

# CONFERENCE INSIGHT

I fattori di crescita emopoietici: traguardo raggiunto

*Roma – 27 maggio 2010*



## CONFERENCE INSIGHT

I fattori di crescita emopoietici: traguardo raggiunto

Roma – 27 maggio 2010

ISBN 978 88 7556 583 1

ISSN 2038-8667

Anno VIII, N. 3, dicembre 2010

### Comitato Editoriale

Stephanie Blick

Laura Brogelli

Giuliana Gerardo

Luisa Granziero

Claudio Oliveri

Filippo Polcaro

### Redazione

Rosy Bajetti

### Produzione

Atlanta Biondi

Loredana Biscardi

Silvia Minora

Rita Sgreccia



---

Wolters Kluwer Health

Via B. Lanino, 5  
20144 Milano

Via R. Gigante, 20  
00143 Roma

[www.wkhealth.it](http://www.wkhealth.it)

© 2010 Wolters Kluwer Health Italy Srl

Conference Insight. Registrazione del Tribunale di Milano n. 712 del 18 dicembre 2002

Direttore responsabile: Giulio Zuanetti

Finito di stampare nel mese di dicembre 2010 da Geca S.p.A. (Cesano Boscone - MI)

Pubblicazione fuori commercio riservata alla Classe Medica

Tutti i diritti sono riservati, compresi quelli di traduzione in altre lingue. Nessuna parte di questa pubblicazione potrà essere riprodotta o trasmessa in qualsiasi forma o per mezzo di apparecchiature elettroniche o meccaniche, compresi fotocopiatura, registrazione o sistemi di archiviazione di informazioni, senza il permesso scritto da parte dell'Editore. L'Editore è disponibile al riconoscimento dei diritti di copyright per qualsiasi immagine utilizzata della quale non si sia riusciti a ottenere l'autorizzazione alla riproduzione. Nota dell'Editore: nonostante la grande cura posta nel compilare e controllare il contenuto di questa pubblicazione, l'Editore non sarà ritenuto responsabile di ogni eventuale utilizzo di questa pubblicazione nonché di eventuali errori, omissioni o inesattezze nella stessa.

Ogni prodotto menzionato deve essere usato in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto fornito dalle Case Produttrici.

L'eventuale uso dei nomi commerciali ha soltanto lo scopo di identificare i prodotti e non implica suggerimento all'utilizzo.

*Si ringrazia Amgen Dompé S.p.A. per il supporto alla diffusione del mezzo.*

---

AMGCZZ1227



# I fattori di crescita emopoietici: traguardo raggiunto

Roma – 27 maggio 2010

## Indice

<b>Introduzione</b>	3
<i>Dalla relazione di Francesco Rodeghiero</i>	
<b>Fattori di crescita eritrocitari e granulocitari</b>	
L'impiego dell'eritropoietina umana ricombinante in ematologia	4
<i>Dalla relazione di Mario Cazzola</i>	
La profilassi primaria della neutropenia febbrile: quando, come e in quali condizioni clinico-ematologiche	5
<i>Dalla relazione di Umberto Vitolo</i>	
<b>Fattori di crescita piastrinici</b>	
Rileggendo la trombocitopenia immune	7
<i>Dalla relazione di Franco Mandelli</i>	
“Unmet medical needs” nella trombocitopenia immune cronica	8
<i>Dalla relazione di Francesco Rodeghiero</i>	
Il paradosso della trombocitopenia immune: una nuova proposta fisiopatologica	10
<i>Dalla relazione di Nicola Vianelli</i>	
La storia dei TPO mimetici: passato, presente e futuro	11
<i>Dalla relazione di Roberto Stasi</i>	
Romiplostim: risultati degli studi registrativi	12
<i>Dalla relazione di Maria Gabriella Mazzucconi</i>	
Romiplostim: risultati a lungo termine	14
<i>Dalla relazione di Enrica Morra</i>	
<b>Discussione e conclusione</b>	17
<b>Bibliografia</b>	18



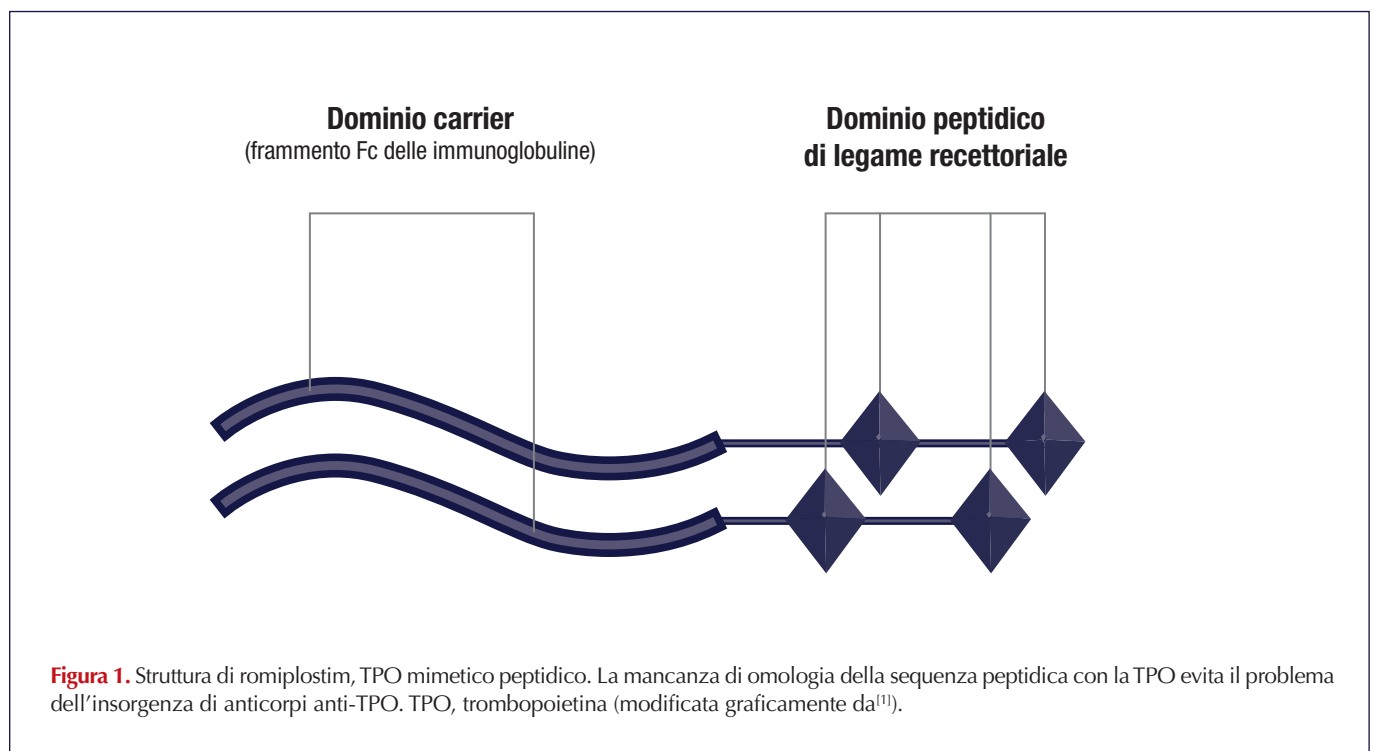
## Introduzione

Dalla relazione di Francesco Rodeghiero, Dipartimento di Terapie Cellulari ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

Obiettivo dell'evento "I fattori di crescita emopoietici: traguardo raggiunto", rivolto in particolare all'ematologia italiana, è stato fornire un aggiornamento sulle recenti e importanti evoluzioni nell'impiego dei fattori di crescita emopoietici.

Nella prima parte dell'incontro sono stati discussi i progressi e i risultati ottenuti grazie all'utilizzo delle eritropoietine e dei fattori di crescita granulocitari, che consentono, oltre a un migliore rispetto dei tempi e delle dosi di somministrazione dei regimi chemioterapici, anche una più efficace prevenzione della neutropenia febbrile e un significativo miglioramento della qualità di vita dei pazienti.

La seconda parte è stata dedicata alle nuove acquisizioni sui tanto attesi fattori di crescita piastrinici e a romiplostim, una proteina di fusione Fc-peptide (*peptibody*) che, legandosi al recettore della trombopoietina (c-Mpl), attiva la via trascrizionale intracellulare [come fa fisiologicamente la trombopoietina (TPO)], aumentando la produzione di piastrine (*Figura 1*).



Questo fattore di crescita piastrinico, che grazie alla sua struttura riduce il problema dell'insorgenza di anticorpi anti-TPO, trova indicazione nella terapia della trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP) cronica.

L'approccio terapeutico a questa patologia rara con i suoi "*unmet medical needs*" è stato analizzato dai relatori da varie angolazioni, alla luce delle nuove conoscenze patogenetiche sulla malattia e della disponibilità di romiplostim e di altri farmaci ad azione simile. La rilettura critica degli studi registrativi e delle successive estensioni a lungo termine, arricchita da informazioni provenienti da esperienze dirette con il nuovo farmaco, ha contribuito a chiarire il promettente profilo di efficacia e sicurezza di romiplostim, fornendo interessanti e costruttive indicazioni per la pratica clinica quotidiana.

