 polymorphismes connus
- **Séquençage** de 98 patients PTI comparés avec 360 contrôles
 - Surreprésentation du variant 27795494G>A dans le PTI 19% vs 16% (p=0.04)
 - Génotype homozygote A/A surreprésenté / PTI 7.1% vs 3.9% (p=0.05)
- **Corrélation clinique** A/A vs A/G+G/G
 - Plaquettes initiales <30G/L = 100% versus 55% (p=0.035)
 - Nombre de lignes de traitement 7.6 (4-14) vs 5.4 (0-14) (p=0.03)

CCL : homozygote A/A β -tubuline H β 1 → PTI plus sévère

Physiopathologie

1433 Steroids Are Less Effective In Treating Thrombocytopenia Caused by Immune Responses Against Platelet GPIb α : A Comparative Study Using Passive and Active ITP Models.

Simpson E et al, Toronto, Canada.

Corticoïdes et PTI

3688 Duration of Corticosteroid Tapering as First Line Treatment In Idiopathic Thrombocytopenic Purpura.

Selay L et al, London, Canada.

- Étude rétrospective, 312 patients PTI, suivi 1-29 ans en moy 1 an
- 3 régimes de corticothérapie comparés
→ <8 semaines, 8-16 semaines, >16 semaines

	Duration of Corticosteroid Therapy		
	< 8 weeks n = 35	8-16 weeks n = 32	> 16 weeks n = 64
Complete Response	22 (63%)	18 (56%)	25 (39%)
Partial Response	7 (20%)	7 (22%)	9 (14%)
No Response	6 (17%)	7 (22%)	30 (47%)
Relapse after Response	12 (41%)	8 (32%)	17 (50%)
Side Effects	13 (37%)	13 (41%)	26 (41%)

Ostéonécrose tête fémorale
et infections

0%

9%

→ Pas d'effet de la corticothérapie à long terme sur histoire Naturelle du PTI

Corticoïdes et PTI

3687 High Dose Dexamethasone Vs. Conventional Dose Prednisolone for Adults with Immune Thrombocytopenia: a Prospective Multicenter Phase III Trial.

BAE SH et al, Daegu, Corée du sud.

- **151 patients PTI de novo** > 16ans, **Plaq <30G/L**
 - Randomisés 1:1, **DEXA** 40mg J1-J4 vs **Prd** 1mg/kg 4 semaines
 - **objectif primaire : PLaq > 30G/L à M6**, Ilaire : réponse à S4
 - Réponse à 6 mois : **DEXA 25%**, Prd 36% (p=0.33)
 - Réponse à S4 : DEXA 68.2%, Prd 81.2%
 - Splénectomie : DEXA n=11, Prd n=8
- DEXA 50% à 6mois**
Plaq>50G/L
(Cheng Nejm 2003)

CCI : pas de différence évolutive entre Dexa et Prd sur l'histoire du PTI

Rituximab et PTI

2514 Interim Analysis on a Dutch HOVON Multicenter Randomized Open Label Phase II Trial on 3 Rituximab Dosing Schemes In Chronic ITP Patients.

Zwaginga J et al, Leiden, Pays-Bas.

- **Etude prospective** multicentrique
- Recherche dose et fréquence optimales Rituximab/PTI
- 4x375mg/m², 2x750mg/m² (pic), 2±2x375mg/m² (rep précoces)
- Evaluation à 3 et 6 mois

	Arm A (n=35) 4 x 375 mg/m ²	Arm B (n=35) 2 x 750 mg/m ²	Arm C (n=35) 2 or 4 x 375 mg/m ²
Patient characteristics			
Male/female, %	37/63	49/51	43/57
WHO 0/1/2/not reported, %	86/6/-/9.	77/20/3/-	91/9/-/-
Age in years, median (range)	56 (19-77)	56 (17-82)	41 (18-80)
On stable corticosteroid, %	36	29	46
Splenectomized, %	-	15	11
Baseline plt count x 10 ⁹ /l, median (range)	16 (3-31)	15 (1-30)	19 (2-30)
Treatment outcome, %			
Early responses in Arm C			26
All best responses within 71d	46	42	51
CR: >150 x 10 ⁹ plt/l	20	14	14
GR: >50 x 10 ⁹ plt/l	20	14	23
MR: >30 x 10 ⁹ plt/l AND >2 x baseline	6	14	14
No response	54	58	49
Treatment failure at 6 months, % (standard error)	57 (8)	60 (8)	54 (9)

CCL :Pas de supériorité d'un schéma D'administration

Rituximab et PTI

72 Long-Term Outcome Following B-Cell Depletion Therapy with Rituximab In Children and Adults with Immune Thrombocytopenia (ITP).

Vivek et al, New York, USA.

