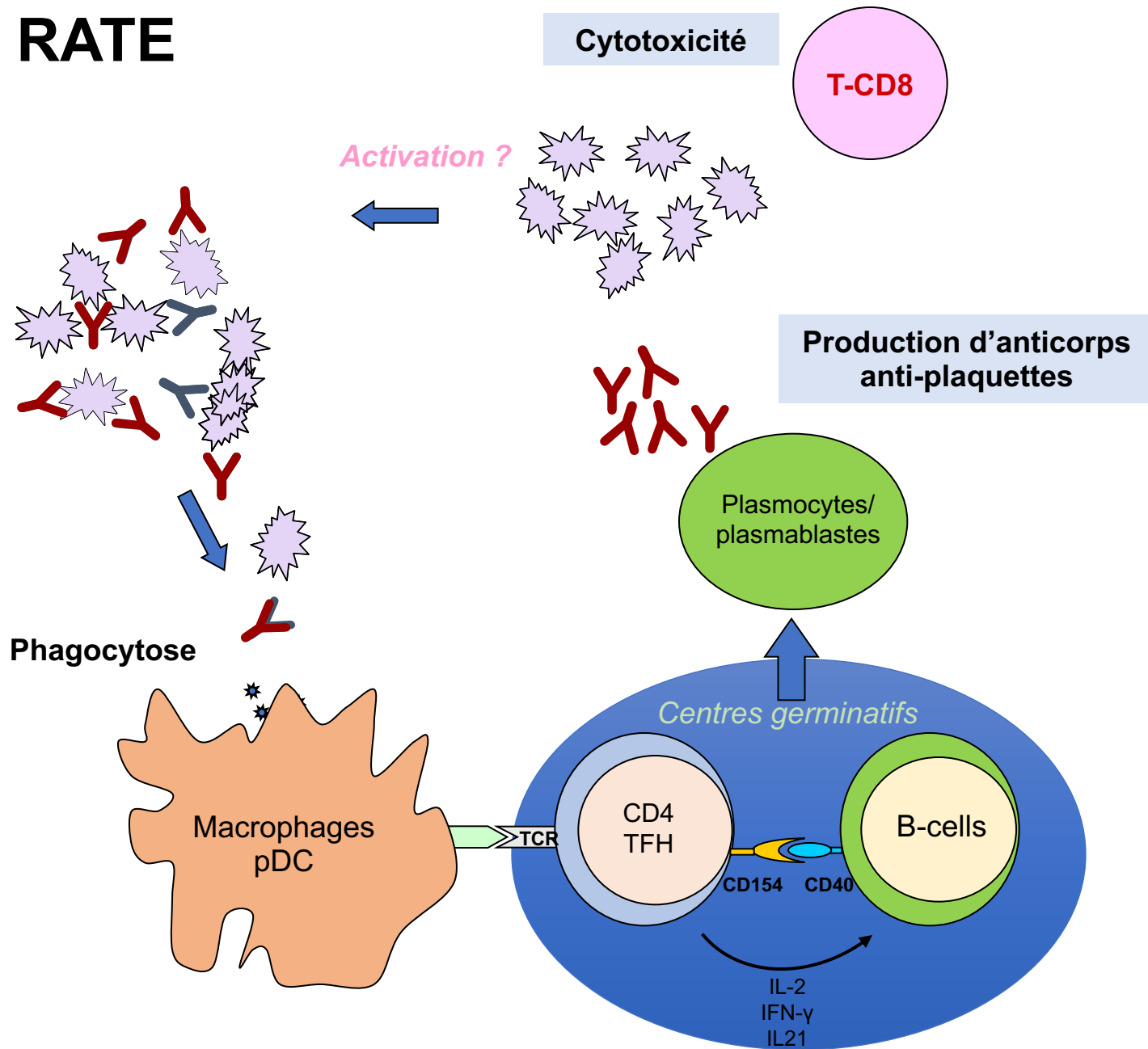


Nouvelles stratégies thérapeutiques dans le PTI

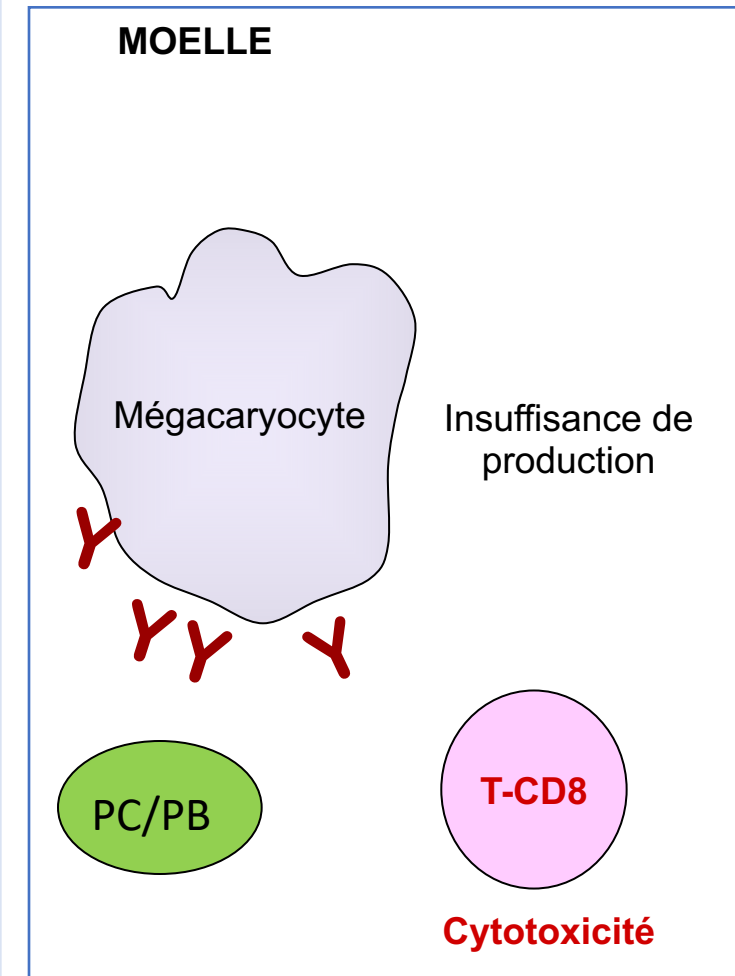
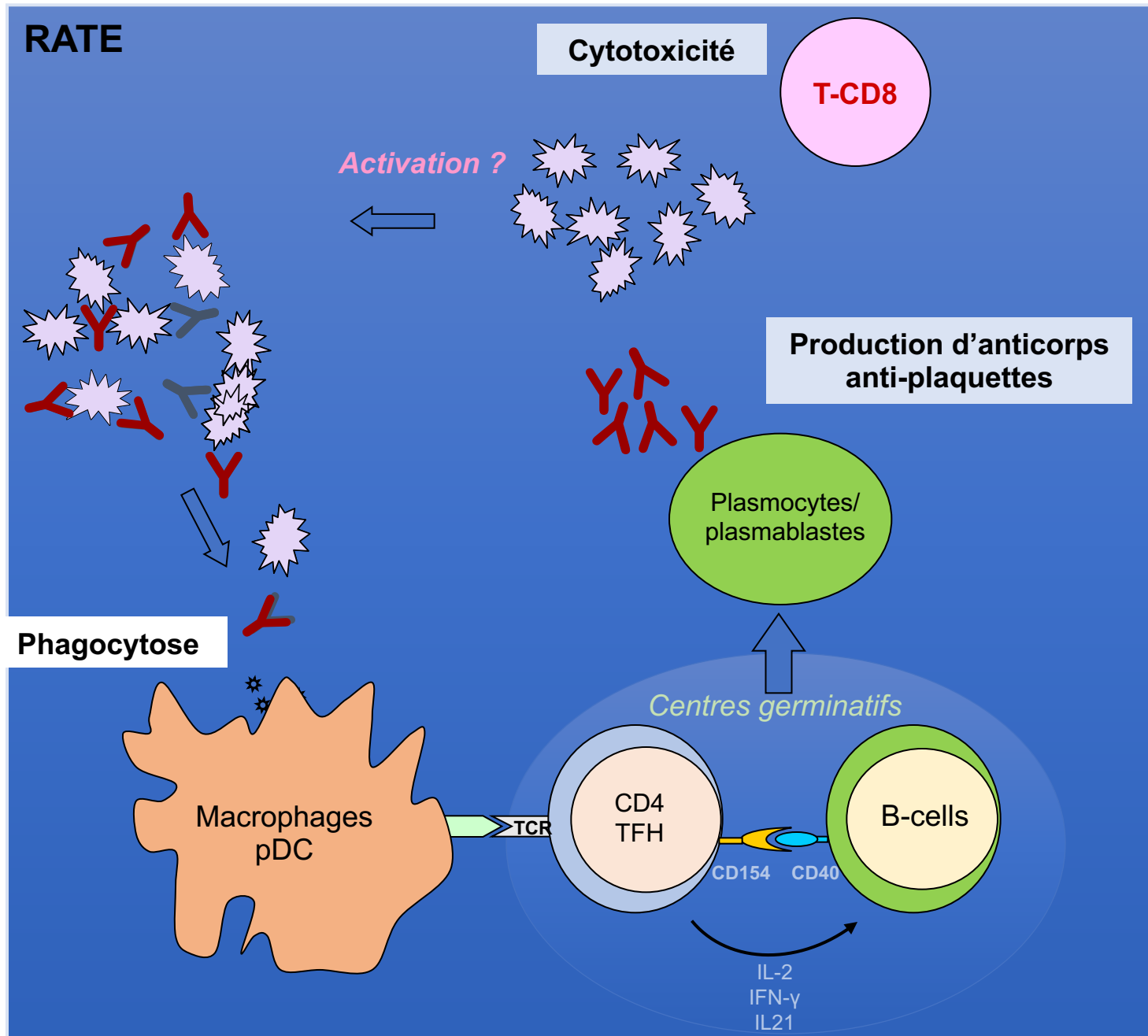
Matthieu Mahévas, Service de Médecine Interne Pr Godeau
Centre de référence des cytopénies auto-immunes de l'adulte