## Fattori di crescita eritrocitari e granulocitari

### L'impiego dell'eritropoietina umana ricombinante in ematologia

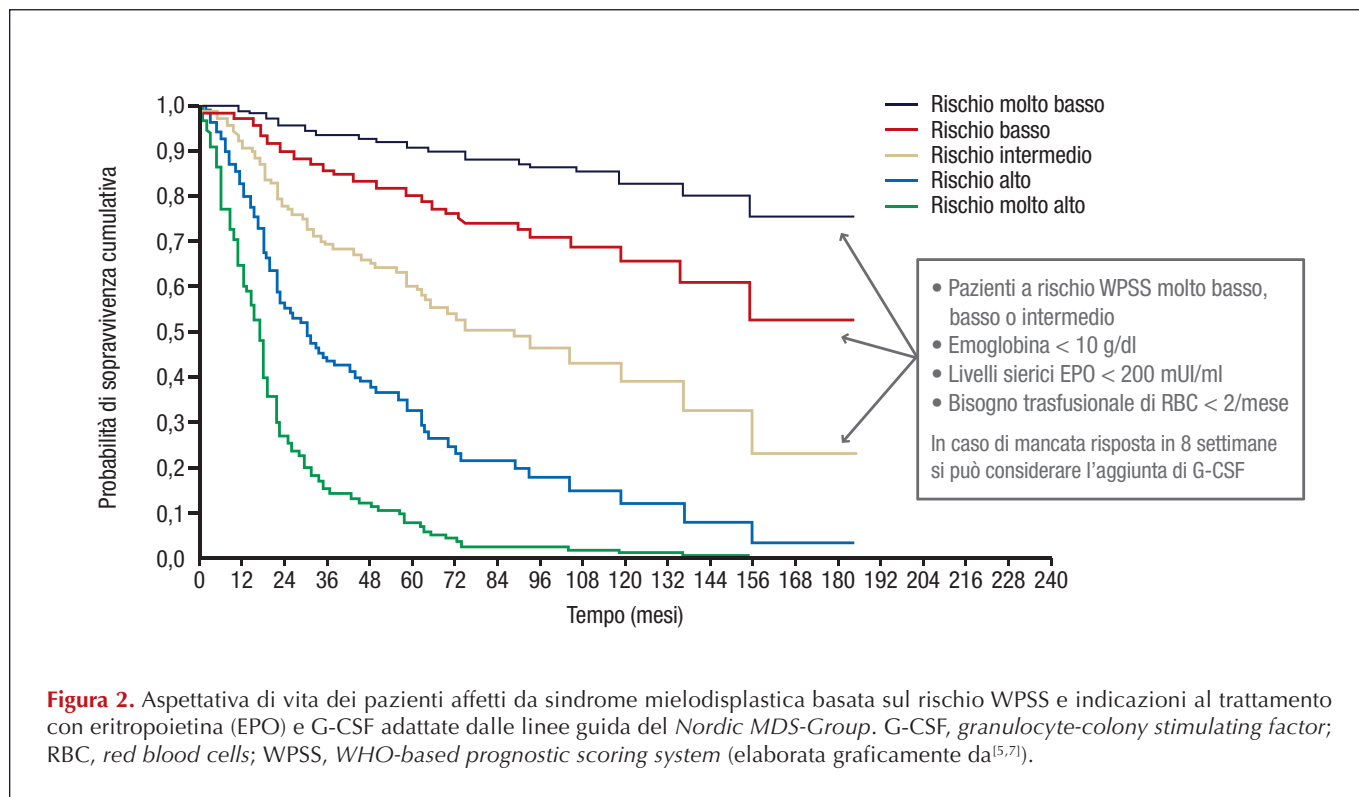
Dalla relazione di Mario Gazzola, Dipartimento di Oncoematologia, Università degli Studi di Pavia e Fondazione IRCCS Policlinico San Matteo, Pavia

L'eritropoietina (EPO) è il più importante fattore regolatore dell'eritropoiesi e si comporta a tutti gli effetti come un ormone. Infatti, è prodotta da un organo, il rene, diverso dal midollo osseo emopoietico, raggiunge le cellule bersaglio attraverso il sistema circolatorio e la sua produzione è inibita con un meccanismo di *feedback* dall'ossigeno trasportato dagli eritrociti.

Le cellule renali che producono EPO sono fibroblasti peritubulari, mentre i sensori della tensione venosa di ossigeno sono cellule endoteliali delle vene renali<sup>[2]</sup>. La concentrazione normale di EPO nel sangue circolante varia da 5 a 25 mUI/ml. L'EPO ha molteplici azioni, tutte dipendenti dalla presenza di uno specifico recettore sulla superficie delle cellule responsive. Quella più importante fisiologicamente riguarda i progenitori eritroidi definiti CFU-E (*colony forming unit-erythroid*) e i proeritroblasti: l'EPO previene la morte programmata o apoptosi di queste cellule. Il fatto che l'EPO espanda l'eritropoiesi prevenendo la morte programmata dei progenitori

eritroidi è di fondamentale importanza per l'impiego clinico dell'EPO umana ricombinante: infatti, il farmaco è efficace prevalentemente, anche se non esclusivamente, in quelle condizioni in cui la produzione endogena di EPO è deficitaria, come avviene tipicamente nell'insufficienza renale cronica. Le sindromi mielodisplastiche sono caratterizzate da proliferazione clonale di cellule emopoietiche, displasia midollare, ematopoiesi inefficace e citopenia periferica.

Nel tempo le cellule emopoietiche clonali acquisiscono nuove lesioni genetiche e perdono progressivamente la loro capacità di differenziare, creando le basi dell'evoluzione leucemica che si verifica in una parte considerevole di pazienti. L'eritropoiesi inefficace, ovvero un'eccessiva apoptosi degli eritroblasti, è il principale meccanismo patogenetico delle sindromi mielodisplastiche a basso rischio, quali l'anemia refrattaria e l'anemia refrattaria con sideroblasti ad anello<sup>[3]</sup>. Lo studio di Park et al.<sup>[4]</sup> ha dimostrato che l'EPO umana ricombinante può essere molto efficace



in tali condizioni, soprattutto nei pazienti con EPO sierica inferiore a 200 mUI/ml.

La classificazione della *World Health Organization* (WHO) delle sindromi mielodisplastiche non solo è di fondamentale importanza per classificare tali condizioni morbose, ma è anche estremamente utile per la loro definizione prognostica. Noi abbiamo sviluppato un nuovo strumento prognostico che tiene conto delle categorie WHO e del fabbisogno trasfusionale e che abbiamo definito WPSS (*WHO-based prognostic scoring system*)<sup>[5]</sup>. Il WPSS è un sistema prognostico dinamico che consente di definire l'aspettativa di vita e il rischio di evoluzione leucemica

in qualsiasi fase della malattia, e quindi di definire una strategia terapeutica adattata al rischio individuale.

In collaborazione con i colleghi del *Karolinska Institutet* di Stoccolma abbiamo dimostrato che l'impiego dell'EPO umana ricombinante da sola o in associazione al G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*) è utile nei pazienti con sindrome mielodisplastica a basso rischio e con fabbisogno trasfusionale inferiore a 2 unità di globuli rossi al mese<sup>[6]</sup>. La *Figura 2* riassume i criteri del *Nordic MDS-Group* circa il trattamento con EPO dell'anemia nelle sindromi mielodisplastiche<sup>[7]</sup>, rapportandoli ai gruppi di rischio WPSS.

## La profilassi primaria della neutropenia febbrile: quando, come e in quali condizioni clinico-ematologiche

*Dalla relazione di Umberto Vitolo, SC di Ematologia 2, AOU San Giovanni Battista, Torino*

La neutropenia febbrile (NF) è una complicanza frequente nei pazienti sottoposti a trattamenti chemioterapici quali CHOP (ciclofosfamida, vincristina, doxorubicina, prednisone) e CNOP (ciclofosfamida, vincristina, mitoxantrone, prednisone), o protocolli di immunochimioterapia somministrati ogni 21 o 14 giorni, risultando particolarmente marcata durante il primo ciclo<sup>[8]</sup>. Evidenze consistenti hanno indicato come il grado e la durata della neutropenia determinino rischio di infezioni e siano associati a riduzioni e/o ritardi della chemioterapia che possono compromettere l'*outcome* del paziente con linfoma<sup>[9-11]</sup>.

Un'analisi retrospettiva di una coorte di pazienti con linfomi non Hodgkin (LNH) trattati con CHOP ha indicato come fosse possibile raggruppare i pazienti secondo il rischio di NF in base a 6 fattori di rischio: età > 65 anni, valore basale di emoglobina (Hb) < 12 g/dl, presenza di una comorbilità cardiaca o renale, intensità della dose relativa pianificata > 80% e mancato uso profilattico del G-CSF (*granulocyte-colony stimulating factor*). Il rischio che si manifesti un episodio di NF durante il trattamento risulta pari al 50-60% nei pazienti con 5-6 fattori di rischio<sup>[12]</sup>.