- **72 PTI adultes et 66 enfants**
- **Bon Répondeurs initiaux** au rituximab RC et RP → Adultes (56%), enfants (57%)
- **A 1 an**, 38% de répondeurs A + E
- **A 2 ans**, 30% A+E
- **A 5 ans**, 21% A, 30% E
- Splénectomisés adultes rechutent plus tôt
- Patients en RC à 1 an rechutent moins
- Pas d'EI majeurs, 2 Hypogammaglobulinémies tardives (>30 mois)

**CCI : 1/3 des enfants, 1/5 adultes PTI en rémission à long terme/RTX (guéris?),
Les enfants arrêtent de rechuter après 2 ans**

Rituximab et PTI

3681 Response to Steroids Predicts Response to Rituximab In Pediatric Chronic Immune Thrombocytopenia.

Grace R et al, Boston, USA.

66 enfants PTI chronique traités par rituximab, age moyen 8.4 ans

63% de réponse globale, Pla_q>50G/L

Facteurs prédictifs de réponse = sensibilité aux corticoïdes et Ilaire (Uni et MultiV)

Table I. Significant predictors of a platelet response[†] to rituximab.

	Overall Response	Odds Ratio	95% Confidence Interval	p value
Rituximab	63.2%			
Univariate Analysis				
Secondary ITP Diagnosis		7.14	1.52–33.33	0.01
Platelets ≥20,000/uL at chronic ITP diagnosis		3.33	1.10–10.02	0.03
Positive response to IVIG		5.11 [†]	1.36–19.16	0.02
Positive response to steroids		23.83 [†]	4.18–135.92	0.0004
Multivariable Analysis				
Secondary ITP Diagnosis		5.88	1.16–33.33	0.03
Positive response to steroids		6.20 [†]	1.80–21.34	0.004

[†] Platelet response defined as a post-treatment platelet count ≥50,000/uL.

CCI : Enfants PTI, meilleure réponse au RTX si S aux corticoïdes et PTI Ilaire

Agonistes de la TPO

68 Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim Treatment of Adult Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): Final Report from an Open-Label Extension Study.

Kuter D et al, Boston, USA.

- **292 patients**, suivi romiplostim +5 ans, 32.5% splénectomies
- **Dose moyenne de 4µg/kg/semaine**, dose atteinte à 2,5 mois
- Dose stable 78% des patients \pm 2µg/kg

- **94.5% patients Pla_q >50G/L**, 50% patients >50G/L 90% du temps
- Patients sous traitement/PTI = 81% arrêt ou diminution des ttt
- **Auto administration à domicile** 82% des patients
- **Effets secondaires** 98% des patients, céphalées 38%, pharyngite 34% et Fatigue 34%
- Dépôts reticuliniques 11 patients (splénectomisés, PTI ancien, dose forte De romiplostim),
- Anticorps neutralisant 2 patients sans conséquence clinique

Agonistes de la TPO

67 EXTEND Study Update: Safety and Efficacy of Eltrombopag In Adults with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) From June 2006 to February 2010.

Saleh M et al, Atlanta, USA.

- **299 patients**, 38% de splénectomisés, 3 lignes de ttt pour PTI, 43% Pla_q <15G/L
- **2 ans** de recul moyen
- **21% d'arrêt de traitement** = 11% effets secondaires et 10% inefficacité
- **Patients >50G/L** 84% splénectomisés, **89%** non splénectomisés
- **Effets indésirables** 88% des patients, Céphalées 26%, Pharyngite 23%, infection des voies aériennes sup 21%
- 5% événements thrombotiques, 10% anomalies bilan hépatique réversible
- **>150 BOM analysées** à 1 an de ttt = pas de dépôts reticuliniques

Agonistes de la TPO

70 Incidence of Thromboembolic Events Across Eltrombopag Clinical Trials In Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP).

Busse J et al, New York, USA.

- PTI = état prothrombotique Thrombose 1.35/100 patients / an vs 1.16 pop Générale, effet des agonistes sur ce risque ?
- **446 patients** sous eltrombopag (≠protocoles)
- **27 événements thrombotiques** / 20 patients TVP(12), EP(6), IDM(4), AIT(3), AVC(1) vs **aucun événement** pour groupe placebo
- Mais exposition à Eltrombopag 17x > placebo
 1. Survenue **événement thrombotique indépendant** du chiffre des plaquettes (55% < 150 G/L) et de la durée d'exposition au ttt
 2. Tous les patients **au moins 1 facteur** de risque thrombotique

Table. Odds Ratio of Experiencing a TEE Based on Maximum Platelet Count Across the Eltrombopag ITP Trials

Platelet Count	OR (95% CI)	P value
≥100 Gi/L vs <100 Gi/L	0.464 (0.18, 1.18)	0.108
≥150 Gi/L vs <150 Gi/L	0.432 (0.17, 1.10)	0.078
≥200 Gi/L vs <200 Gi/L	0.526 (0.20, 1.36)	0.185

CCL : pas de sur risque de thrombose sous agonistes de la TPO, mais attention ¹²
Aux patients avec Facteurs de risque.