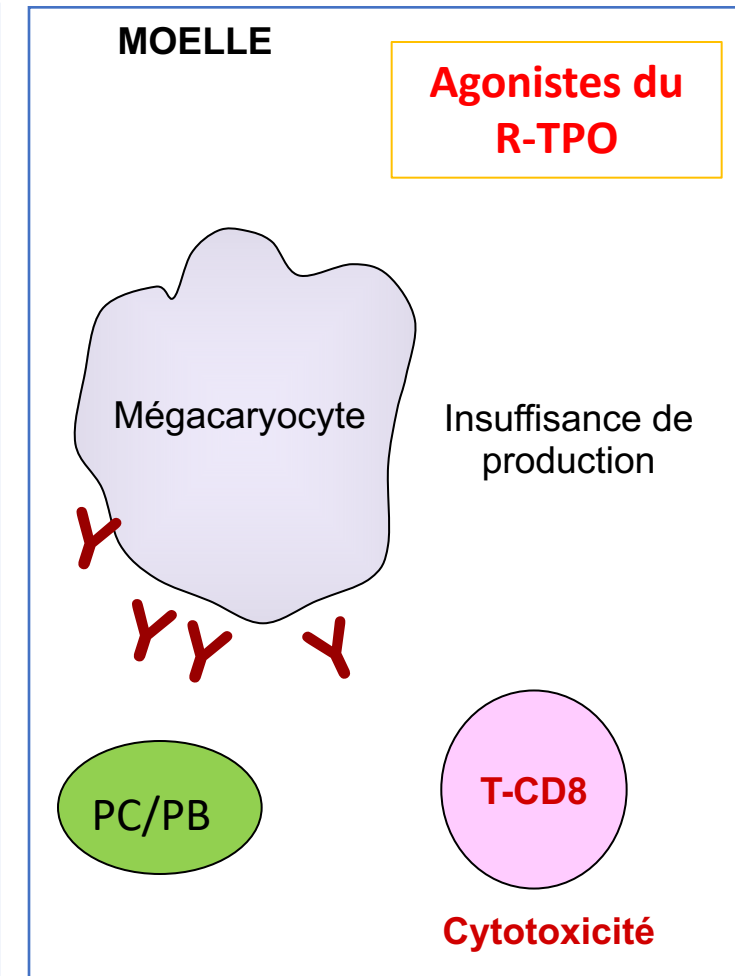
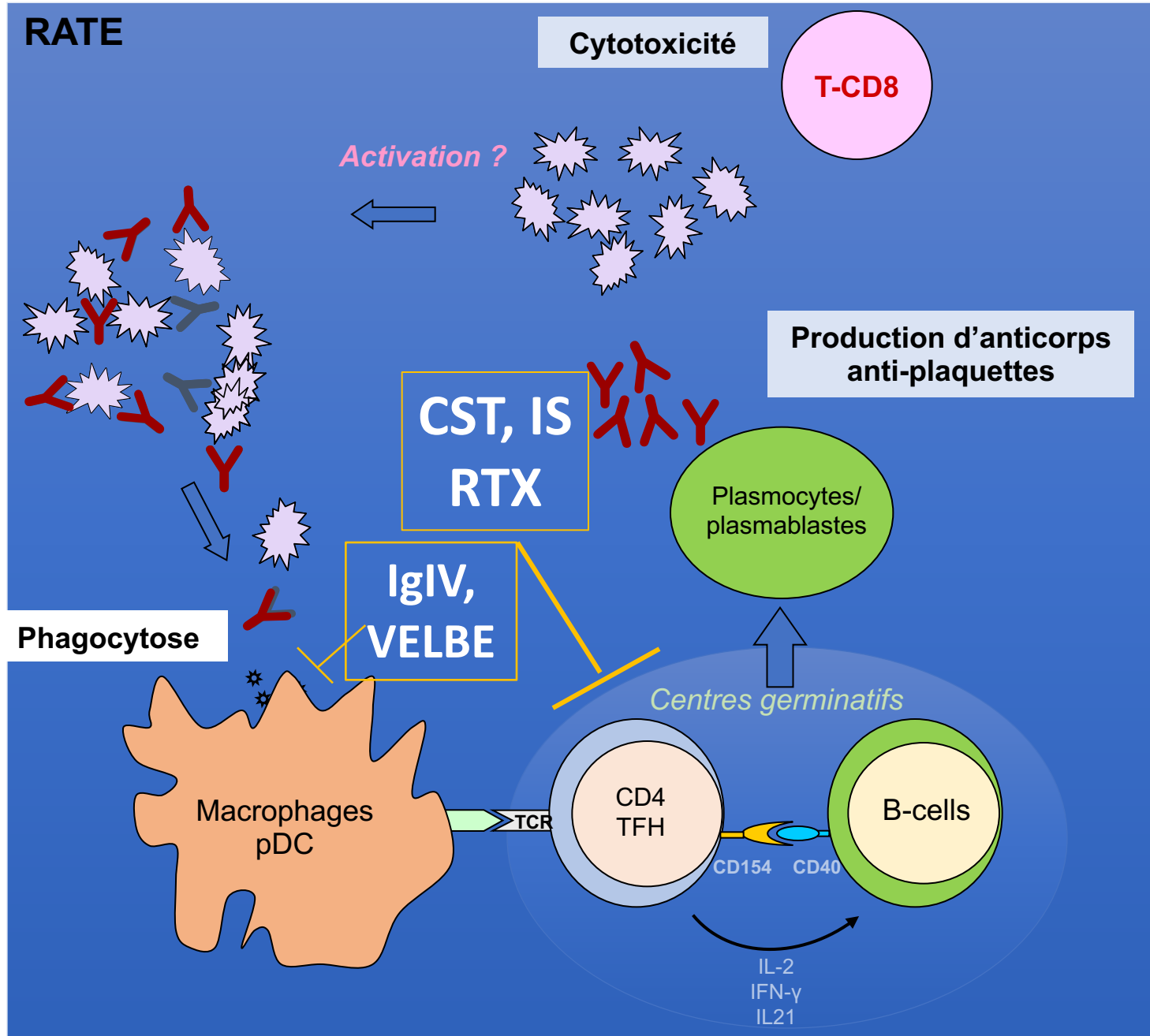
RATE



Audia. Blood 2014
Kuwana. JCI 1999
Mahévas. JCI 2013
Stasi. TH 2008



Audia. Blood 2014
 Kuwana. JCI 1999
 Mahévas. JCI 2013
 Stasi. TH 2008



Audia. Blood 2014
 Kuwana. JCI 1999
 Mahévas. JCI 2013
 Stasi. TH 2008

Nouvelles stratégies thérapeutiques

PTI nouvellement diagnostiqué

Quelle est la place de la dexaméthasone ?

Place de la dexaméthasone ?

Wei. Blood 2016

	DXM (n=95)	PRDN (n=97)	P
Overall initial response rate	82.1	69.1%	0.099
Complete response rate	50%	27%	0.001
Median time to response in days (range)	3 (1-9)	6 (2-24)	<0.001
Sustained response	40%	41%	0.9

Initial responses

Day 10 in the HD-DXM arm

Day 28 in the PDN arm, respectively.

Nouvelles stratégies thérapeutiques

PTI nouvellement diagnostiqué

Quelle est la place de la dexaméthasone ?

Patients avec des manifestations hémorragiques qui ne relèvent pas des IgIV mais pour lesquels une augmentation rapide des plaquettes est souhaitée.

Profil de tolérance à évaluer dans la « vraie vie »

Nouvelles stratégies thérapeutiques PTI nouvellement diagnostiqué

**Quelle est la place des agonistes du R-TPO
en situation d'urgence ?**

ETUDE RETROSPECTIVE MULTICENTRIQUE

- PTI adultes
- **Plaquettes $<30\text{G/L}$ et score de Khellaf ≥ 8**
- Echec de corticoïdes et IgIV
- Administration de Romiplostim $10\text{ }\mu\text{g/kg/semaine}$

29 patients

Recueil rétrospectif des données

Etude de tolérance

9 patients exclus :

- pas d'alcaloïde (n=4)
- alcaloïde $<-3\text{j}$ ou $>+3\text{j}$ (n=5)

Etude d'efficacité

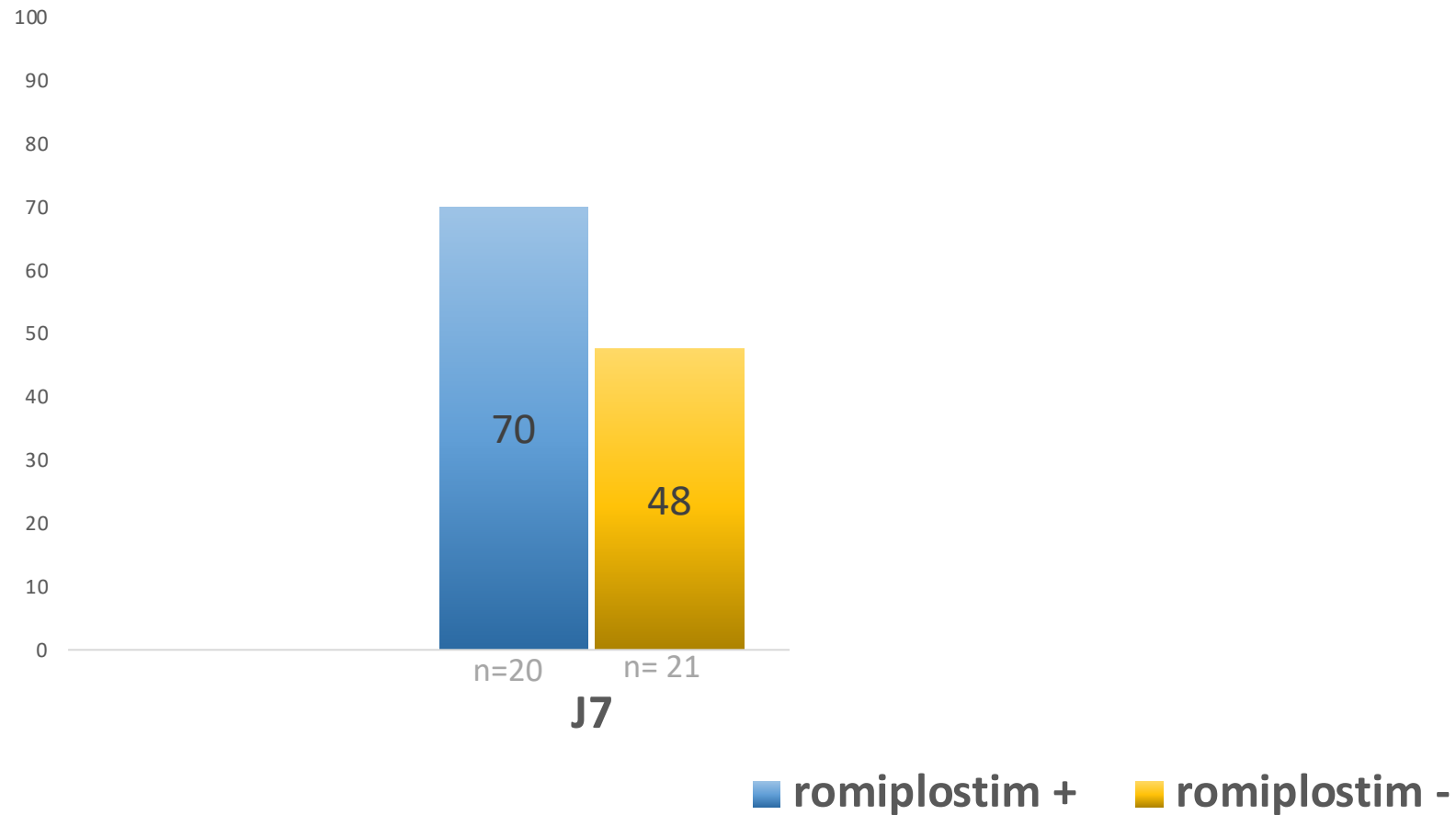
Groupe romiplostim+ (n=20) + alcaloïde
vs. : Cohorte historique (mêmes critères)
Administration d'alcaloïde