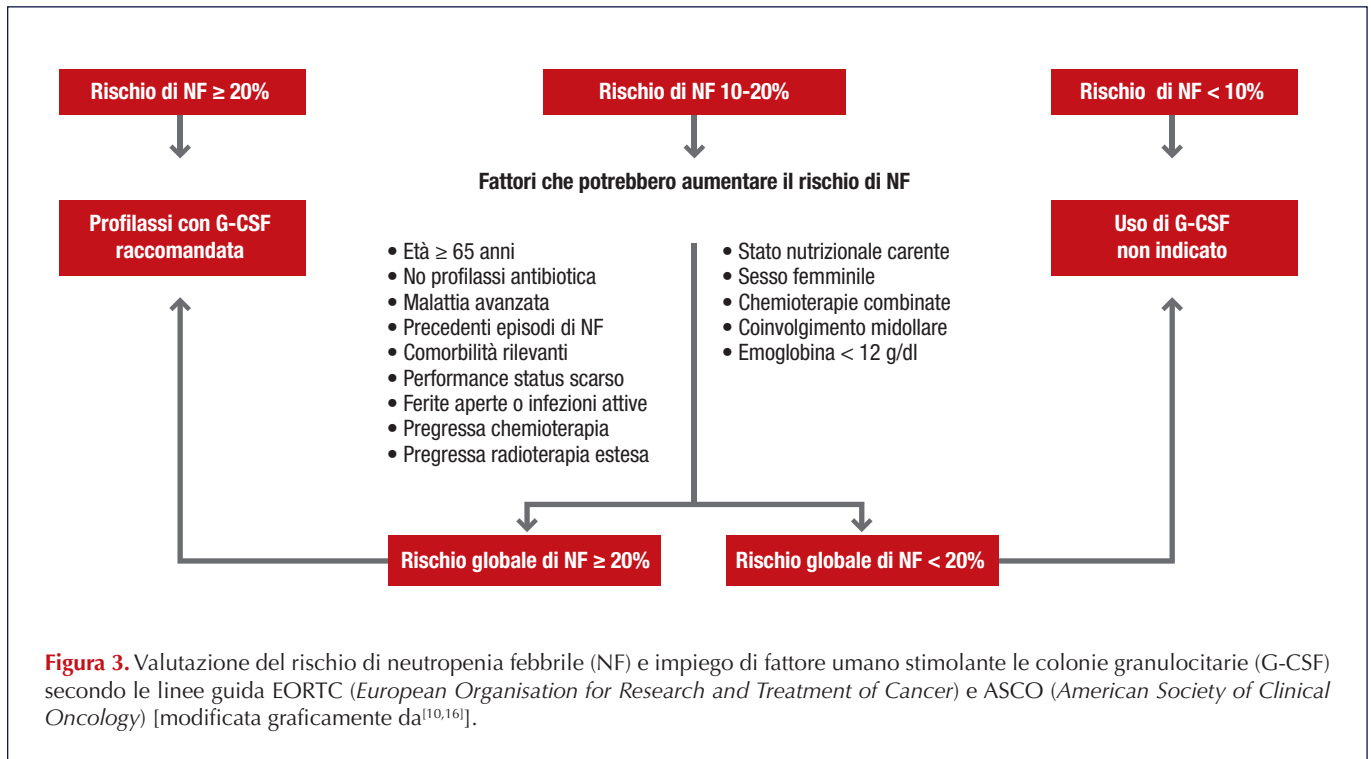
Una recente analisi ha indicato come, nei pazienti di età > 70 anni con LNH e NF, il rischio di morte risulti significativamente aumentato<sup>[13]</sup>. La stessa analisi mostra come nei pazienti anziani si abbia il maggior tasso di riduzioni della dose o ritardi della chemioterapia dovuti, almeno in parte, all'insorgenza di NF. Numerose evidenze indicano come la riduzione dell'intensità del trattamento si traduca in un *outcome* peggiore<sup>[14,15]</sup>, mentre pazienti anziani con LNH possano trarre lo stesso

vantaggio terapeutico dei pazienti più giovani, in caso di mantenimento dell'intensità di dose della chemioterapia, che potrebbe essere facilitato dall'impiego di G-CSF.

In Italia è attualmente in fase di arruolamento uno studio clinico che valuterà su circa 400 pazienti giovani vari regimi di chemioterapia *dose-dense*, la cui applicazione è resa possibile da un adeguato supporto farmacologico per evitare l'insorgenza di NF.

Occorre distinguere tra profilassi primaria, cioè la prevenzione della NF in pazienti che devono ancora essere sottoposti a cicli chemioterapici e che hanno elevato rischio di mielotossicità, e profilassi secondaria, cioè la prevenzione della NF in pazienti non sottoposti a profilassi primaria durante un precedente ciclo, nel quale abbiano sviluppato un episodio di NF. Per questi ultimi pazienti, una riduzione nella *dose intensity* o *dose density* potrebbe compromettere la sopravvivenza libera da malattia e/o la sopravvivenza globale.

Secondo le linee guida del 2008 dell'Associazione Italiana di Oncologia Medica (AIOM)<sup>[11]</sup>, basate sulle linee guida EORTC (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*)<sup>[10]</sup> e ASCO (*American Society of Clinical Oncology*)<sup>[16]</sup>, la somministrazione profilattica di G-CSF è raccomandata in tutti i casi in cui l'incidenza attesa di NF sia valutata pari al 20% in base al regime chemioterapico; in caso di rischio compreso tra 10% e 20% la decisione se utilizzare G-CSF dipende da una valutazione clinica più complessa del paziente, che considera l'età e le caratteristiche del paziente, la patologia oncologica, lo stato di malattia (inclusi i trattamenti pregressi) e la presenza di co-



morbilità (Figura 3). Gli obiettivi della profilassi primaria sono: la riduzione dell'incidenza di NF, la riduzione dell'impiego di antibiotici e la riduzione dell'ospedalizzazione. Si ricorda che i regimi quali ICE, DHAP, RICE, ESHAP, CHOP-14, BEACOPP, MINE e HyPERCVAD sono considerati ad alto rischio di NF, mentre il regime CHOP-21, per esempio, è considerato a rischio intermedio.

I risultati di una metanalisi su 17 studi clinici controllati (totale pazienti  $n = 3493$ , 65% con tumori solidi e 35% con LNH), nei quali sono stati testati diversi G-CSF, hanno evidenziato come pegfilgrastim dimostri un'efficacia significativamente superiore rispetto a filgrastim e lenograstim nel ridurre il rischio relativo di NF ( $p < 0,0001$ )<sup>[17]</sup>. La stessa metanalisi ha dimostrato, inoltre, come filgrastim e pegfilgrastim, ma non lenograstim, siano risultati associati a una riduzione della mortalità precoce. Per insufficiente potenza del test la riduzione della mortalità da infezioni ha raggiunto la significatività negli studi con filgrastim, ma non in quelli con lenograstim o pegfilgrastim<sup>[17]</sup>.

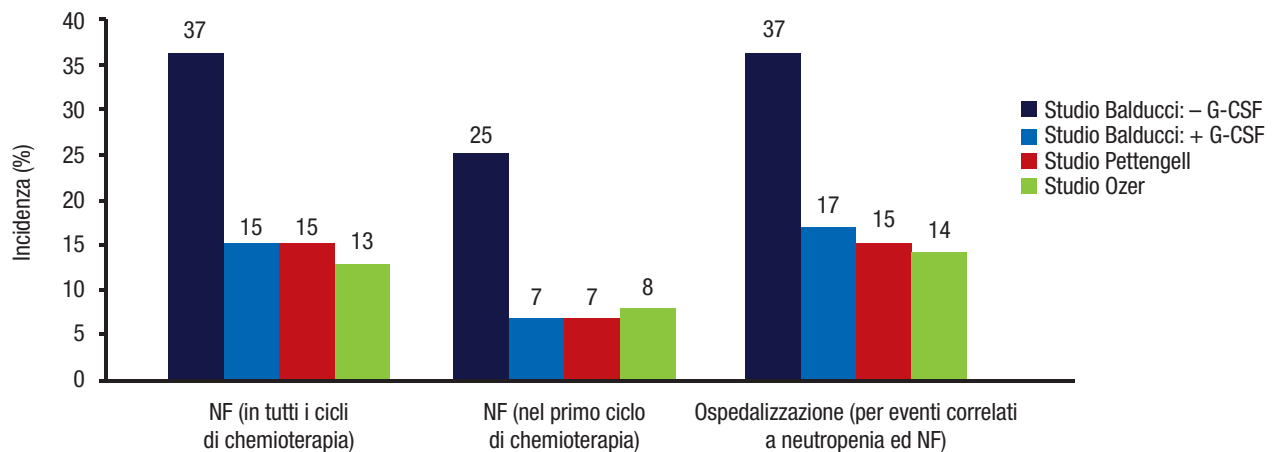
Pegfilgrastim è stato somministrato come dose singola una volta per ciclo in pazienti con LNH sottoposti a regimi R-CHOP o CHOP-like in uno studio di fase III su 146 pazienti<sup>[18]</sup>; in 3 studi prospettici che hanno totalizzato 275 pazienti analizzati insieme<sup>[19]</sup> e in uno studio di fase IV su 325 pazienti<sup>[20]</sup>, facendo registrare una riduzione dell'incidenza globale di NF, dell'incidenza di NF nel primo ciclo di chemioterapia e di ospedalizzazioni per NF (Figura 4).

