



Immunthrombozytopenie (ITP) bei Kindern

Studienergebnisse Eltrombopag und Romiplostim

Prof. Dr. Bernd Gruhn, Universitätsklinikum Jena

Baselinemerkmale der randomisierten Population

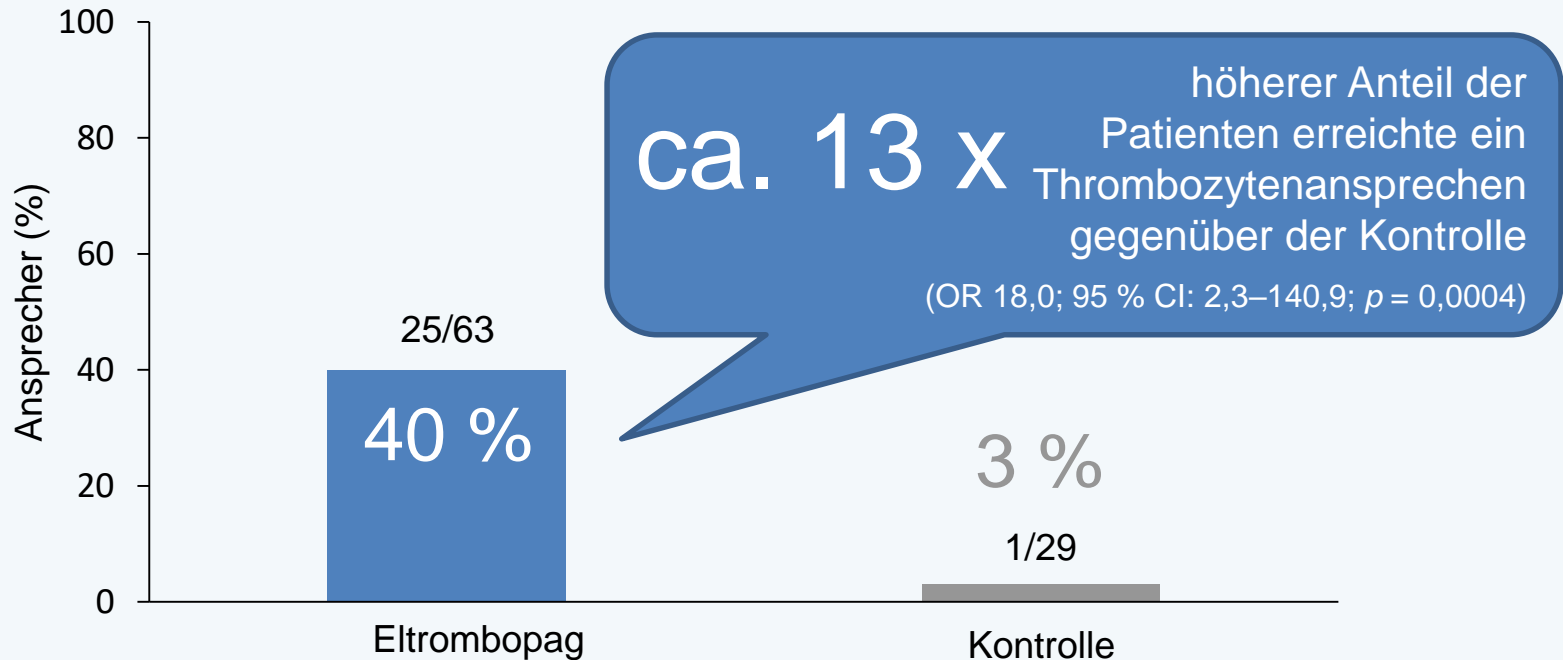
	Eltrombopag (n = 63)	Kontrolle (n = 29)
Alter, Jahre	9,4	9,8
Geschlecht Männlich	33 (52 %)	15 (52 %)
Gewicht, kg	41,0	42,7
Zeit seit der ITP-Diagnose in Monaten	41	53
Verwendete ITP-Medikation bei der Baseline	13 (21 %)	1 (3,4 %)
Vorherige ITP-Medikation		
Jede	60 (95 %)	28 (97 %)
≥ 2	46 (73 %)	26 (90 %)
Splenektomie	4 (6 %)	0
Thrombozyten $\leq 15 \times 10^9/l$	38 (60 %)	19 (66 %)
Ethnische Herkunft		
Ostasiatisch*	20 (32 %)	10 (34 %)
Sonstige†	43 (68 %)	19 (66 %)