SYNDROME HEMORRAGIQUE SEVERE

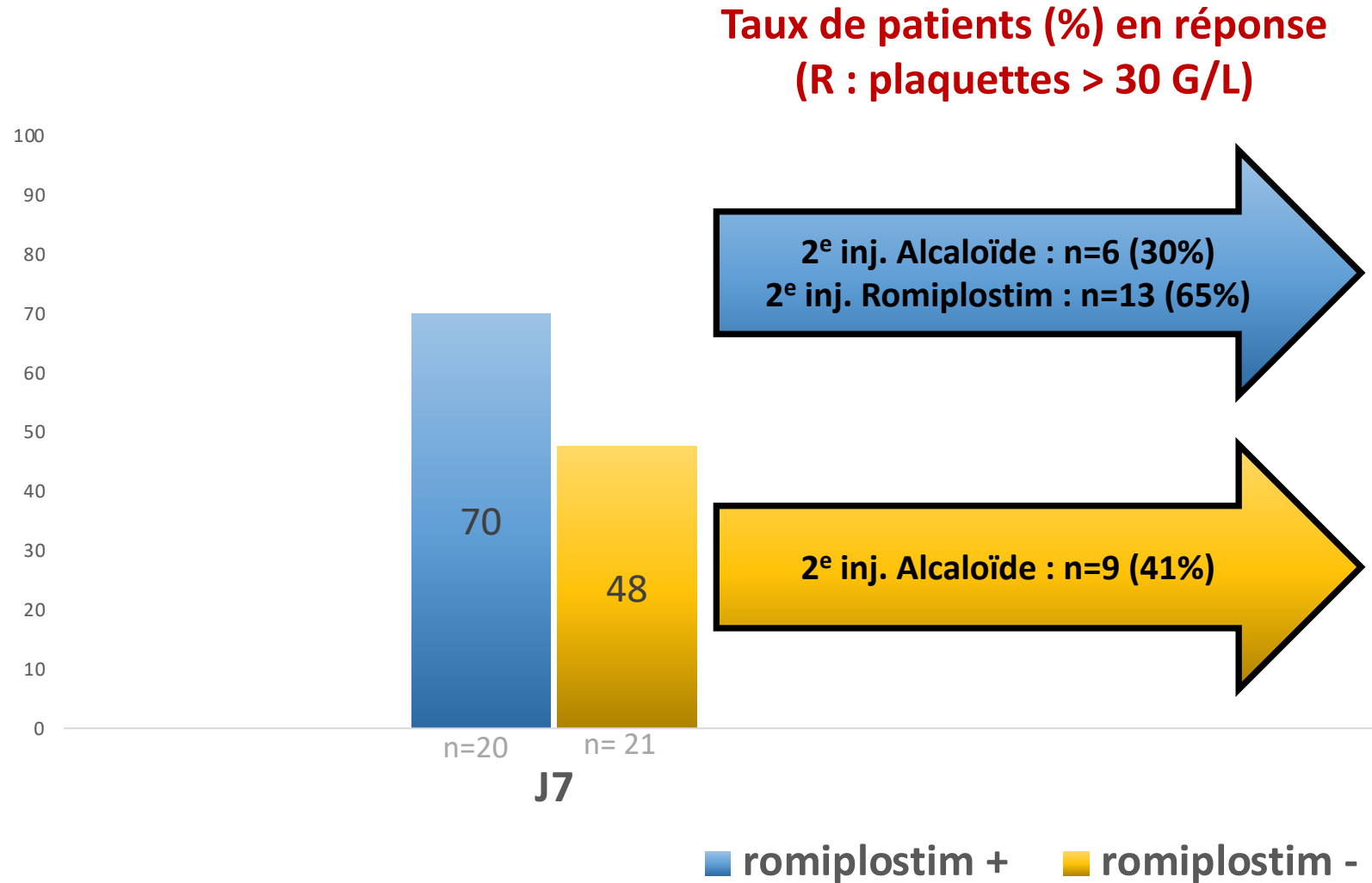
Score hémorragique médian	21 (9 ; 33)
Saignement cutanéomuqueux	29 (100%)
Saignement digestif/uro-génital	16 (55%)
Saignement intracrânien	9 (31%)

romiplostim+ (n=20) + alcaloïde vs alcaloïde cohorte historique (n=21)

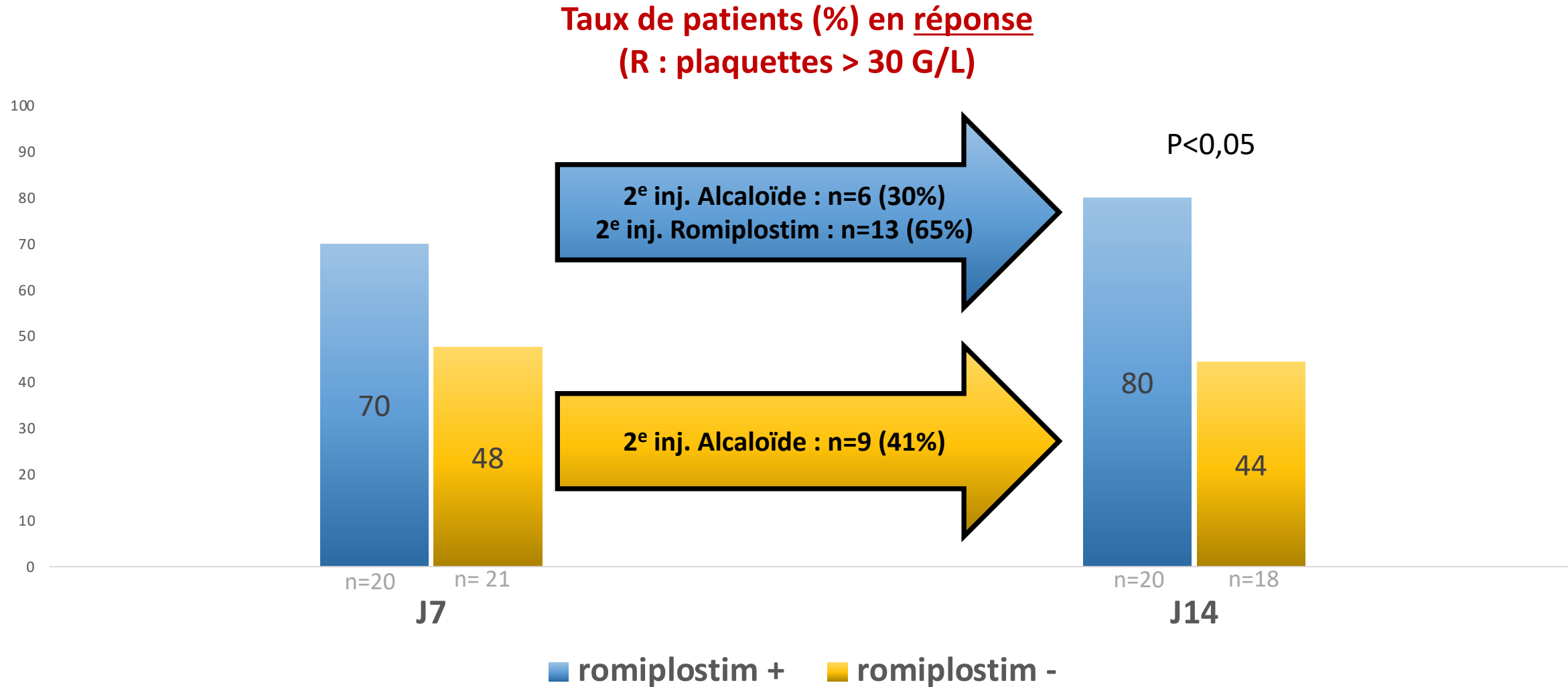
**Taux de patients (%) en réponse
(R : plaquettes > 30 G/L)**



romiplostim+ (n=20) + alcaloïde vs alcaloïde cohorte historique (n=21)

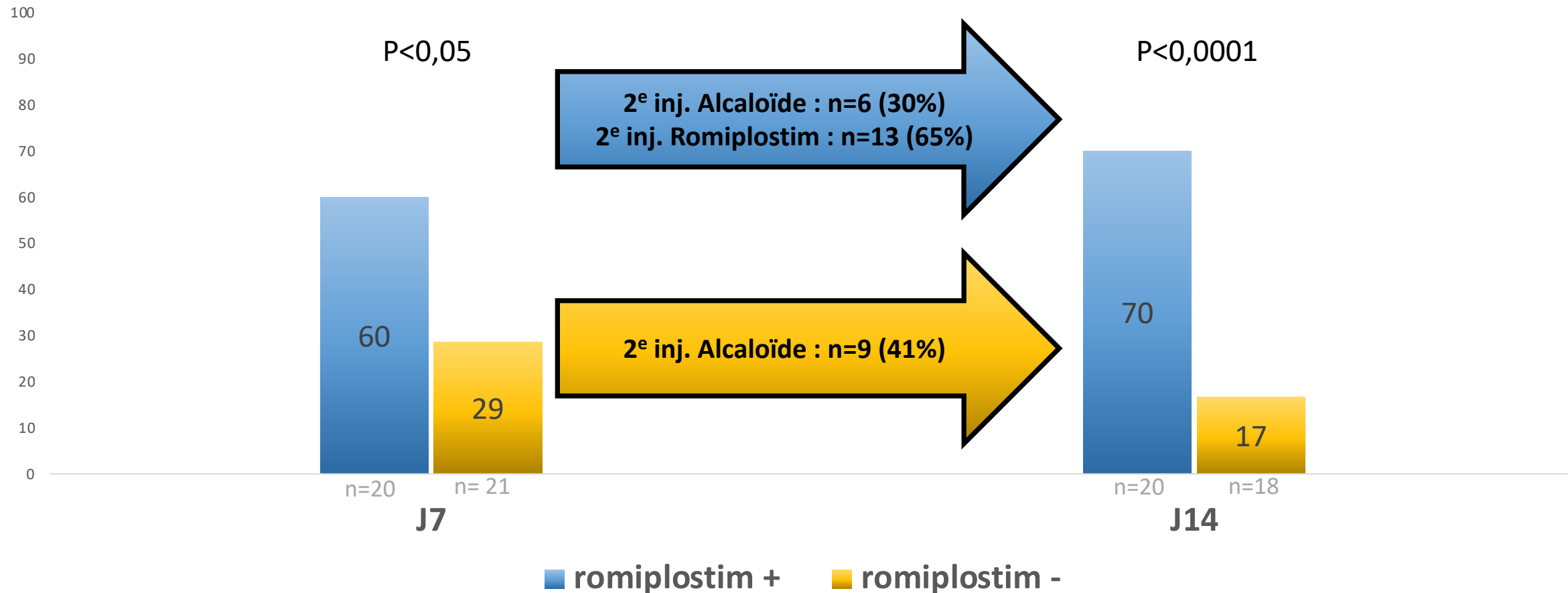


romiplostim+ (n=20) + alcaloïde vs alcaloïde cohorte historique (n=21)



romiplostim+ (n=20) + alcaloïde vs alcaloïde cohorte historique (n=21)