Si ricorda che la terapia con filgrastim e lenograstim deve essere av-

viata tra 24 e 72 ore dopo il completamento del ciclo di chemioterapia e deve essere proseguita fino al raggiungimento di un numero di neutrofili pari a  $1000/\text{mm}^3$  dopo nadir<sup>[11]</sup>. La posologia di pegfilgrastim, grazie a un meccanismo di *self-regulating clearance*, prevede un'unica somministrazione di 6 mg dopo la fine della chemioterapia. In una recente *survey* condotta in centri ematologici, è emerso un dato piuttosto preoccupante: sebbene tutti gli intervistati dichiarassero di conoscere e applicare le linee guida di gestione della neutropenia, giudicata un aspetto abbastanza/molto rilevante nella pratica quotidiana, le modalità di impiego in caso di profilassi primaria sono risultate piuttosto variabili, non in accordo con le raccomandazioni. Ciò si traduce in un rischio di inefficacia a fronte della possibile insorgenza di eventi avversi.

In conclusione, le evidenze disponibili indicano come la neutropenia associata alla chemioterapia sia una complicanza frequente degli attuali regimi di terapia per i LNH e come la NF rappresenti una delle maggiori complicanze nel trattamento di questi pazienti, soprattutto se anziani. La NF può ridurre significativamente la *relative dose intensity* ottimale della chemioterapia e determinare un peggioramento della prognosi. La profilassi primaria con G-CSF o pegfilgrastim è indicata nei pazienti esposti a un rischio superiore al 20% di sviluppare NF. La somministrazione di G-CSF deve seguire le indicazioni delle linee guida; in caso contrario il trattamento può rivelarsi inefficace con un conseguente spreco di risorse.





**Figura 4.** Effetti di pegfilgrastim su incidenza di neutropenia febbrile (NF) e ospedalizzazioni per eventi correlati in pazienti sottoposti a regime CHOP-21 ± rituximab (modificata graficamente da<sup>[18-20]</sup>).

## Fattori di crescita piastrinici

### Rileggendo la trombocitopenia immune

Dalla relazione di Franco Mandelli, Presidente AIL, Roma

Negli ultimi 40 anni la ricerca nel campo della trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP) nel nostro Paese ha ottenuto alcuni risultati, che mantengono una loro validità sebbene datati. Un testo del 1968 di Ottaviani e Mandelli<sup>[21]</sup> già chiamava in causa per la patogenesi dell'ITP una ridotta sopravvivenza piastrinica con aumento del sequestro splenico di piastrine, una ridotta produzione midollare e un ruolo degli autoanticorpi. In terapia veniva già indicato il ruolo chiave del prednisone, anche ad alte dosi, e della splenectomia preceduta da uno studio della sopravvivenza piastrinica. La diagnosi, spesso difficoltosa, aveva come cardini l'anamnesi, l'esame obiettivo e l'esame citomorfologico del sangue venoso periferico; inoltre, si avvaleva di test come la tromboelastografia, ancora oggi applicabile.

Numerosi e importanti studi pianificati e condotti interamente in Italia hanno fornito informazioni sulla patologia, sul ruolo della terapia (differente nell'adulto e nel bambino per le diverse caratteristiche cliniche della malattia), ma anche sull'importanza di un periodo di osservazione del paziente prima di instaurare la terapia stessa, spe-

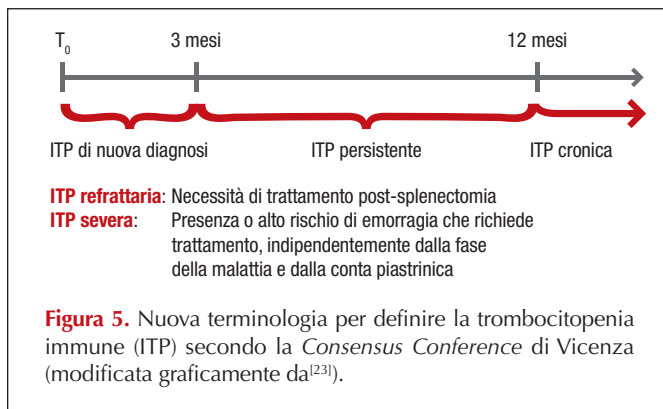
cialmente in casi asintomatici con piastrinopenia lieve-moderata. Dati rilevanti sulla terapia dell'ITP primaria si potranno ricavare da uno studio del Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto (GIMEMA), disegnato sulla base dei risultati di studi preliminari per valutare, in pazienti adulti non precedentemente trattati, il ruolo della terapia di intensificazione con alte dosi di desametasone confrontato con dosi standard di prednisone<sup>[22]</sup>. È importante sottolineare come tra gli obiettivi di questo studio, attualmente in fase di arruolamento, sia stata inserita anche la valutazione della qualità della vita del paziente con ITP, un aspetto troppo spesso ingiustamente trascurato in ematologia. L'ITP può infatti influire negativamente sulla qualità della vita per vari motivi: sintomi e segni fisici (quali emorragie e incremento ponderale) secondari alla malattia e ai suoi trattamenti, limitazioni sul piano sociale, forzate modificazioni dello stile di vita (restrizione dell'attività fisica e necessità di controlli medici frequenti), stress psicologico derivante dall'incertezza per rischio di sanguinamento e di recidiva improvvisa e, da ultimo, la cosiddetta *fatigue*, lamentata da numerosi pazienti piastrinopenici.

## “Unmet medical needs” nella trombocitopenia immune cronica

Dalla relazione di Francesco Rodeghiero, Dipartimento di Terapie Cellulari ed Ematologia, Ospedale San Bortolo, Vicenza

La porpora trombocitopenica immunitaria (idiopatica) cronica, più recentemente definita trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP), è oggetto di un rinnovato interesse da parte della classe medica, stimolato da recenti acquisizioni fisiopatologiche e dalla disponibilità di nuovi farmaci. Nuove evidenze sperimentali e cliniche, unite alla disponibilità di strumenti metodologici aggiornati, potranno contribuire ad affrontare in maniera costruttiva gli aspetti irrisolti relativi a questa complessa patologia.

Per comprendere meglio i termini della questione, si ricorda che una *Consensus Conference* ha recentemente affrontato il problema di disporre di una terminologia condivisa per definire l'ITP primaria e le sue differenti fasi, modificando i criteri precedentemente adottati e classificando l'ITP come di nuova diagnosi (da 0 a 3 mesi), persistente (da 3 a 12 mesi) e cronica (dopo 12 mesi di osservazione dalla diagnosi). Nella nuova definizione di ITP, la splenectomia viene mantenuta come discriminante per individuare le forme refrattarie, mentre la valutazione di ITP severa si basa sulla sintomatologia e sui trattamenti necessari (Figura 5)<sup>[23]</sup>.



L'approfondimento delle conoscenze sulla complessa eziopatogenesi della malattia ha focalizzato l'attenzione dei ricercatori su alterazioni degli elementi cellulari, quali i linfociti T e B, le cellule presentanti l'antigene e i linfociti T regolatori, substrato sul quale possono emergere le cellule B autoreattive. Comprendere come gli autoanticorpi non solo rivestano le piastrine provocandone la distruzione da parte dei macrofagi, ma abbiano anche un effetto sulla megacariopoiesi<sup>[24-26]</sup>, ha importanti implicazioni per lo sviluppo di nuove opzioni terapeutiche, rappresentate oggi dagli agonisti dei recettori della trombopoietina (TPO) [come eltrombopag (non ancora approvato in Italia), o romiplostim, che stimolano l'azione della TPO senza avere sequenze omologhe

alla molecola endogena; essi, quindi, non inducono la produzione di autoanticorpi cross-reagenti con la TPO endogena], o dall'anticorpo monoclonale anti-CD-20 rituximab (terapia *off-label*).

È importante sottolineare come la terapia dell'ITP debba essere commisurata alla fase della malattia. Nei pazienti di nuova diagnosi l'impiego di deltacortene o desametasone ad alte dosi o di immunoglobuline (Ig) anti-D endovena (ev) è finalizzato a ottenere un rapido innalzamento della conta piastrinica, alla prevenzione e al trattamento delle emorragie, al miglioramento a breve termine della qualità di vita e al differimento della splenectomia e altre terapie “tossiche”, nella speranza di una remissione spontanea. Quando l'ITP diventa persistente o cronica, dopo un'attenta rivisitazione diagnostica del caso per escludere la presenza di forme secondarie, è necessario abbassare il target terapeutico per non incorrere in un rischio di tossicità sproporzionato all'obiettivo; si deve cercare di ottenere una conta piastrinica che assicuri un rischio “accettabile” di emorragie minori, senza un eccesso di tossicità iatrogena e con un minimo rischio di emorragie potenzialmente fatali, sempre considerando le preferenze del paziente e la qualità di vita e tenendo conto dell'età e delle attività abituali.