Daten sind Mittelwerte oder n (%); *einschließlich japanische, ostasiatische oder südostasiatische Herkunft; †einschließlich Weiße (arabische, nordafrikanische und europäische Herkunft), Afroamerikaner (n = 1) und gemischte Ethnizität (n = 1)

Tabelle übernommen von Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 1649–58

Erreichen primärer Endpunkt

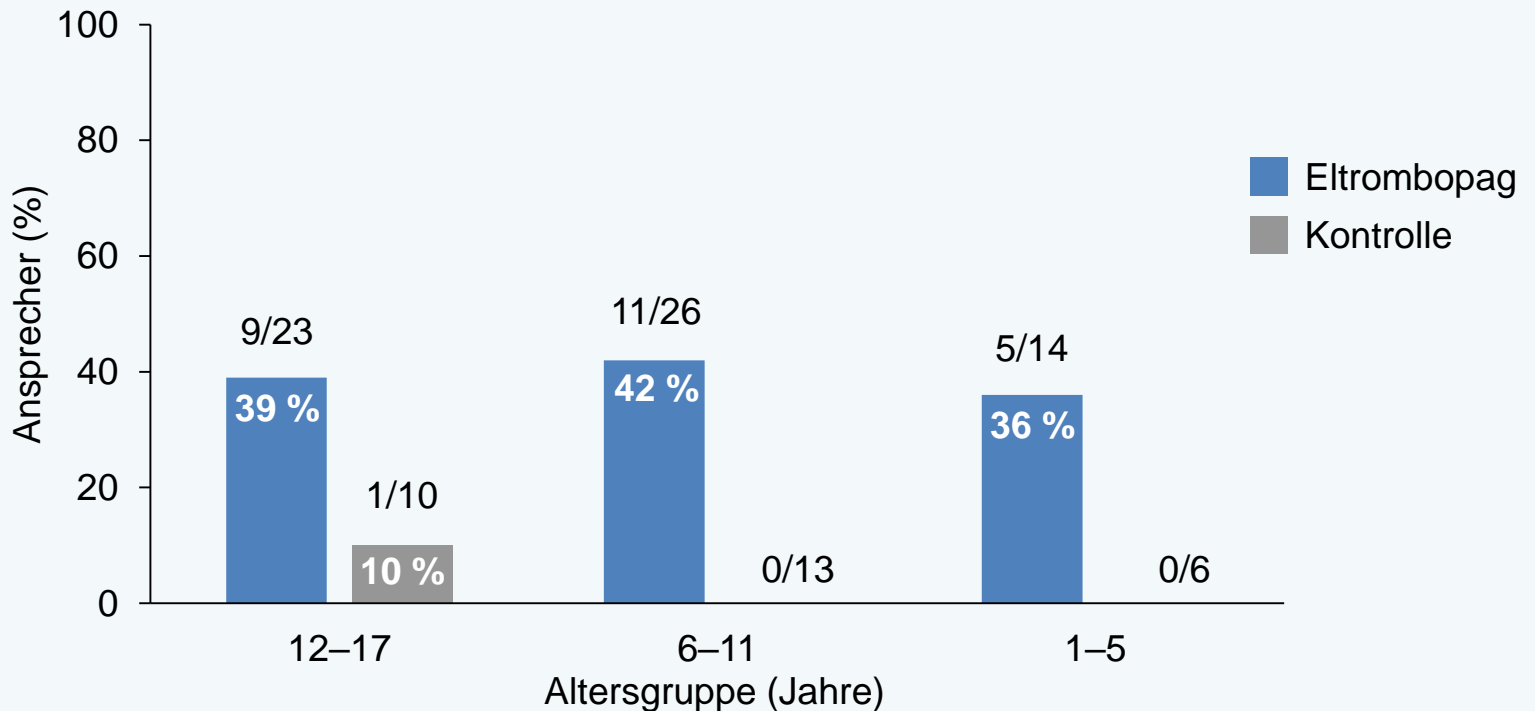
Primäres Ergebnis: Der Anteil der Kinder, die zwischen Woche 5 und Woche 12 mindestens 6 Wochen lang eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten



Ein **anhaltendes Thrombozytenansprechen** wurde von 40 % der Kinder unter Eltrombopag erzielt

Erreichen des sekundären Endpunktes

Der Anteil der Kinder, die mindestens einmal zwischen den Tagen 8 und 43 während der randomisierten Phase eine Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ erreichten, ohne die Verwendung von Bedarfsmedikamenten



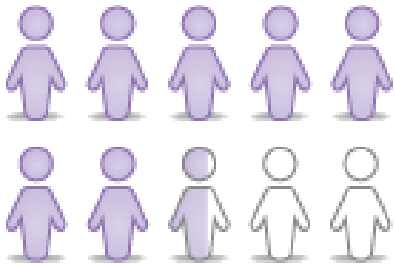
Das Thrombozytenansprechen mit Eltrombopag war über alle Altersgruppen hinweg konsistent

Erreichen des sekundären Endpunktes

Sekundärer Endpunkt (Open-Label-Teil der Studie): Ansprechen an einem Zeitpunkt der Studie (Thrombozytenzahlen über 50.000 / μ l)

**Alter 12-17 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

Eltrombopag: **77 %**



**Alter 6-11 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

Eltrombopag: **76 %**



**Alter 1-5 Jahre
Sekundärer Endpunkt
(Open-Label-Teil der Studie):**

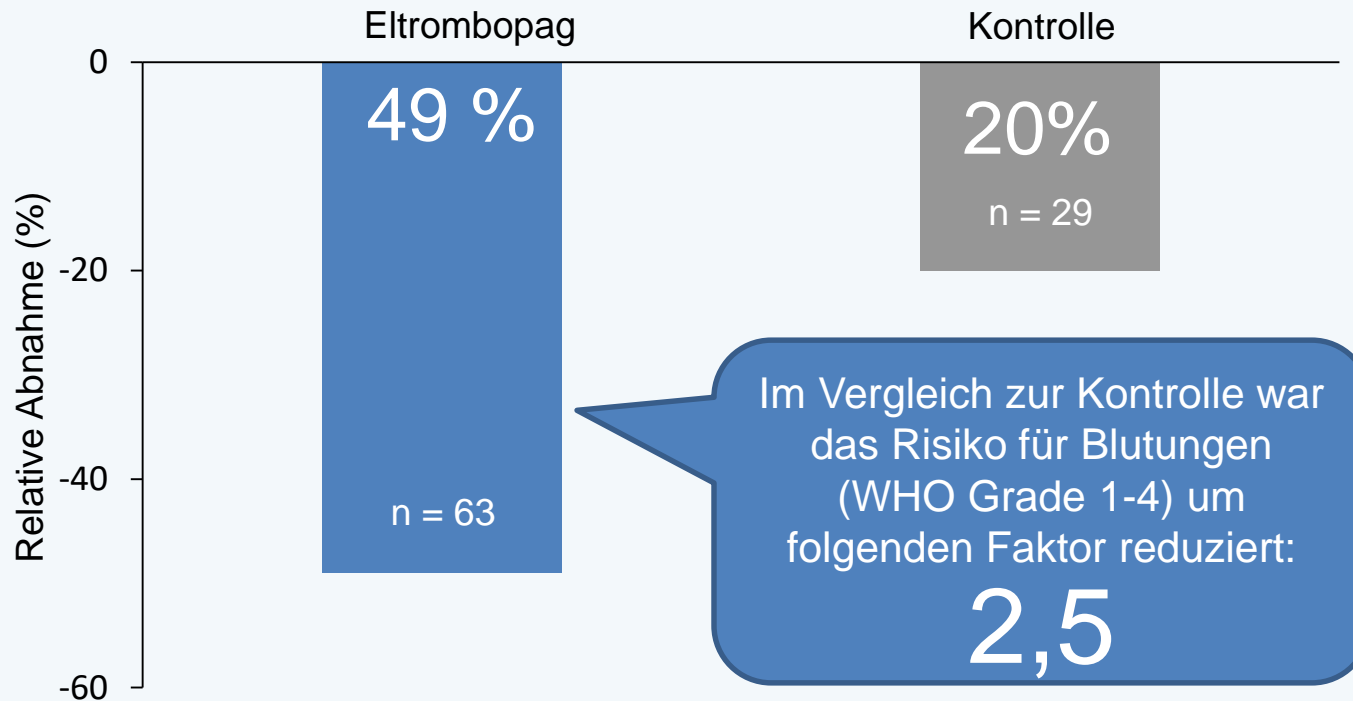
Eltrombopag: **95 %**



Bei Kindern mit chronischer ITP wurde ein stabiles Thrombozytenansprechen nach der Behandlung mit Eltrombopag beobachtet

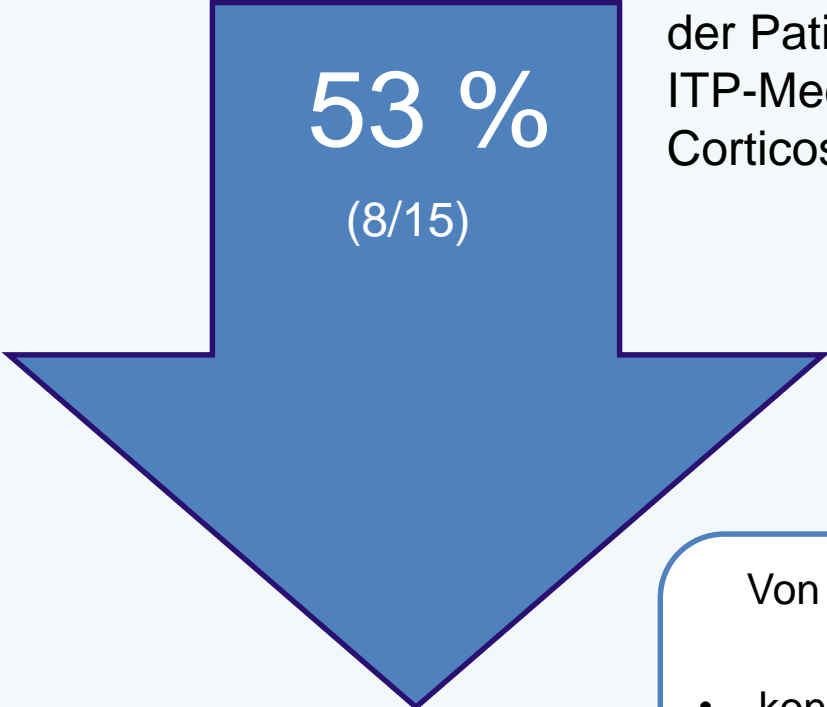
Die Behandlung mit Eltrombopag senkte die Blutungsinzidenz

Relative Abnahme der Patienten mit jeglichem Blutungsereignis (WHO Grade 1-4) in Woche 12 gegenüber der Baseline



Eltrombopag-Behandlung senkte die relative Inzidenz von Blutungen (WHO Grade 1 – 4) um 49 % von der Baseline bis Woche 12 (71,4 % bei der Baseline und 36,5 % in Woche 12)

Reduktion von Begleitmedikation



53 %
(8/15)