Taux de patients (%) en réponse complète
(RC : plaquettes > 100 G/L)



THROMBOCYTOSE

- > 500 G/L : 16 patients (55%)
- > 1000 G/L : 9 patients (31%) → aspirine

Romiplostin dose maximale en situation d'urgence

- ➡ Risque thrombotique artério-veineux
- ➡ Meilleur taux de réponse (J14) et réponse complète (J7, J14)



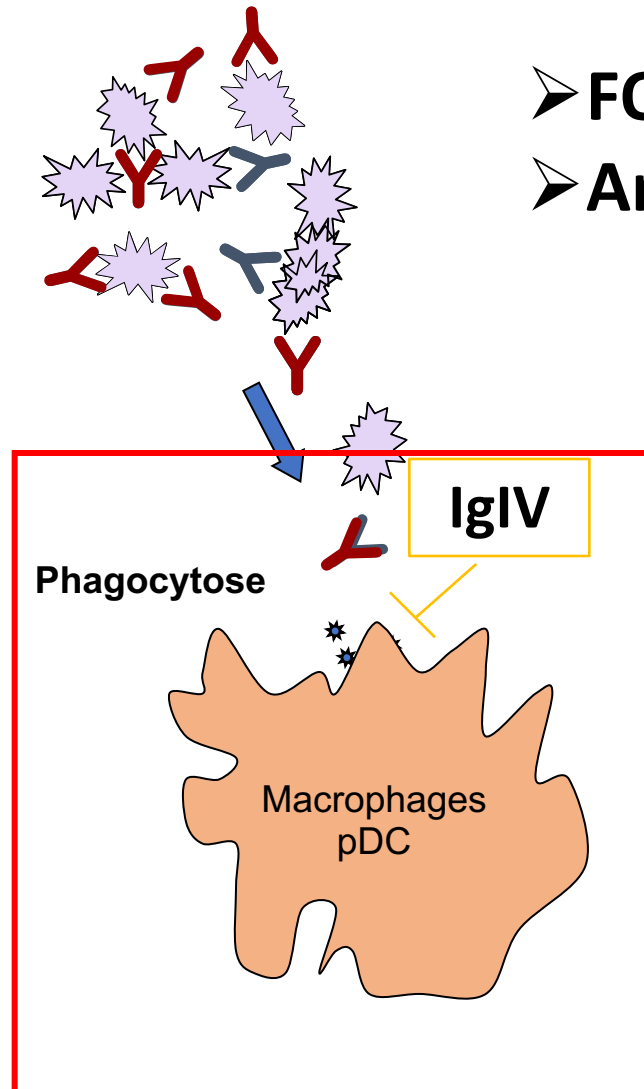
**A réserver aux situations d'urgence vitale
dans l'attente de données de sécurité plus solides**

Nouvelles stratégies thérapeutiques

PTI persistant ou chronique

- Nouveaux traitements
- Rituximab d'entretien ?
- Combinaisons de traitements avec la déplétion B ?

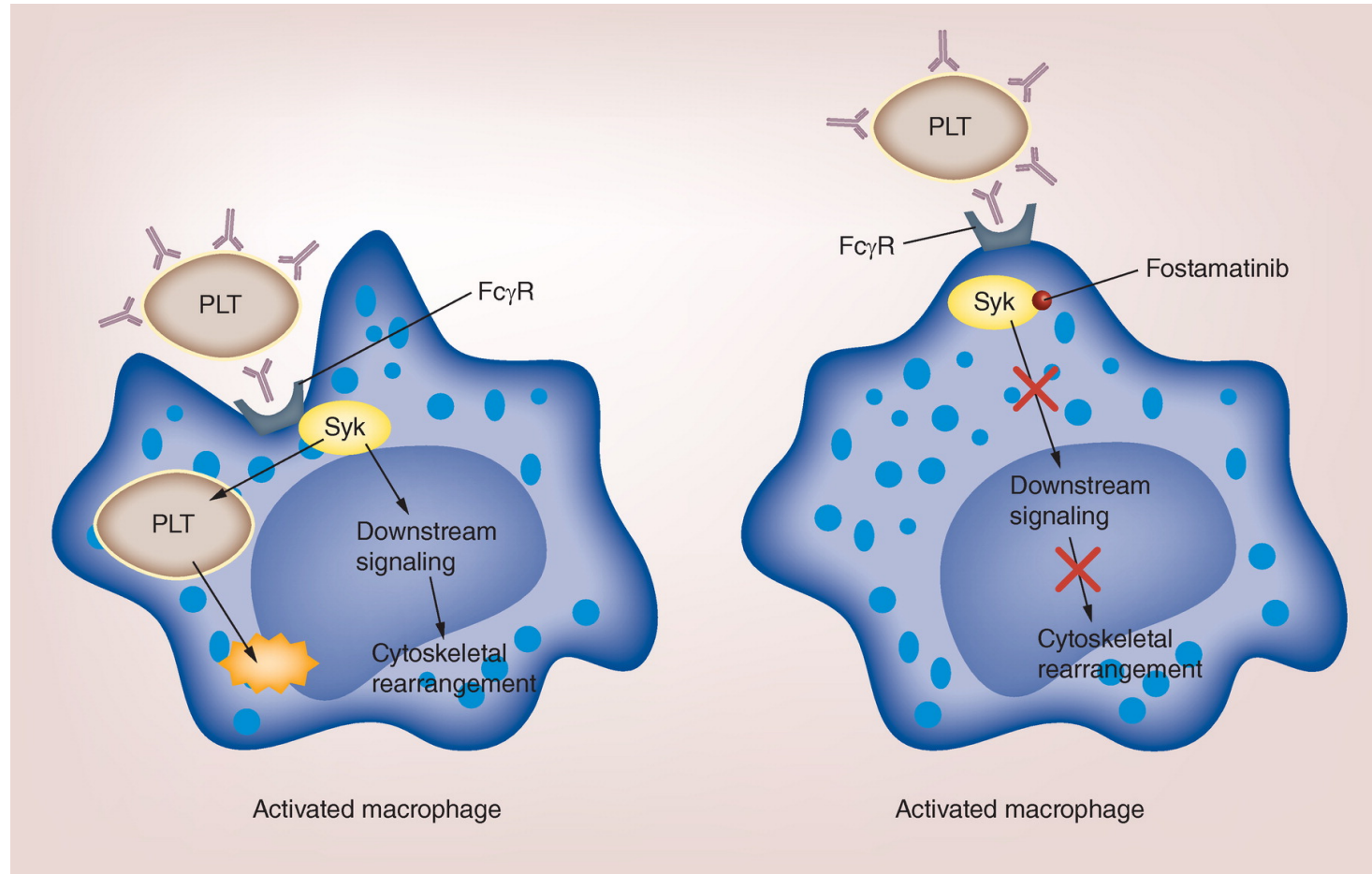
Nouveaux traitements « IgIV like »



- **FOSTAMATINIB** inhibiteur de SYK
- **Anti-FcRn** (rozanolixizumab, efgartigimod)

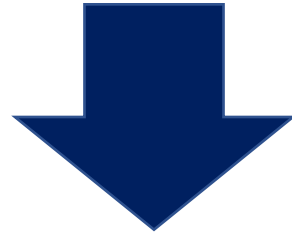


FOSTAMATINIB inhibiteur de SYK



**FIT 1 (Amérique du Nord,
Australie, Europe)
51/25**

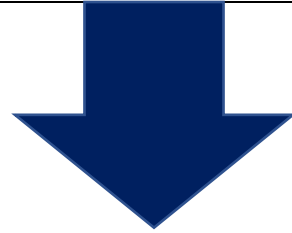
**FIT2 (Europe)
50/24**



100/150 mg de Fostamatimib/Placebo

Corticostéroïdes < 20 mg /j

Imurel/danazol



Critère principal: Réponse stable à 6 mois = chiffre de plaquettes > 50 G/L au moins 5 des 6 visites entre 3 et 6 mois

Population: PTI Chroniques

PTI Chroniques: 95/101 (94 %)

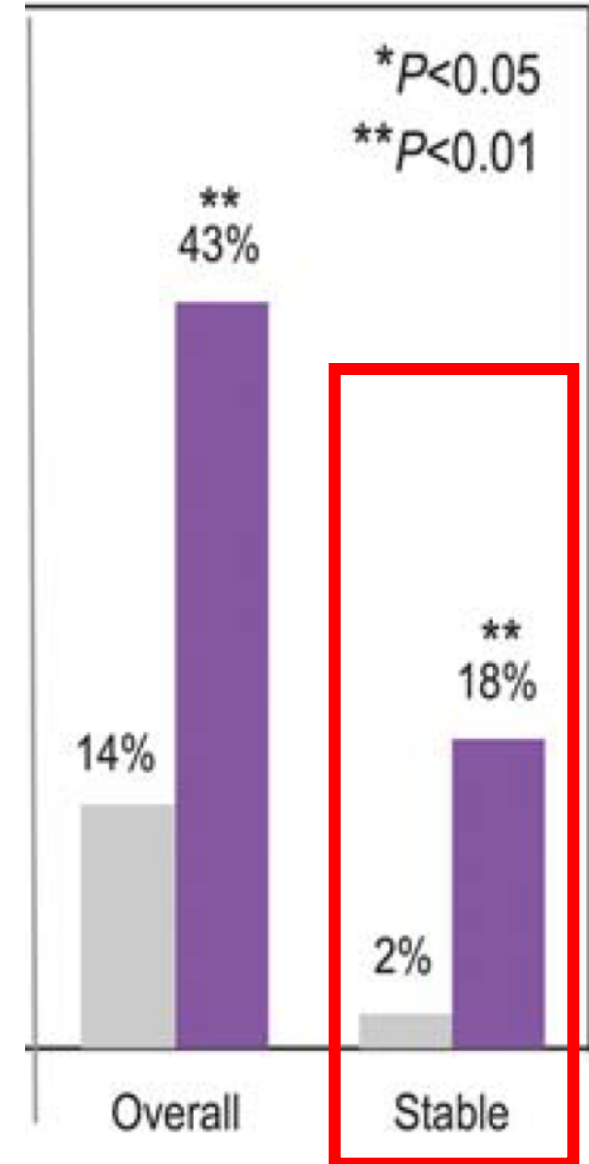
Durée d'évolution: 8.7 ans (0.3-53)