Il clinico tende a differire al massimo la splenectomia nella speranza di una remissione, ma i presidi terapeutici efficaci nel periodo pre-intervento sono limitati. In questa fase, oltre ai farmaci solitamente impiegati nei pazienti di prima diagnosi, che nel lungo termine mostrano un'attività estremamente ridotta, vengono utilizzati anche danazolo e rituximab, *off-label*.

Studi recenti su rituximab hanno tuttavia evidenziato come le potenzialità di questo anticorpo monoclonale in alternativa alla splenectomia siano piuttosto ridotte. Uno studio di fase II su 60 pazienti candidati alla splenectomia ha indicato come nel primo anno di terapia siano state ottenute risposte buone o intermedie nel 43% dei casi (percentuale ridotta al 40% nel secondo anno) e come, nell'arco dei 2 anni di osservazione, il 48% dei pazienti sia stato comunque sottoposto a splenectomia<sup>[27]</sup>. Inoltre, un successivo studio<sup>[28]</sup> ha evidenziato come l'aumento della dose di rituximab in cicli di trattamento successivi non ottenga risultati in pazienti inizialmente *non-responders* e come cicli successivi di trattamento con dosi standard permettano di mantenere la risposta solo nel 75% dei pazienti precedentemente *responders*, corrispondenti al 30% circa della popolazione trattata. A questi limiti di efficacia (efficacia peraltro mai dimostrata in studi controllati) si sommano le preoccupazioni sulla *safety* della molecola, il cui impiego è stato,

tra l'altro, associato all'insorgenza di alcuni casi di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

La splenectomia rimane quindi il *gold standard* della terapia per i pazienti adulti con ITP cronica. Un'analisi combinata di 135 casi<sup>[29]</sup> ha infatti indicato una percentuale di risposte complete del 66% e di risposte combinate complete e parziali > 80%, con basso tasso di recidive (15%) e di mortalità (< 1%).

Nei pazienti nei quali non è possibile intervenire chirurgicamente o in caso di fallimento terapeutico della splenectomia, alle opzioni terapeutiche destinate anche alle fasi precedenti (e caratterizzate dai limiti descritti) si aggiungono gli agonisti del recettore della TPO, come romiplostim, e gli immunosoppressori. Per quest'ultima classe di farmaci, però, il bilancio beneficio-rischio è quanto meno dubbio, come evidenziato in una revisione sistematica della letteratura condotta nel 2004<sup>[30]</sup>.

Il tema della sicurezza è centrale nel trattamento dell'ITP. Non si deve dimenticare che l'impiego di corticosteroidi nelle forme croniche porta a un rischio cumulativo di eventi avversi, dipendenti dalla dose impiegata e dal tempo di esposizione. Com'è noto, a dosi > 5-10 mg/die per 1 anno o con dosaggi maggiori per un tempo inferiore, essi possono indurre osteoporosi, manifestazioni cushingoidi, oltre a iperglicemia, eventi avversi a livello del sistema nervoso centrale (SNC), disturbi gastrointestinali e miopatie. Preoccupazioni sulla tossicità non trascurabile dei trattamenti a lungo termine si riferiscono anche alle altre terapie, come Ig anti-D.

Nonostante tali problemi, i pazienti con ITP cronica devono essere trattati, perché il rischio di emorragia permane con effetti pesantemente negativi sulla qualità della vita. Il rischio di mortalità nei pazienti con forme refrattarie raggiunge, inoltre, livelli quattro volte superiori rispetto alla popolazione generale<sup>[31]</sup>.

Dati epidemiologici indicano una prevalenza dell'ITP del 9,6-20/100.000, con un'incidenza di circa 2/100.000/anno pazienti con ITP che richiedono terapia. Si può stimare come circa il 25% dei pazienti

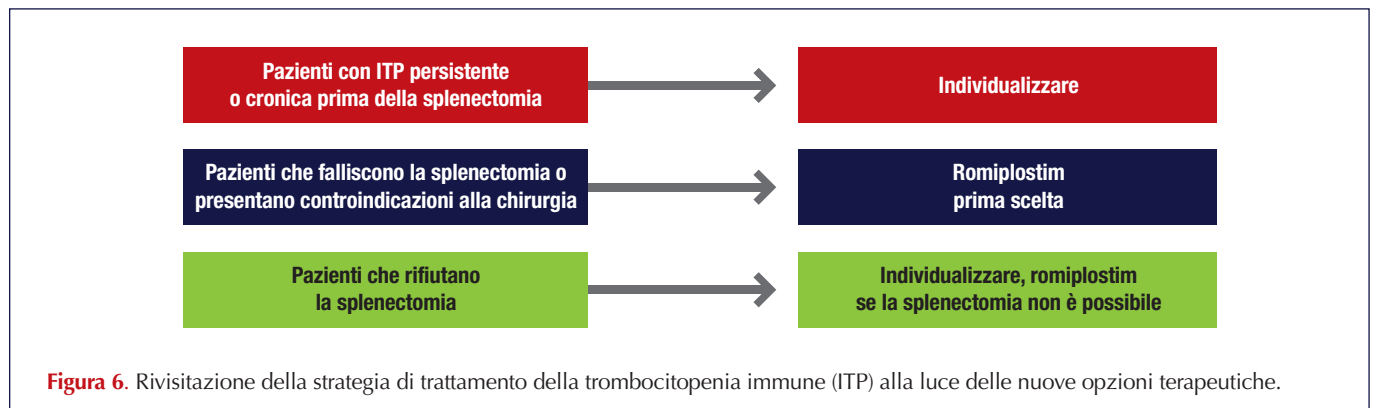
ai quali viene diagnosticata ITP sviluppi forme croniche refrattarie che necessitano di *follow-up* a lungo termine; proprio questi pazienti possono beneficiare della terapia con nuovi farmaci, costituendo così l'utenza principale dei centri specializzati.

Attualmente, i limiti con i quali il clinico deve confrontarsi sono: la mancanza di un'alternativa sicura ai corticosteroidi quale terapia iniziale o di mantenimento; la possibilità di ritardare o evitare la splenectomia; la mancanza di trattamenti più efficaci e sicuri per i pazienti che si trovano in un "limbo terapeutico", perché non rispondono ai corticosteroidi e sono in attesa di splenectomia; la necessità di trattamenti più efficaci e sicuri per i pazienti refrattari.

Non è ipotizzabile che, almeno in un prossimo futuro, l'impiego di nuovi agenti elimini completamente il ricorso alla splenectomia. L'intervento chirurgico, aspecifico per la malattia, ha un tasso di risposta simile a quello del trattamento specifico, come quello con romiplostim, pari a circa l'80%; occorre però considerare che al nuovo farmaco non è attualmente associato il potenziale curativo che contraddistingue l'intervento chirurgico in oltre il 60% circa dei casi.

Soltanto nuovi studi a lungo termine potranno definire se, nell'era delle nuove opzioni terapeutiche per l'ITP, il ricorso alla splenectomia rimarrà valido. Ciò che è stato dimostrato è che i pazienti refrattari alla splenectomia rispondono a romiplostim e agli agenti TPO mimetici e che l'impiego delle nuove molecole in questa popolazione di pazienti consente di ridurre i rischi di morbilità e mortalità.

Alla luce dei recenti progressi, la strategia terapeutica per l'ITP dovrebbe essere complessivamente rivisitata (*Figura 6*). Nel paziente con ITP persistente e cronica, prima della splenectomia è necessario individualizzare la terapia, considerando anche l'impiego di altri nuovi agenti. Romiplostim è da considerarsi come prima scelta nei pazienti che falliscono la splenectomia o presentano controindicazioni alla chirurgia, e come opzione possibile nei pazienti che rifiutano la splenectomia.



**Figura 6.** Rivisitazione della strategia di trattamento della trombocitopenia immune (ITP) alla luce delle nuove opzioni terapeutiche.

## Il paradosso della trombocitopenia immune: una nuova proposta fisiopatologica

Dalla relazione di Nicola Vianelli, Istituto di Ematologia e Oncologia Medica "Seràgnoli", Policlinico S. Orsola, Università degli Studi di Bologna

A quasi un secolo dalla pubblicazione della prima ipotesi sul suo meccanismo patogenetico, la trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP) è oggi considerata un disordine autoimmune multifattoriale nel quale, per cause ancora da chiarire e probabilmente diverse nelle varie tipologie di pazienti, le strutture glicoproteiche piastriniche di superficie diventano antigeniche e stimolano il sistema immune a produrre autoanticorpi e linfociti T citotossici, con conseguente aumento della distruzione delle piastrine e riduzione della loro produzione dai megacariociti (Figura 7).

Occorre ricordare che le patologie autoimmuni si generano per perdita di tolleranza agli antigeni *self* in caso di deregolazione della risposta immune, presenza di cause ambientali (come l'insorgenza di infezioni o l'apoptosi aberrante) o predisposizione genetica che induce specifici polimorfismi a carico di molecole coinvolte nel sistema immunitario [come il complesso maggiore di istocompatibilità (MHC), il recettore CTLA-4 ecc.]. I meccanismi che generano autoantigeni sono riconducibili al cosiddetto mimetismo molecolare, dovuto a infezioni virali o batteriche, o alla presenza di epitopi normalmente criptici, che vengono esposti durante l'apoptosi, inducendo una risposta immunitaria.