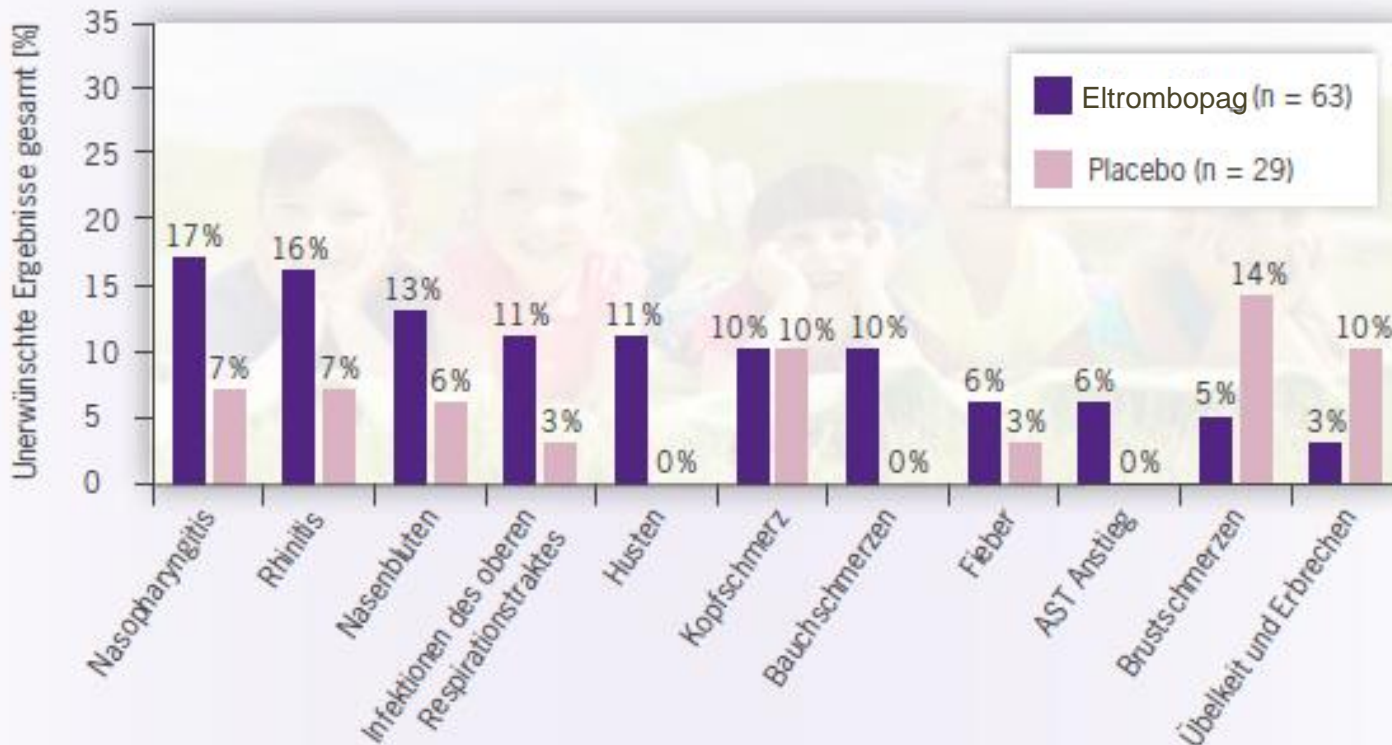
der Patienten konnten ihre begleitenden ITP-Medikamente, in erster Linie Corticosteroide, reduzieren oder absetzen

Von den 15 Patienten, die bei der Baseline der OLP begleitende Medikamente nahmen:

- konnten 7 ihre Medikamente dauerhaft absetzen
- und ein Patient konnte die Dosis des Medikaments anhaltend reduzieren, ohne Verwendung von Bedarfsmedikamenten

Sicherheit PETIT2-Studie

Unerwünschte Ereignisse (Doppel-Blind-Phase) bei $\geq 5\%$ der Patienten



DBP: doppelblinde Phase

Grainger JD, et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. Lancet 2015; 386: 1649–58

PETIT2: unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

- Es wurden keine thromboembolischen Ereignisse oder Malignitäten berichtet
- Katarakt trat bei 2 Patienten auf, die Eltrombopag erhielten; beide hatten auch Corticosteroide genommen und einer hatte bereits einen bestehenden Katarakt
- Hepatobiliäre Laborbefunde waren überwiegend leicht, reversibel und wurden nicht von Anzeichen für eine eingeschränkte Leberfunktion begleitet

Eltrombopag wurde von Kindern im allgemeinen gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert

PETIT2 – Zusammenfassung Ergebnisse

- In der Studie PETIT2 hat sich die Behandlung mit Eltrombopag als effektiv für die Steigerung der Thrombozytenzahlen bei Kindern mit chronischer/persistierender ITP erwiesen
- Ein klinischer Nutzen wurde anhand einer Reduzierung von Blutungen und begleitenden Medikamenten, in erster Linie Corticosteroide, gegenüber der Baseline demonstriert
- Ein anhaltendes Thrombozytenansprechen wurde beim primären Endpunkt von 40 % der Kinder unter Eltrombopag erzielt
- Das Ansprechen auf Eltrombopag war über alle Altersgruppen hinweg konsistent
- Eltrombopag-Behandlung senkte die relative Inzidenz von Blutungen (WHO Grade 1 – 4) um 49 % von der Baseline bis Woche 12 (71,4 % bei der Baseline und 36,5 % in Woche 12)
- Eltrombopag wurde von Kindern gut vertragen und es wurden keine neuen Sicherheitsbedenken identifiziert sowie keine thromboembolischen Ereignisse oder Malignitäten berichtet.

Studiendesign^{1,2}

Multizentrische, einarmige, offene Verlängerungsstudie^a

Studienpopulation:

- Beendete pädiatrische ITP-Studie (20030213)^a der Phase 1/2 mit Romiplostim
- Thrombozytenwert $\leq 50 \times 10^9/l$
- Keine signifikante Veränderung der med. Vorgeschichte

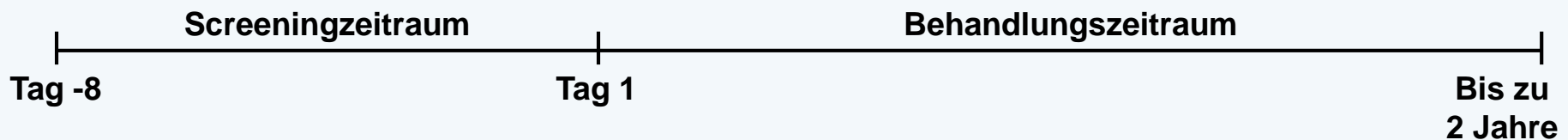


Romiplostim s.c. QW

1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ^b oder letzte Dosis der früheren Studie

- Dosisanpassungen zur Erhaltung eines Thrombozytenwerts von $50\text{--}200 \times 10^9/l$ ^c
- Reduktion der Baseline-ITP-Therapien bei Thrombozytenwerten $> 50 \times 10^9/l$ erlaubt
- Notfallmedikation erlaubt

n = 21



^a Die Studie 20030213 dauerte für Erwachsene bis zu 277 Wochen. Die hier berichteten Daten enthalten nur die pädiatrische Subgruppe.

^b Wenn mehr als 24 Wochen seit der letzten Dosierung des Studienmedikaments vergangen waren oder wenn der Teilnehmer in der vorangegangenen Studie Placebo bekommen hatte, wurde eine Dosis von 1 $\mu\text{g}/\text{kg}$ verabreicht.

^c Ein Patient, der in die Verlängerung dieser Studie aufgenommen wurde, erhielt keine Romiplostim-Dosis.

ITP = Immunthrombozytopenie; QW = einmal wöchentlich; s.c. = subkutan.

1. Nugent D, et al. Poster präsentiert auf dem: ASPHO 24th Annual Meeting; April 13–16, 2011; Baltimore, MD, USA. Poster 147.

2. Kuter DJ, et al. Br J Haematol. 2013;161:411-423.

Zusammenfassung

- Romiplostim erhöhte bei pädiatrischen Patienten die Thrombozytenwerte
- Keine signifikante Toxizitäten oder Blutungen gemeldet
- Erfolgreiche Verabreichung zu Hause und/oder durch eine Betreuungsperson
- In der Romiplostim-Gruppe geringerer prozentualer Anteil von Patienten als unter Placebo, die während des Behandlungszeitraums eine Notfallmedikation erhielten