AR-TPO: 47/101 (47%)

IS: 44/101 (44%)

Splénectomie: 34/101 (34%)

Rituximab: 34/101 (34 %)

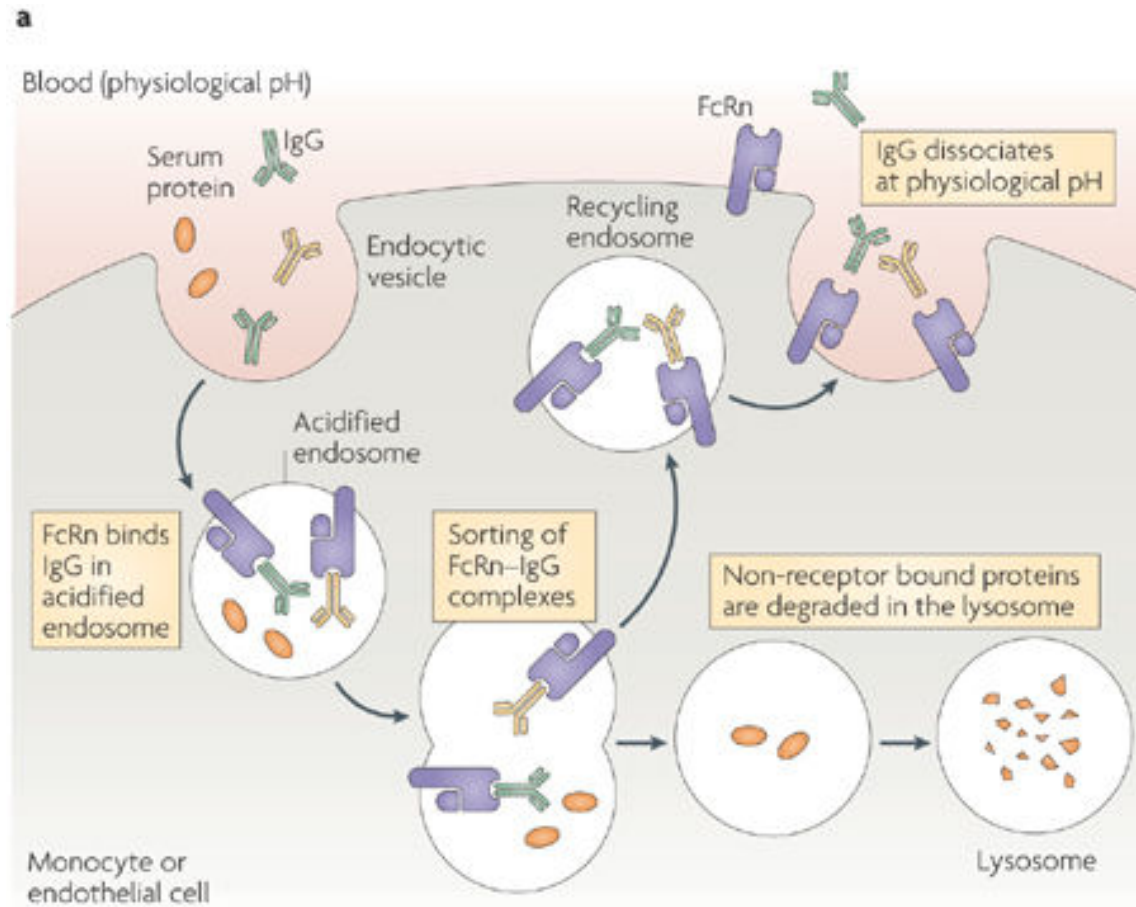


Adverse reaction	Fostamatinib (N = 102)				Placebo (N = 48)			
	Mild %	Moderate %	Severe %	Total %	Mild %	Moderate %	Severe %	Total %
Any AE	32	35	16	83	42	19	15	75
Diarrhea ^a	21	10	1	31	13	2	0	15
Hypertension ^b	17	9	2	28	10	0	2	13
Nausea	16	3	0	19	8	0	0	8
Dizziness	8	2	1	11	6	2	0	8
ALT increased	5	6	0	11	0	0	0	0
AST increased	5	4	0	9	0	0	0	0
Respiratory infection ^c	7	4	0	11	6	0	0	6
Rash ^d	8	1	0	9	2	0	0	2
Abdominal pain ^e	5	1	0	6	2	0	0	2
Fatigue	4	2	0	6	0	2	0	2
Chest pain	2	3	1	6	2	0	0	2
Neutropenia ^f	3	2	1	6	0	0	0	0

Nouvelle molécule efficace dans le PTI

- Place dans l'arsenal thérapeutique ?
- Profil de tolérance intermédiaire
- PTI réfractaire ?
- En association à d'autres molécules ?

➤ Anti-FcRn (rozanolixizumab, efgartigimod)



Phase II, Multiple-Dose Study of Anti-FcRn Antibody, Rozanolixizumab (UCB7665), in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: Interim Analysis Robak ASH 2017

Phase 2 Clinical Trial of Efgartigimod in Immune Thrombocytopenia and Phase 1/2 Clinical