Nell'aumentata distruzione piastrinica caratteristica dell'ITP svolgono un ruolo importante le piastrine, le cellule dendritiche presentanti l'antigene, i macrofagi, i linfociti T e B, con ruoli variabili secondo i casi. Studi recenti hanno indicato come nell'ITP i linfociti T regolatori siano in numero ridotto e con alterata capacità soppressiva dell'attivazione e

dell'espansione delle cellule T autoreattive<sup>[24-26,32-34]</sup>. Anche l'aumentata tendenza all'apoptosi e la maggiore efficienza delle cellule dendritiche nel presentare le piastrine apoptotiche ai linfociti T osservate nei pazienti con ITP possono avere un ruolo nella patogenesi della piastrinopenia<sup>[35]</sup>. Evidenze cliniche e sperimentali sempre più consistenti dimostrano la ridotta produzione piastrinica nei pazienti affetti da ITP.

La trombopoietina (TPO) è una molecola prodotta dal fegato e, in minor misura, dal rene, codificata da un gene posto sul cromosoma 3p27. Questa citochina, captata dai recettori c-Mpl [presenti su cellule staminali emopoietiche, CFU-Meg (*marrow megakaryocyte colony-forming units*), megacariociti e piastrine], è coinvolta in quasi tutte le fasi dello sviluppo dei megacariociti; essa previene l'apoptosi, induce la mobilitazione delle cellule staminali, stimola la proliferazione e l'attivazione dei megacariociti e l'attivazione delle *JAK/STAT*<sup>[36]</sup>. Il livello di TPO circolante è regolato dall'espressione del recettore c-Mpl. Nell'ITP i livelli di TPO sono risultati normali o solo leggermente aumentati<sup>[37]</sup>. Nonostante la ridotta sopravvivenza, le piastrine in circolo sono in grado di legare la TPO e, anche per questo motivo, i livelli plasmatici della citochina non aumentano significativamente<sup>[38]</sup>.

La ridotta produzione di piastrine viene documentata da un *turnover* piastrinico normale o ridotto o da un numero assoluto di piastrine reticolate normale o ridotto, effetti diretti degli anticorpi (e probabilmente dei linfociti T citotossici) sulla maturazione dei megacariociti e/o sul rilascio delle piastrine in circolo. Già alla fine degli anni Ottanta era stato

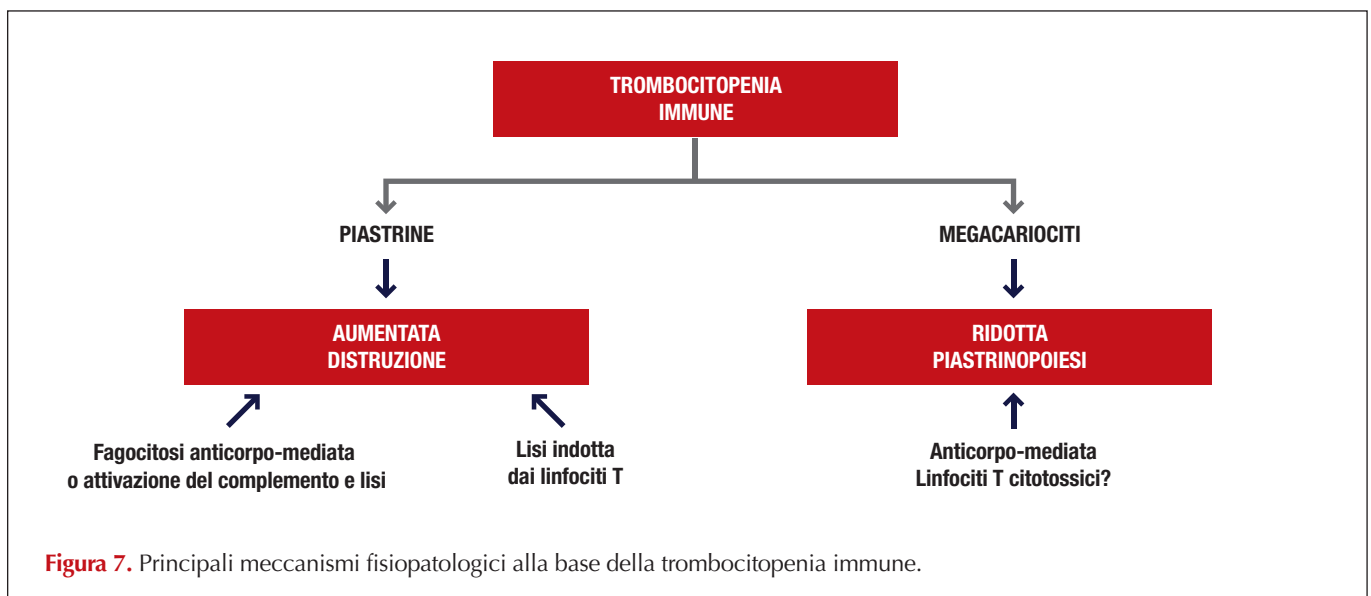


Figura 7. Principali meccanismi fisiopatologici alla base della trombocitopenia immune.

osservato come la conta piastrinica fosse maggiormente condizionata dall'aumento della produzione midollare rispetto alla sopravvivenza piastrinica<sup>[39]</sup>. Studi ultrastrutturali hanno evidenziato come nell'ITP la maggior parte dei megacariociti abbia caratteristiche di (para)apoptosi, probabilmente per azione di fattori presenti nel plasma<sup>[40]</sup>. Dall'osservazione della soppressione *in vitro* della megacariocitopoiesi è emerso come autoanticorpi piastrinici possano influenzare la maturazione o la sopravvivenza dei megacariociti, causando una ridotta produzione piastrinica<sup>[41]</sup>. Studi recenti hanno indicato come i TPO mimetici aumentino

il numero dei precursori megacariocitari e ne stimolino la maturazione, sovrapponendo così l'azione anticorpale/cellulo-mediata diretta contro piastrine e megacariociti<sup>[38]</sup>.

In conclusione, la stimolazione della produzione piastrinica nel paziente con ITP trova il suo razionale nelle numerose evidenze che sostengono la validità del nuovo modello fisiopatologico proposto per questa eterogenea patologia autoimmune, nella quale il ridotto numero di piastrine è il risultato sia dell'aumentata distruzione sia della ridotta produzione delle piastrine stesse.

## La storia dei TPO mimetici: passato, presente e futuro

*Dalla relazione di Roberto Stasi, Department of Haematology, St George's Hospital, Londra*

Dopo la dimostrazione che le piastrine derivano dai megacariociti che data circa un secolo fa, sono stati necessari molti studi e il progressivo affinamento delle tecnologie per arrivare a identificare, negli anni Settanta del Novecento, i precursori specifici di queste cellule, le unità formanti *burst* megacariocitari (*burst-forming unit-megakaryocytes*, BFU-MK) e le unità formanti colonie megacariocitarie (*colony-forming unit-megakaryocytes*, CFU-MK), a loro volta derivanti da cellule staminali pluripotenti, le unità formanti colonie granulocitarie, eritroidi, macrofagiche (*colony-forming-unit-granulocyte, erythroid, macrophage, megakaryocyte*, CFU-GEMM). Le attuali conoscenze indicano come i vari passaggi attraverso i quali da CFU-GEMM si arriva al megacariocita maturo siano regolati dalla trombopoietina (TPO) e da altre citochine, quali l'interleuchina (IL)-3, IL-6, IL-11, il fattore stimolante le colonie macrofagiche-granulocitarie (*granulocyte-macrophage colony stimulating factor*, GM-CSF) e il fattore di crescita delle cellule staminali (*stem cell factor*, SCF o *steel factor*)<sup>[42]</sup>. Forme clonate di interleuchina ad attività trombopoietica sono state testate clinicamente con risultati insoddisfacenti; anche l'IL-11, approvata negli Stati Uniti per la prevenzione della piastrinopenia post-chemioterapia, è poco utilizzata per il carico di eventi avversi che la caratterizza.

La TPO è costituita da 332 aminoacidi; il suo dominio N-terminale ha una forte omologia con la sequenza dell'eritropoietina (EPO). Il gene che codifica per la TPO si trova sul braccio lungo del cromosoma 3 e il suo mRNA è rilevabile soprattutto nel fegato. La TPO agisce sui megacariociti e sulle piastrine attraverso il recettore c-Mpl, un omodimero della superfamiglia dei recettori delle citochine di tipo I, espresso in linee di cellule emopoietiche e nelle cellule gliali del sistema nervoso centrale, come pure il recettore per EPO. Tale recettore è privo di attività intrinseca di tirosinochinasi e presenta due domini extracellulari, CHR (*cytokine*

*receptor homology*) 1 e 2. Quando la TPO si lega al suo recettore ne cambia la conformazione, attivandolo, e innesca una complessa cascata di eventi che portano alla trasduzione del segnale e al conseguente aumento della produzione piastrinica (*Figura 8*)<sup>[43]</sup>. Un importante studio in topi *knock-out* per c-Mpl ha dimostrato come la TPO sia la principale citochina coinvolta nel controllo della trombopoiesi<sup>[44]</sup>.