Methoden

- Alle Patienten erhielten s.c. Romiplostim QW;
- Gleiche Startdosis wie die letzte Dosis in der Vorgängerstudie (1–10 µg/kg) oder 1 µg/kg (für Placebo-Patienten oder > 24 Wochen nach der letzten Dosis)
 - Wöchentliche Dosisanpassung zum Erreichen von Thrombozytenwerten von 50–200 x 10⁹/l;
 - Maximaldosis 10 µg/kg
- **Definition Thrombozytenansprechen:**
Thrombozytenwerte ≥ 50 x 10⁹/l
(ohne Messungen innerhalb von 4 Wochen nach einer Notfalltherapie)
- **Definition Remission:**
Thrombozytenwert ≥ 50 x 10⁹/l für ≥ 24 Wochen ohne ITP-Behandlungen (einschließlich Romiplostim)
- Patienten, die während der Studie 18 Jahre alt wurden, konnten weiterhin in der Studie bleiben

Zusammenfassung

- Die Anwendung von Romiplostim war bei pädiatrischer ITP gut verträglich: keine thrombotischen Ereignisse, klinisch signifikanten Knochenmark-veränderungen oder Todesfälle über 182 Patientenjahre
- Rate schwerwiegender UE ca. 30 %;
nur ein Patient mit behandlungsbezogenen schweren UE (Thrombozytopenie, Epistaxis und Anämie)
- 72 % der Kinder zeigten während ≥ 75 % der Zeit ein Thrombozytenansprechen, 58 % während ≥ 90 % der Zeit
 - Mediane Thrombozytenwerte:
 - > 50–200 x $10^9/l$ ab Woche 2
 - > 100 x $10^9/l$ in Woche 24–260
- 23 % der Patienten mit langjähriger ITP (mediane Dauer 3 Jahre) konnten für ≥ 6 Monate alle ITP-Medikationen (einschließlich Romiplostim) absetzen

Studiendesign

Studienpopulation:

- Pädiatrische Patienten aus 17 Ländern mit ITP seit ≥ 6 Monaten und ≥ 1 früherer ITP-Therapie
- Thrombozytenwert $\leq 30 \times 10^9/l$ beim Screening oder unkontrollierte Blutungen



Romiplostim s.c. QW für ≤ 3 Jahre

- $1 \mu\text{g}/\text{kg}^b$, wöchentliche Erhöhung um $1 \mu\text{g}/\text{kg}$ bis auf $10 \mu\text{g}/\text{kg}$ oder bis zu einem Thrombozytenwert von $50\text{--}200 \times 10^9/l^c$
- Knochenmarkuntersuchung zu Baseline und nach 1 und 2 Jahre (nur EU-Zentren)

n=203

Primärer Endpunkt:

Prozentualer Anteil der Zeit mit einem Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/l$ während der ersten 6 Monate des Behandlungszeitraums, beginnend ab Woche 2, ohne Anwendung von Notfallmedikation während der letzten 4 Wochen

Dargestellt sind die Ergebnisse des zweiten Daten-Cutoffs

ALT = Alanin-Transaminase; AST = Aspartat-Transaminase; ITP = Immunthrombozytopenie; ULn=upper limit of normal (oberer Normgrenzwert).

ClinicalTrials.gov. www.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02279173. Letzter Zugriff: 23. Juni 2016.

Zusammenfassung

- Medianer prozentualer Zeitanteil mit Thrombozytenansprechen in den ersten 6 Monaten 50 %;
- 88 % der Kinder zu irgendeinem Zeitpunkt mit Thrombozytenansprechen
- Mediane Dosis insgesamt 6,9 µg/kg
- Das Erreichen einer Dosis von 10 µg/kg war wahrscheinlicher bei:
 - Thrombozyten-Ausgangswert $< 10 \times 10^9/l$,
 - frühere Splenektomie
 - Alter unter 6 Jahren
- Keine neuen Sicherheitssignale während einer Exposition über 226 Patientenjahre
 - Bei 3 % (6/201) der Patienten wurden neutralisierende Antikörper gegen Romiplostim gefunden
 - 5/6 hatten weiterhin mit erhöhten Thrombozytenwerte, bei 2/6 wurden bei erneuten Tests keine Antikörper gefunden