Nature reviews 2007

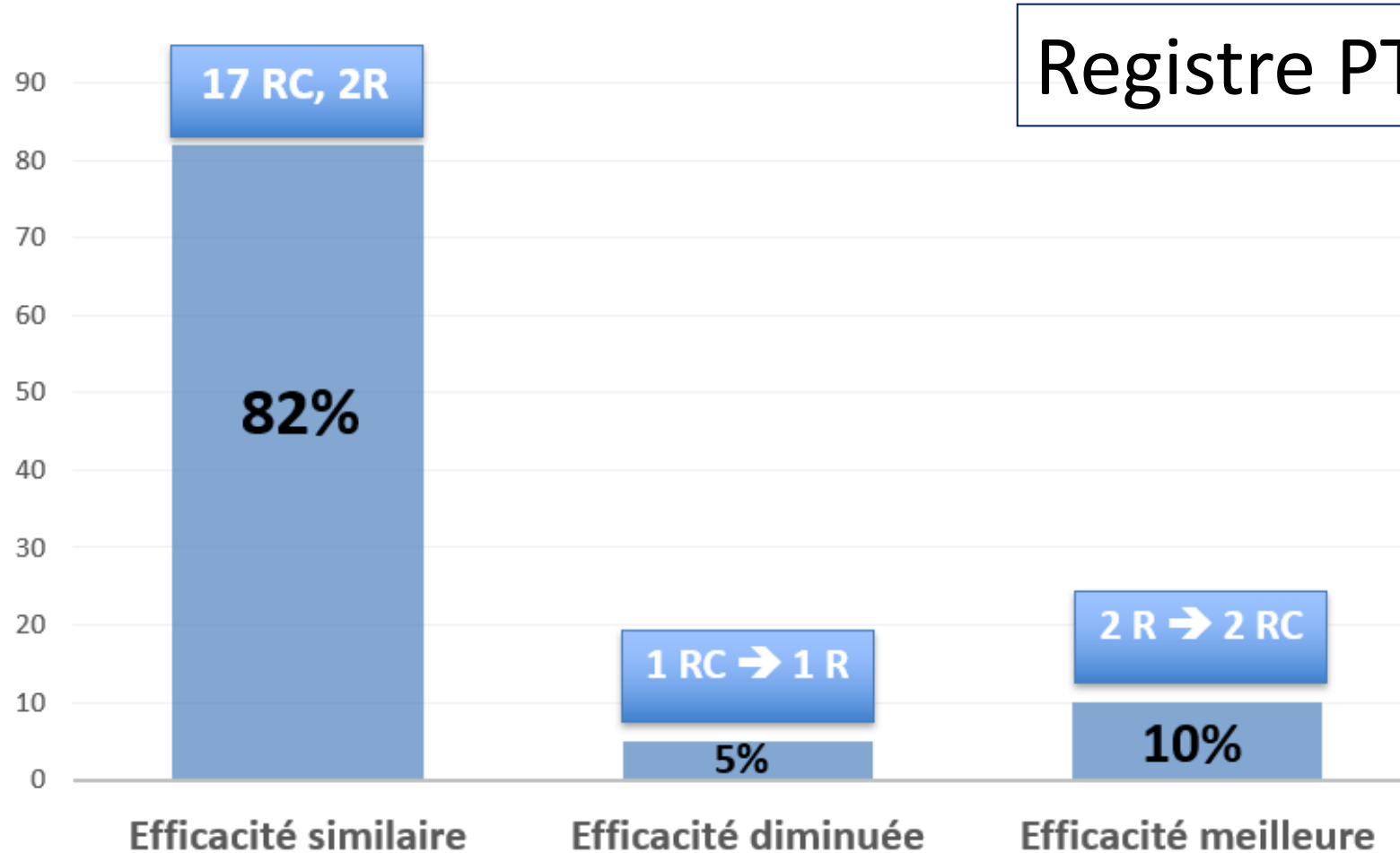
Nouvelles stratégies thérapeutiques

PTI persistant ou chronique

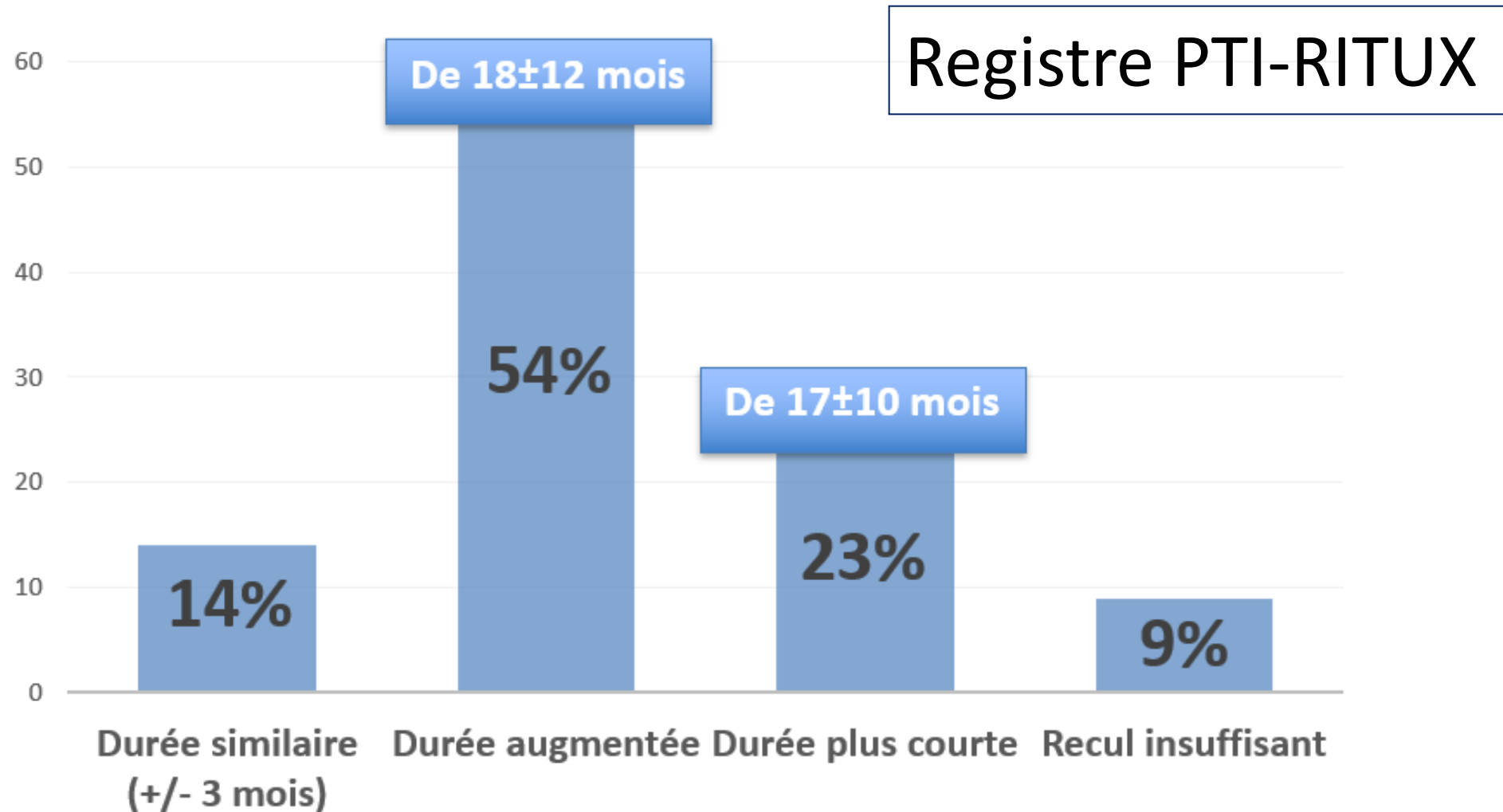
- Nouveaux traitements
- Rituximab d'entretien ?
- Combinaisons de traitements avec la déplétion B ?

COMPARAISON DU PREMIER RETRAITEMENT AVEC RTX INITIAL

22 MALADES RÉPONDEURS INITIALEMENT (21 ± 12 mois)



COMPARAISON DU PREMIER RETRAITEMENT AVEC RTX INITIAL



- **Réponse identique ou améliorée par rapport à la 1^{ère} cure dans > 90% des cas**
- **Durée de réponse augmentée dans plus de la moitié des cas**
- **Bon profil de tolérance +++**

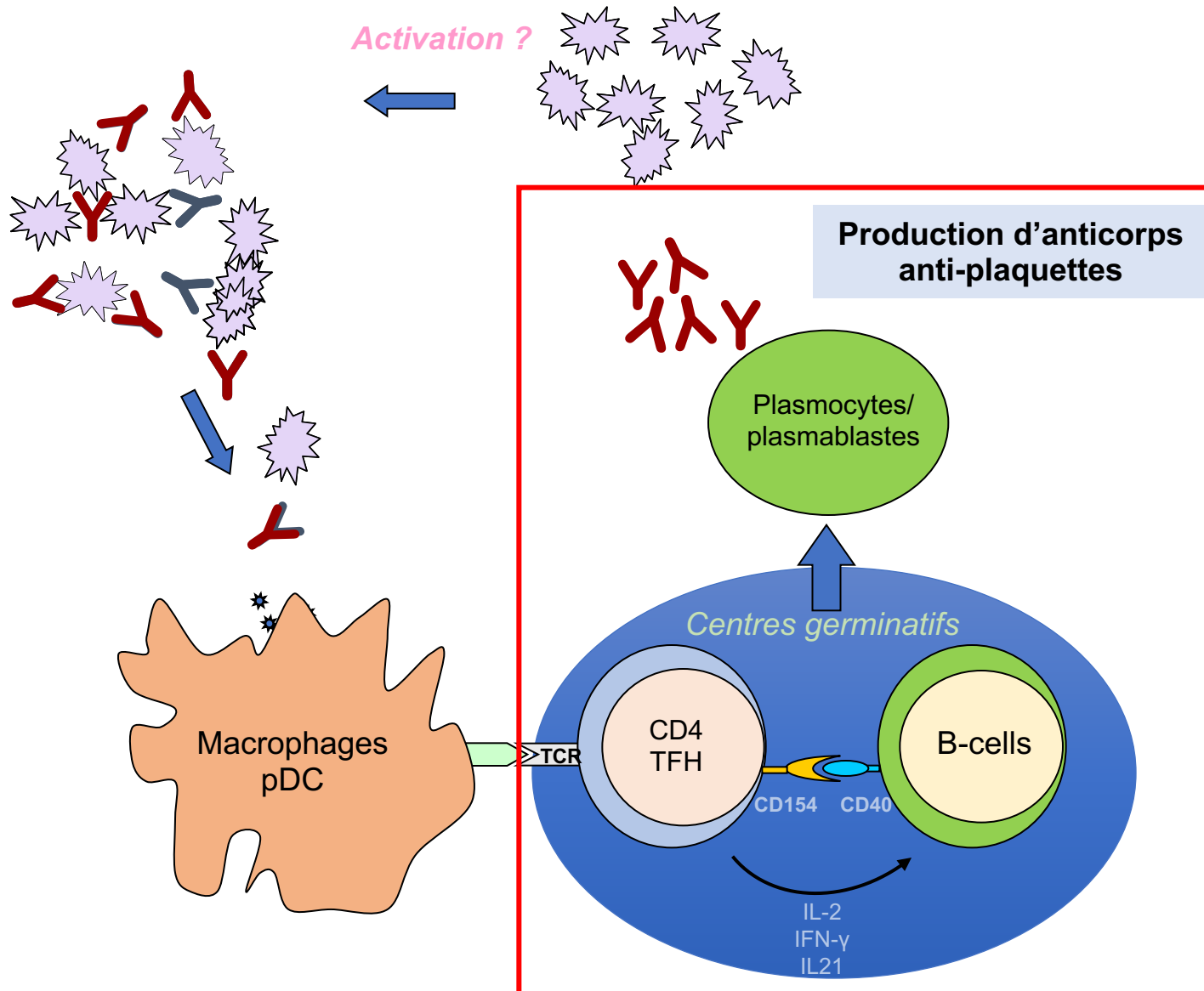
A considérer chez les patients qui ont déjà eu une réponse prolongée et n'ont pas d'hypogammaglobulinémie

Nouvelles stratégies thérapeutiques

PTI persistant ou chronique

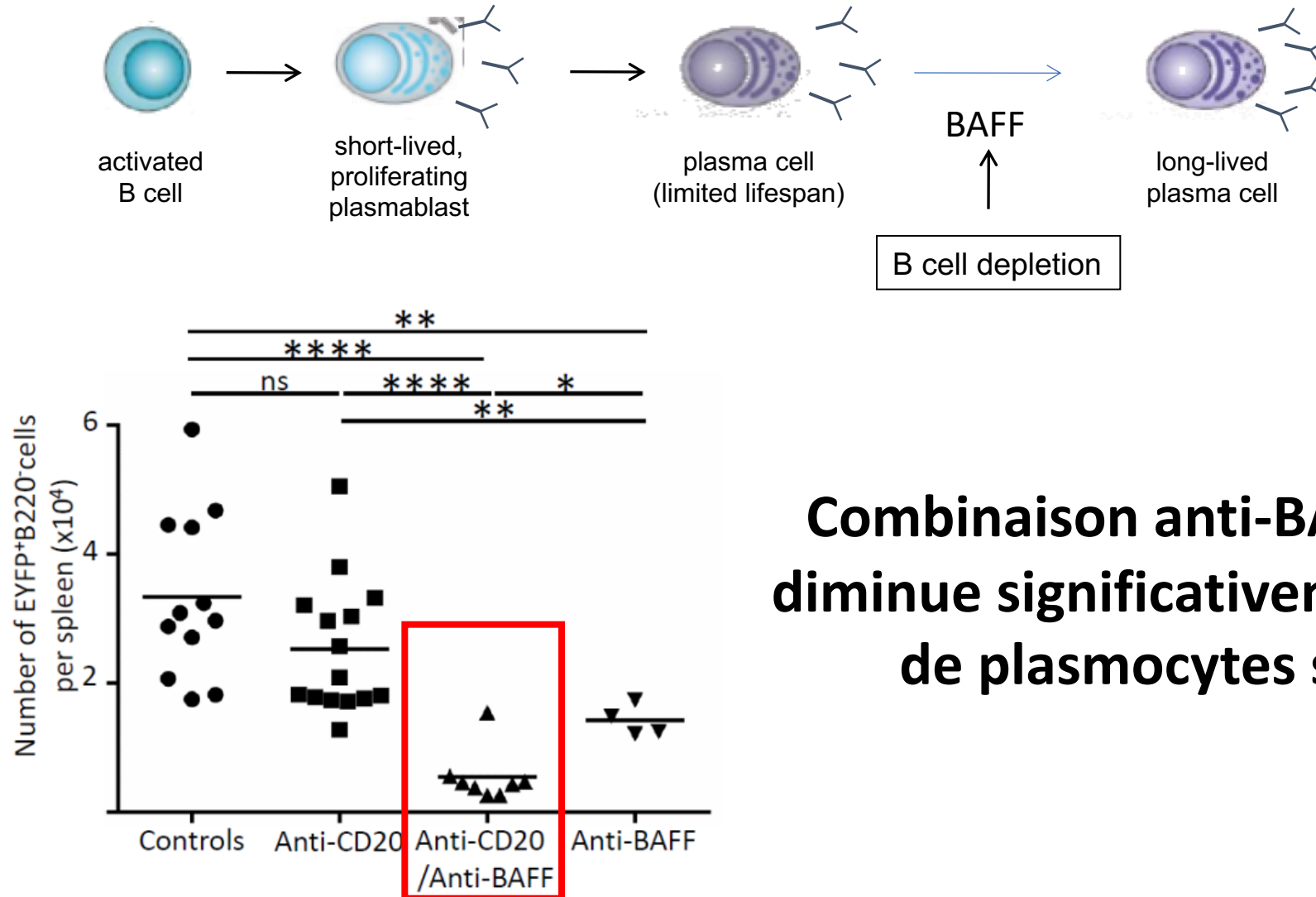
- Nouveaux traitements
- Rituximab d'entretien ?
- **Combinaisons de traitements avec la déplétion B ?**