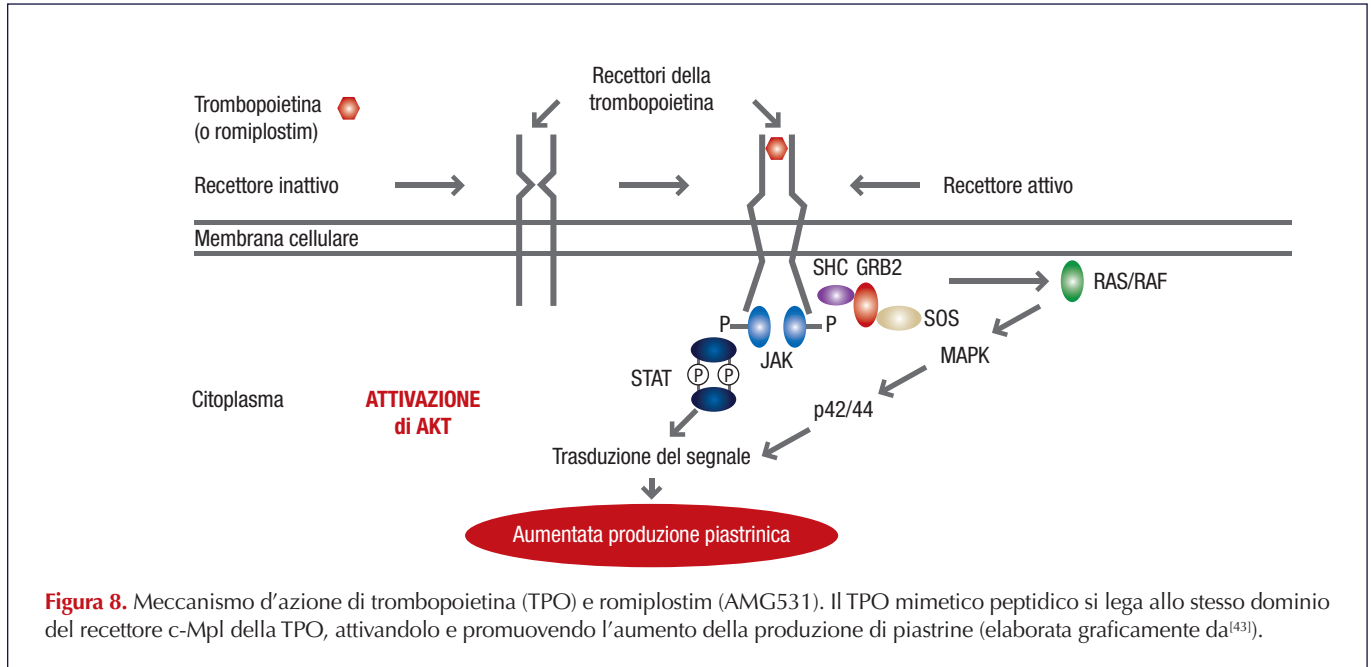
Tra le forme ricombinanti di TPO di prima generazione, sviluppate per trattare le varie forme di trombocitopenia, ricordiamo la rhTPO, con sequenza aminoacidica identica a quella della molecola endogena, e il PEG-rHuMGDF, costituito dalla porzione N-terminale della TPO pegilata. Gli studi clinici che avevano ottenuto risultati preliminari interessanti, soprattutto nei pazienti con piastrinopenia da terapie non mieloablativa, sono stati sospesi a seguito dell'insorgenza di piastrinopenia severa e duratura da anticorpi anti-PEG-rHuMGDF cross-reattivi (in grado cioè di neutralizzare anche la TPO endogena) in volontari trattati con la molecola ricombinante<sup>[45]</sup>.

La ricerca si è quindi orientata verso molecole in grado di legarsi ai recettori specifici (TPO mimetici), ma senza omologia con la sequenza della TPO endogena. Filoni di ricerca diversi hanno portato allo sviluppo di tre classi di farmaci che rappresentano il presente e il futuro della terapia: agonisti peptidici, ottenuti con la tecnica del *phage display*, tra cui romiplostim, agonisti non-peptidici, tra cui eltrombopag (che si lega al recettore c-Mpl in un dominio transmembrana diverso rispetto ai domini che legano la TPO) e, in una fase di sviluppo meno avanzata, gli anticorpi agonisti<sup>[43]</sup>.

Romiplostim, conosciuto anche come AMG531 o *peptibody*, nasce dalla combinazione di una sequenza random di peptidi, che attivano il recettore c-Mpl, coniugata a un dominio carrier, costituito dal frammento Fc delle immunoglobuline, che ha la funzione

di aumentare l'emivita plasmatica del farmaco. La sequenza peptidica non ha alcuna omologia con la TPO endogena, ma ha in comune con essa la capacità di legarsi al recettore c-Mpl (vedi

Figura 8), dando luogo a una potente stimolazione della produzione piastrinica, come dimostrato fin dai primi studi condotti in volontari sani<sup>[46]</sup>.



## Romiplostim: risultati degli studi registrativi

Dalla relazione di Maria Gabriella Mazzucconi, Dipartimento di Biotecnologie Cellulari ed Ematologia, Sezione di Ematologia, Università "Sapienza", Roma

Due studi clinici preliminari di fase I-II sono stati condotti per valutare la sicurezza del trattamento con romiplostim (o AMG531) [obiettivo primario] e la sua efficacia nel raggiungimento di un valore target di piastrinemia tra 50 e 450 x 10<sup>9</sup>/L o un valore almeno doppio rispetto alla conta basale (obiettivo secondario) in pazienti adulti con ITP cronica (conta piastrinica < 30 x 10<sup>9</sup>/L senza trattamento o < 50 x 10<sup>9</sup>/L in caso di trattamento stabile con corticosteroidi) resistente ad almeno un trattamento precedente<sup>[1,47]</sup>. Uno di questi *trials* è stato condotto negli Stati Uniti in due fasi successive<sup>[1]</sup>. Nello studio di fase I, in aperto, coorti di quattro pazienti sono state trattate con dosi crescenti di romiplostim per via sottocutanea (6 dosi, da 0,2 a 10 µg/kg); il farmaco è stato somministrato ai giorni 1 e 15 (o 22 se dopo la prima somministrazione era stato raggiunto il target per la conta piastrinica). I pazienti che hanno ricevuto < 3 µg/kg non hanno raggiunto il target; dei 12 pazienti che hanno ricevuto 3, 6 o 10 µg/kg, 4 hanno raggiunto il target e 3 lo hanno

superato. Il tempo mediano alla risposta è stato di 5-8 giorni e l'aumento nella conta piastrinica è risultato dose-dipendente. Nel successivo studio di fase II, 21 pazienti sono stati randomizzati a ricevere 6 iniezioni sottocutanee (sc) di 1, 3 o 6 µg/kg di romiplostim o placebo a cadenza settimanale. Sette degli 8 pazienti che hanno ricevuto il farmaco alla dose di 1 µg/kg e 3 degli 8 che hanno ricevuto il farmaco alla dose di 3 µg/kg hanno raggiunto il valore target di piastrinemia; 2 pazienti trattati con 3 µg/kg lo hanno superato. Complessivamente, 12 dei 16 pazienti trattati con 1 o 3 µg/kg hanno raggiunto o superato il range di conta piastrinica stabilito; 9 hanno risposto già alla prima valutazione, al giorno 8. Il tempo mediano tra la prima dose e il picco è stato di 18 giorni nel gruppo che ha ricevuto 1 µg/kg e di 19 giorni in quello che ha ricevuto 3 µg/kg. A eccezione della cefalea (46% dei casi nella fase I e 29% nella fase II) e di un transitorio peggioramento della trombocitopenia (2 casi), tutti gli eventi avversi sono stati ritenuti correlati alla trombocitopenia

immune (*immune thrombocytopenia*, ITP). In nessun paziente sono stati osservati anticorpi anti-romiplostim o TPO. Il secondo *trial*<sup>[47]</sup> è stato condotto in Europa con un protocollo di *dose-escalation* simile a quello descritto in precedenza, ma utilizzando dosi fisse di farmaco: 30, 100, 300 e 500 µg, sempre somministrate ai giorni 1 e 15 (o 22). Il target nella conta piastrinica è stato raggiunto da un paziente su 4 nella coorte che ha ricevuto 30 µg di romiplostim, da 4 su 4 nella coorte che ha ricevuto 100 µg e da 4 su 7 nella coorte che ha ricevuto 300 µg. L'unico paziente che ha ricevuto 500 µg è stato escluso dall'analisi di efficacia, perché i suoi livelli di piastrinemia superavano i valori di 1000 x 10<sup>9</sup>/L. In altri termini, la risposta piastrinica a dosi equivalenti ≥ 1 µg/kg è stata ottenuta in 8 pazienti su 11. Durante lo studio 2 pazienti hanno fatto registrare eventi avversi gravi; uno ha evidenziato cefalea severa e un aumento transitorio dei livelli sierici di lattico deidrogenasi, l'altro una trombocitopenia severa di *rebound* dopo il trattamento con 300 µg di romiplostim. Il 50% dei pazienti ha fatto registrare la comparsa di cefalea lieve-moderata. Anche in questo studio non si sono evidenziati eventi trombotici né produzione di anticorpi anti-romiplostim o TPO.