Agonistes de la TPO

71 A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Phase II Trial on the Efficacy, Safety and Tolerability of E5501 (AKR501) In Subjects with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP)

Busse J et al, New York, USA.

- **AKR 501** nouvel agoniste, oral 1 fois par jour
- **64 patients PTI** échec 1^{ère} ligne de ttt+ Pla_q <30G/L ou 50G/L sous Dose stable de Ct
- 5 groupes de randomisation : 2.5, 5, 10, 20mg et placebo 4 semaines
- Evaluation à J28, réponse si Pla_q>50G/L et augmentation >20G/L

Table 2: Median platelet counts at Day 28

	Placebo	E5501				
		2.5 mg	5 mg	10 mg	20 mg	Combined
Baseline median platelet counts, x10⁹/L (n)	19 (5)	18 (15)	27 (15)	22.5 (14)	22 (15)	22 (59)
Median platelet counts at Day 28, x10⁹/L (n)	20 (5)	19 (13)	37 (13)	54 (12)	95 (13)	48 (51)
Median change in platelet counts above Baseline, x10⁹/L	-2	0	7	39	76	26

80% réponse globale
89% 20mg
93.3% réponse à J7 20mg

Agonistes de la TPO

3695 Efficacy, Safety and Tolerability of E5501 (AKR501) In a 6-Month Extension Study In Subjects with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP).

Bussel J et al, New York, USA.

- **53 patients PTI** échec 1ere ligne de ttt/PTI extension à 6 mois
- **75.5% de réponse globale** (Plaq>50G/L et au moins +20G/L)
- **53% de réponse durable** = 75% des 14 dernières semaines/24 avec des Plaq>50G/L
- EI comparables aux autres Agonistes, 6.3% d'événements thrombotiques, ¾ patients avec facteurs de risque

Agonistes de la TPO

1443 Romiplostim (N-Plate) In Children with Chronic Refractory ITP.

Elalfy MS et al, Le Caire, Egypte.

- 16 enfants <16 ans (moy 8.5ans), PTI>1an, échec de 2 ttt au moins
- Plaq moy 10.5G/L
- Randomisation 2:1
- Dose initiale 1µg/kg → 5µg/kg

<5 semaines de romiplostim

- Plaq >50G/L dans 83.3% des enfants plus de 2 semaines d'affilée
- 50% Plaq>50G/L après arrêt de tout autre ttt / PTI
- Avec dose moyenne 2µg/kg/semaine

>5 semaines de romiplostim

- 100% des enfants Plaq>50G/L
- 1/12 seul enfant ttt d'urgence (trauma crânien), pas d'EI sérieux

CCI : romiplostim efficace chez les enfants + bonne tolérance

Plaquettes

2533 Eltrombopag for the Treatment of the Inherited Thrombocytopenia Deriving From MYH9 Mutations

Pecci A et al, Pavie, Italie.

- MYH9 = mutation myosine IIa, thrombopénie + cataracte + surdité + rein
- Traitement de la thrombopénie → Transfusion de plaquettes

- 12 patients MYH9 avec Pla<50G/L → Eltrombopag 50 puis 75mg
- 8/12 Pla>100G/L   50 mg + 3/12   75 mg/jour

PTI

3685 Potential Identification of High Risk Populations for Acute Hemolytic Reactions Following Rh0 (D) Immune Globulin

Ramachandran P et al, Winipeg, Canada.

- 312 patients PTI (sur 15 ans) ayant fait une anémie hémolytique aigue importante (AHR) **sous Anti-D** avec ou sans hémolyse intravasculaire (IVH) = 70 (22%) comparés à 374 patients sans hémolyse.

Facteurs de risque d'AHR :

- **Dose >60µg/kg RRx2**
- **Infections concomitantes** (p=0.0001)
 - EBV 26% des cas (enfants et adolescents)
 - Hépatite C (25%) (adultes>30 ans)
- **Pathologies malignes** : leucémie, lymphomes (57% malignes)
- **SAPL, anémie hémolytique auto Immune et Lupus**

Fdr de faire un épisode fatal :

- Patients >65 ans avec maladies précédentes

CCI : Anti D et PTI, bien choisir ses patients

Conclusion

- Tendance ASH 2010-2011 pour le PTI
 - Rituximab en baisse de régime
 - Splénectomie diabolisée
 - Agonistes de plus en plus tôt