Inhibition de la production d'anticorps anti-plaquettes



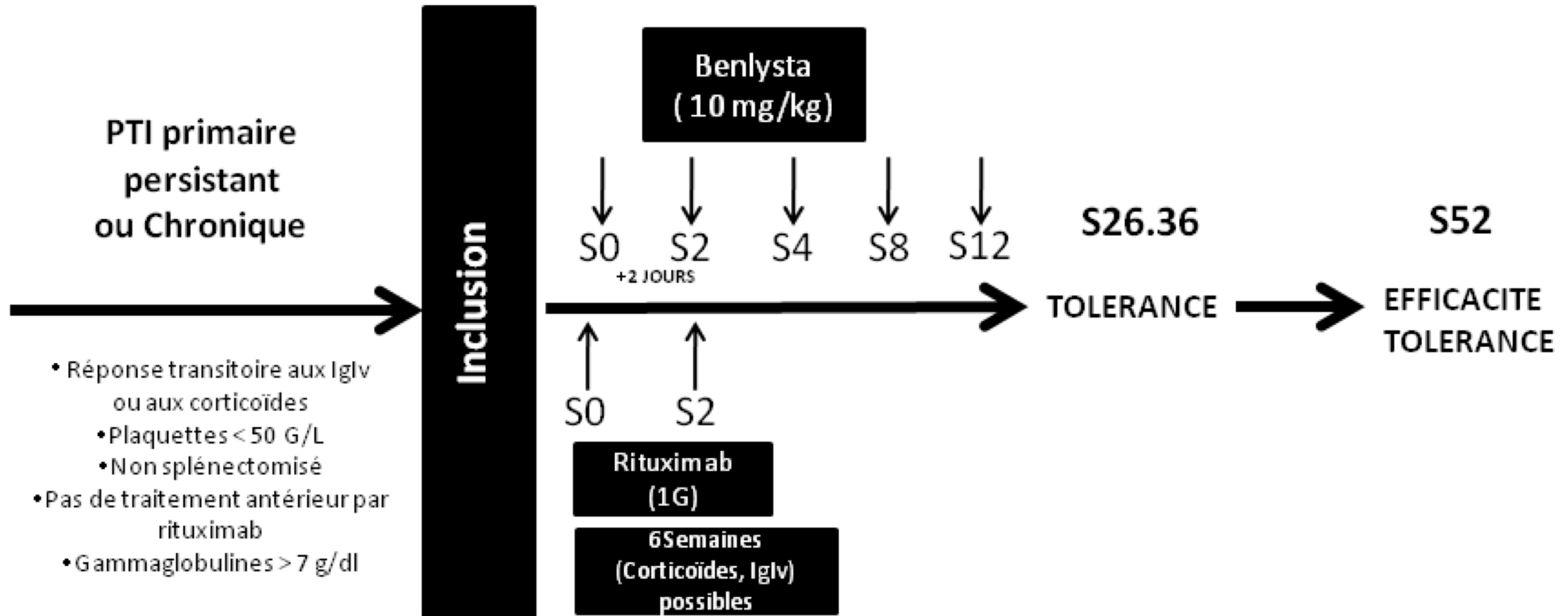
RTX + DEX (Busse, 2014)
RTX + CSA + DEX (CHOI 2015)
RTX + Anti-BAFF

Emergence de plasmocytes à longue durée vie splénique après traitement par anti-CD20



**Combinaison anti-BAFF/anti-CD20
diminue significativement le nombre
de plasmocytes spléniques**

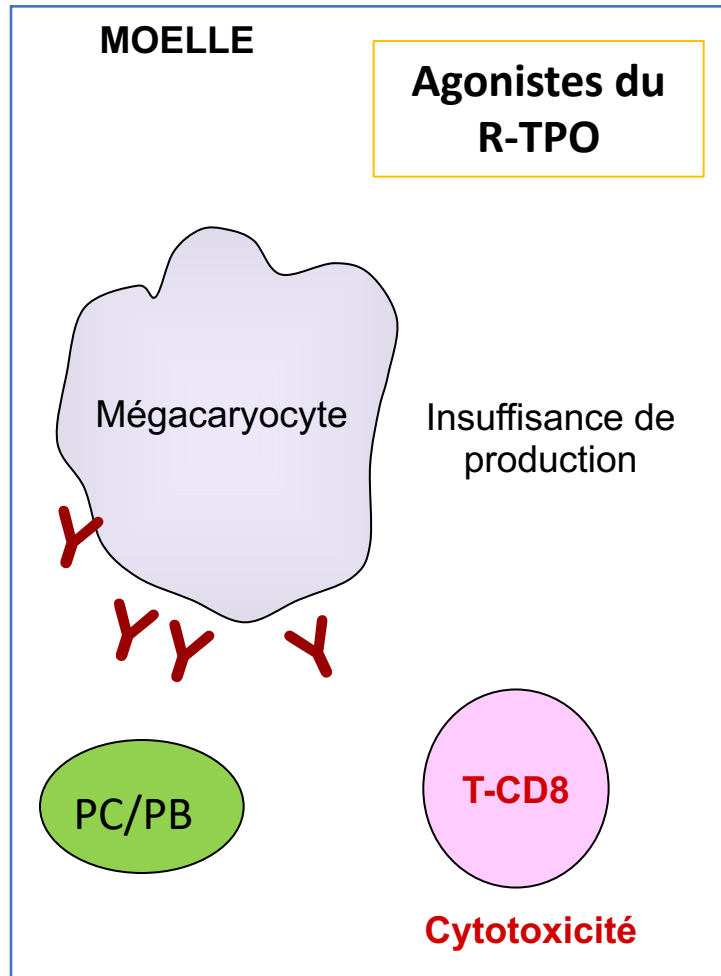
RITUX-PLUS



Nouvelles stratégies thérapeutiques

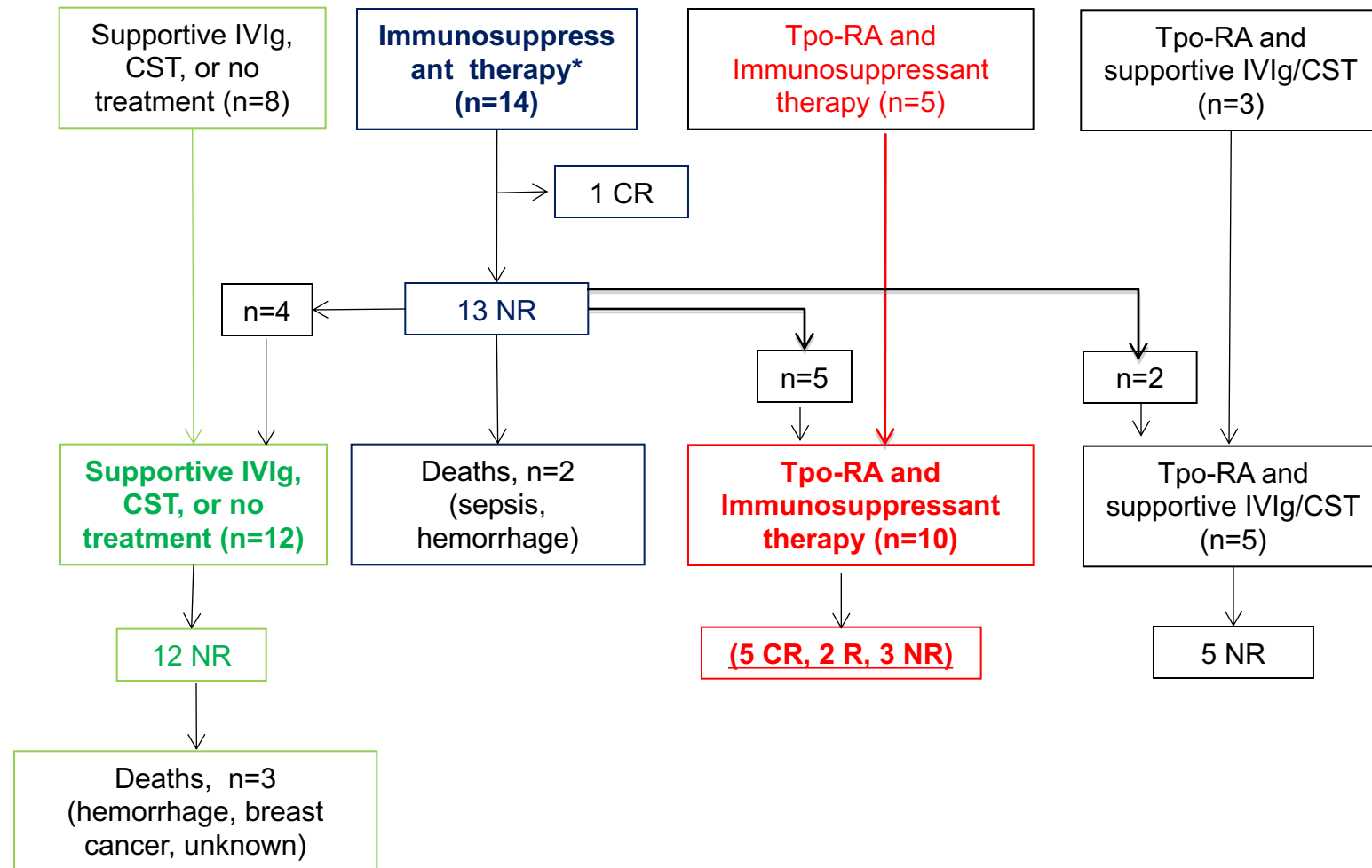
PTI MULTI-REFRACTAIRE





Est-ce que l'efficacité des ARTPO peut-être restaurée par un traitement immunosuppresseur ?

30 multirefractory ITP without malignant hematological disorder

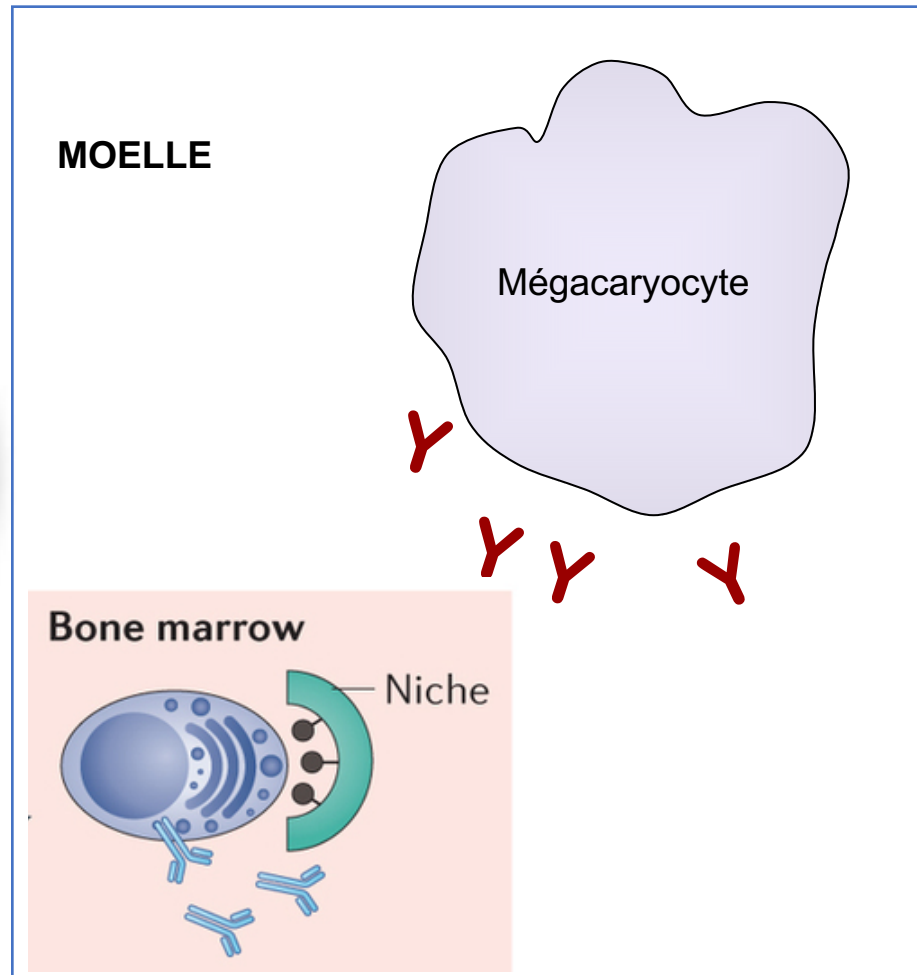


- Données superposables sur 21 PTI multi-réfractaires traités par AR-TPO + IS
- RC 13/21 (62 %) R 2/21 (10%) à M3
- Supériorité du MMF > AZA ?



**9 avaient reçu un IS avant ARTPO
40 % de rechutes dans le suivi...**

CIBLER les plasmocytes à longue durée vie médullaire Auto-réactifs



Inhibiteurs du protéasome
(expérience dans l'AHAI)

➔ IXA-CYTO

Anti-CD38 ??
(expérience dans l'AHAI)

Nouvelles stratégies

**Nouveaux
traitements ?**



**Combinaisons
de
traitements**

Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration

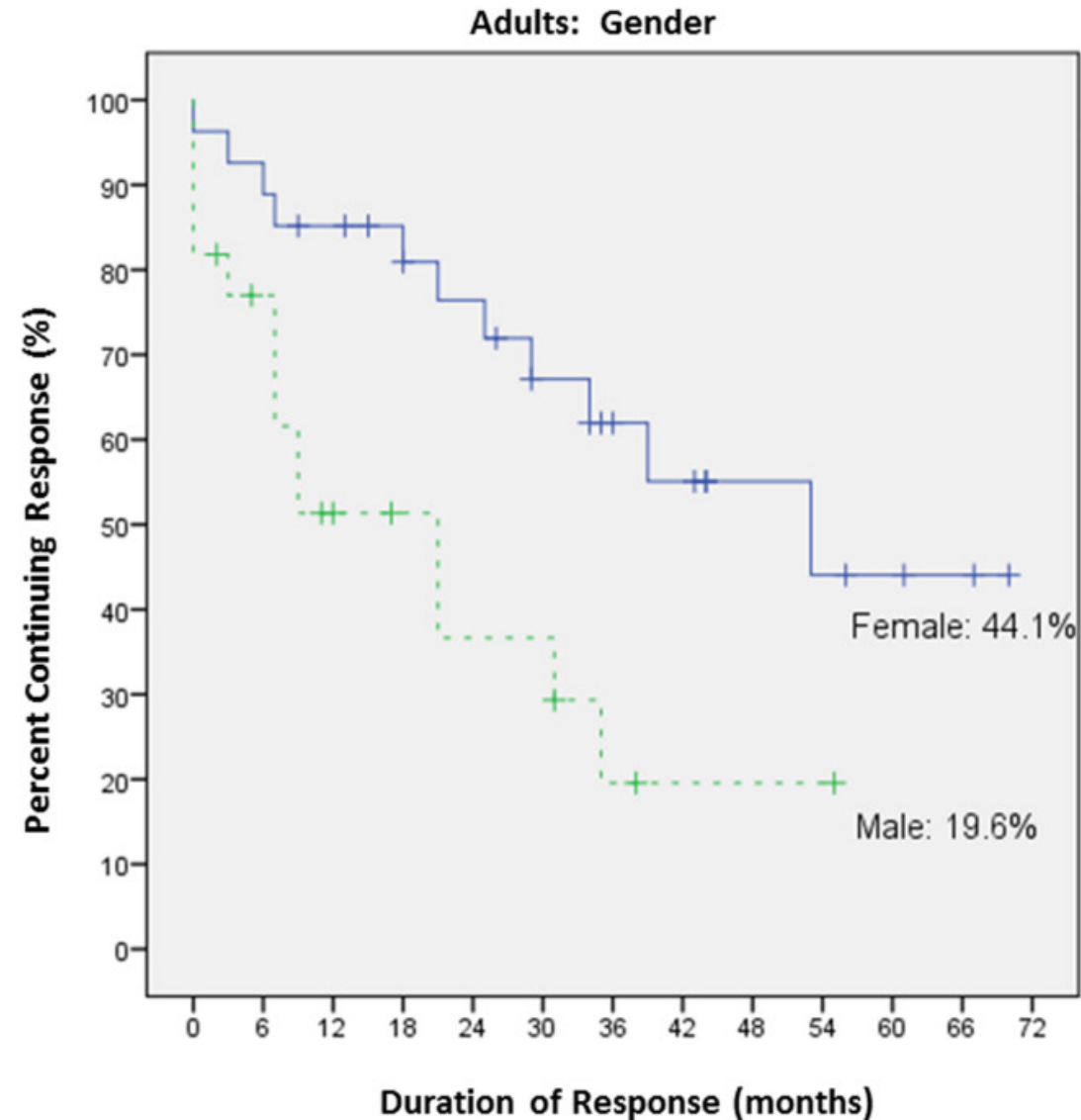
Bussel J, *et al. Haematologica* 2014;99:1264–71

Design

- Initially retrospective, then prospective, study
- 67 patients
- 375 mg/m² x 4 RTX combined with 3 x 4-day cycles of DXM (max. 40 mg)

Estimated 5 year-RR: 44%

Risk of transient and symptomatic hypogammaglobulinemia



DXM, dexamethasone; RR, response rate; RTX, rituximab.

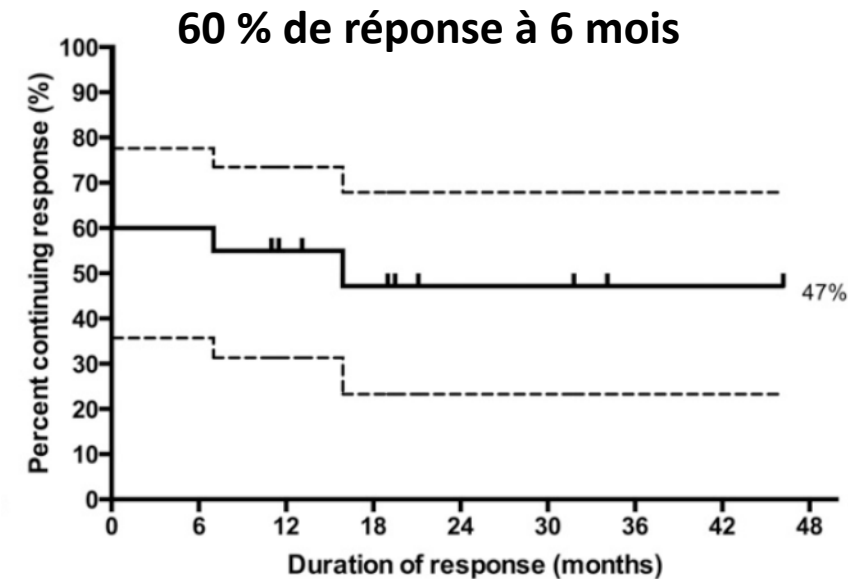
A novel triple therapy for ITP using high-dose dexamethasone, low-dose rituximab, and cyclosporine (TT4)

Philip Young-Ill Choi,¹ Fernando Roncolato,² Xavier Badoux,² Sundra Ramanathan,² Shir-Jing Ho,² and Beng H. Chong^{1,2}

¹St George Clinical School, University of New South Wales, Kogarah, NSW, Australia; and ²Department of Haematology, St George Hospital, Kogarah, NSW, Australia

Design

- Prospective
- 20 patients (Chronic, n=13)
- 100 mgx 4 RTX combined with 4-day DX 40 mg and cyclosporine 2.5-3 mg/kg 1-28 days.



2 (10%) hypogammaglobulinemia

	FIT1		FIT2		Pooled	
	Placebo (n = 25)	Fostamatinib (n = 51)	Placebo (n = 24)	Fostamatinib (n = 50)	Placebo (n = 49)	Fostamatinib (n = 101)
Age, median (range), years	57 (26–77)	57 (20–88)	50 (20–78)	50 (21–82)	53 (20–78)	54 (20–88)
ITP Classification, n (%)						
Persistent	3 (12)	3 (6)	1 (4)	3 (6)	4 (8)	6 (6)
Chronic	22 (88)	48 (94)	23 (96)	47 (94)	45 (92)	95 (94)
Duration of ITP, median (range), years	5.5 (0.4–45.0)	7.5 (0.6–53.0)	10.8 (0.9–29.1)	8.8 (0.3–50.2)	7.8 (0.4–45)	8.7 (0.3–53)
Prior treatments, n (%)						
Corticosteroids	25 (100)	46 (90)	22 (92)	48 (96)	47 (96)	94 (93)
IVIg or IV Anti-D	17 (68)	33 (65)	10 (42)	19 (38)	27 (55)	52 (51)
Thrombopoietic agents	15 (60)	27 (53)	10 (42)	20 (40)	25 (51)	47 (47)
Immunosuppressants	12 (48)	22 (43)	10 (42)	22 (44)	22 (45)	44 (44)
Splenectomy	10 (40)	20 (39)	9 (38)	14 (28)	19 (39)	34 (34)
Rituximab	11 (44)	26 (51)	3 (13)	8 (16)	14 (29)	34 (34)
Danazol	4 (16)	7 (14)	5 (21)	13 (26)	9 (18)	20 (20)
Chemotherapy	2 (8)	4 (8)	4 (17)	5 (10)	6 (12)	9 (9)
Other (Dapsone)	3 (12)	10 (20)	0	0	3 (6)	10 (10)
Baseline platelet count, mean, / μ L (range)	15 844 (1000-48 000)	16 202 (1000-51 000)	23 958 (1000-156 000)	15 900 (1000-33 000)	19 818 (1000-156 000)	16 052 (1000-51 000)