I 2 studi multicentrici internazionali di fase III, prospettici, randomizzati, controllati con placebo, della durata di 6 mesi, che hanno portato alla registrazione di romiplostim, sono stati condotti in parallelo secondo un disegno in doppio cieco in pazienti con ITP splenectomizzati (n = 63) e non splenectomizzati (n = 62)<sup>[48]</sup>. In entrambi gli studi, il trattamento con romiplostim o placebo (rapporto di randomizzazione 2:1) si è protratto per 24 settimane; dopo l'interruzione della terapia i controlli sono continuati fino alla settimana 36 o fino a un valore di piastrinemia < 50 x 10<sup>9</sup>/L. La dose iniziale di romiplostim è stata di 1 µg/kg con aggiustamenti settimanali, fino a un massimo di 15 µg/kg, secondo la risposta ottenuta (target di piastrine: 50-200 x 10<sup>9</sup>/L); il protocollo prevedeva la sospensione del trattamento in caso di conta piastrinica > 400 x 10<sup>9</sup>/L. Obiettivi primari dello studio erano la verifica dell'efficacia del trattamento, misurata come risposta piastrinica duratura (conta ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L in 6 o più delle ultime 8 settimane di trattamento), e l'analisi della sua sicurezza. Durante lo studio i pazienti potevano assumere terapie concomitanti per ITP ed eventualmente farmaci di salvataggio (con valutazione separata della casistica). I criteri di inclusione erano simili a quelli applicati negli studi preliminari; nei pazienti di età > 60 anni era però richiesta la conferma della diagnosi di ITP mediante esame del midollo osseo.

Com'era prevedibile, la coorte di pazienti splenectomizzati mostrava una durata superiore della malattia (la diagnosi era stata posta, in media, circa 8 anni prima dell'arruolamento nei pazienti splenectomizzati vs 2 anni nella coorte dei pazienti non splenectomizzati) e una percentuale superiore di casi era stata sottoposta a ≥ 3 trattamenti precedenti. La

dose mediana di romiplostim somministrata nelle 24 settimane è stata di 3 µg/kg nei pazienti splenectomizzati e di 2 µg/kg in quelli non splenectomizzati. Escludendo i casi nei quali è stata somministrata una terapia *rescue*, romiplostim ha permesso di raggiungere e mantenere il target di piastrine ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L per almeno 6 delle ultime 8 settimane di trattamento, in assenza di terapie di salvataggio (risposta piastrinica duratura) nel 38% dei pazienti splenectomizzati (16 su 42) e nel 61% di quelli non splenectomizzati (25 su 41). Valutando tutti i pazienti, indipendentemente dall'impiego di terapie di salvataggio, le percentuali di risposta piastrinica duratura sono state, rispettivamente, del 45% e del 66%. Considerando la risposta globale (risposta duratura o transitoria, cioè conta piastrinica ≥ 50 x 10<sup>9</sup>/L per almeno 4 settimane durante lo studio), i *responders* sono stati l'88% (36 su 41) nel gruppo romiplostim vs il 14% (3 su 21) nel gruppo placebo della coorte non splenectomizzata e il 79% (33 su 42) vs lo 0% nella coorte splenectomizzata (p < 0,0001 vs placebo per entrambi i confronti) [Figura 9].

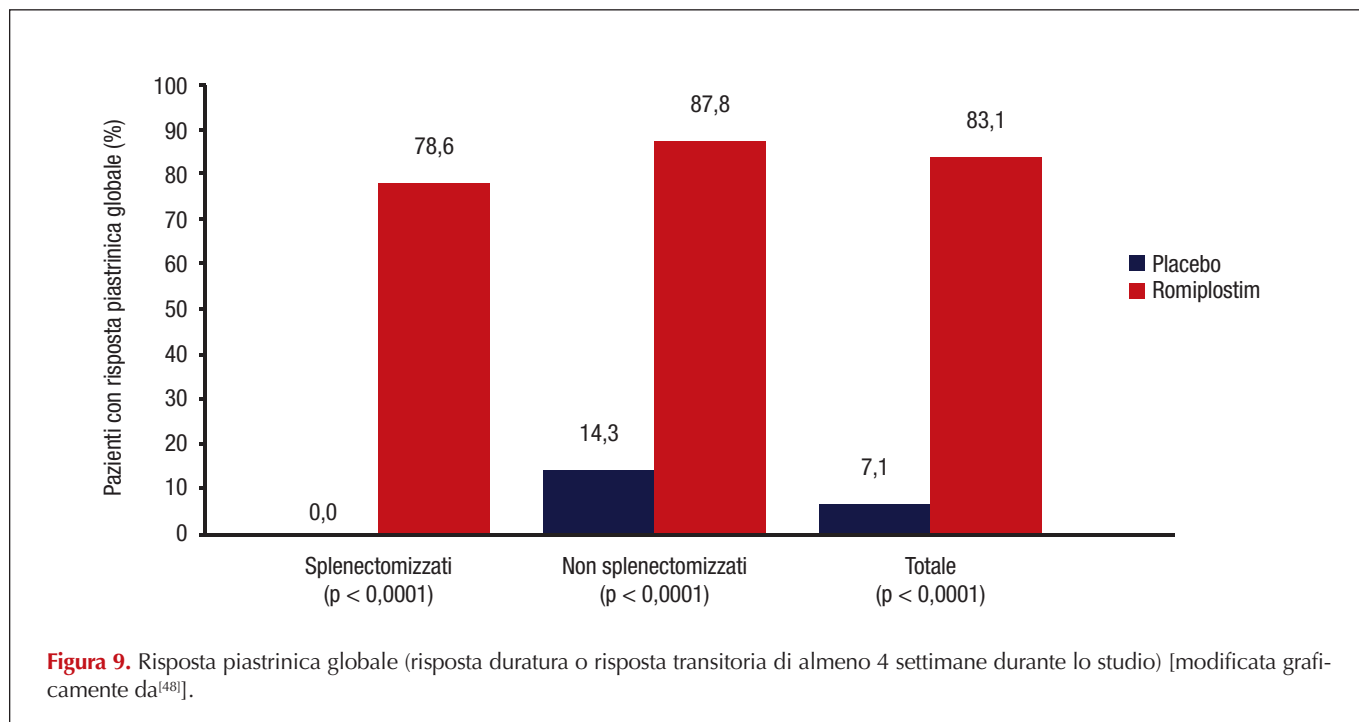
L'87% dei pazienti che hanno ricevuto romiplostim ha ridotto o interrotto la terapia concomitante per l'ITP rispetto al 38% di quelli del gruppo placebo.

Una volta interrotta la terapia con romiplostim, dopo 2 settimane, il 73% dei *responders* ha perso la risposta e 12 settimane dopo l'interruzione solo l'8% dei pazienti ha mantenuto i livelli di piastrine entro il valore target.

L'analisi multivariata ha indicato che le uniche variabili significativamente associate a un aumentato tasso di risposta duratura sono un peso corporeo basale < 70 kg (p = 0,01) e la non progressa splenectomia (p = 0,03).

Durante lo studio sono stati segnalati due eventi avversi gravi: un episodio di trombosi arteriosa e un incremento di fibrosi reticolinica in un paziente già splenectomizzato che non aveva risposto a romiplostim. In nessun paziente è stata osservata produzione di anticorpi anti-romiplostim o anti-TPO.

Dallo studio emerge che gli eventi avversi nel gruppo trattato con romiplostim sono sovrapponibili a quelli del gruppo placebo (a eccezione di capogiri, insonnia, mialgie, dolori alle estremità e dolori addominali che si sono verificati in misura maggiore nel gruppo trattato con romiplostim). Nel gruppo trattato con romiplostim, come prevedibile, i sanguinamenti gravi (> grado 2) sono stati significativamente meno frequenti. La qualità della vita correlata allo stato di salute è motivo di preoccupazione nei pazienti con ITP per i sintomi legati alla malattia e ai suoi trattamenti. L'*ITP-patient assessment questionnaire* (ITP-PAQ), un questionario con 44 domande divise in 10 scale, specifico per l'ITP, è stato somministrato al basale e alle settimane 4, 12 e 24 ai pazienti che hanno partecipato agli studi registrativi di fase III con romiplostim sopra descritti<sup>[49]</sup>. I pazienti splenectomizzati hanno fatto registrare punteggi



basali inferiori a quelli non splenectomizzati in 7 scale su 10 ( $p < 0,05$ ), probabilmente per il maggior carico di terapie. Dopo 24 settimane di terapia con romiplostim, i pazienti splenectomizzati hanno mostrato un miglioramento significativo rispetto al placebo in 4 delle 10 scale dell'ITP-PAQ (sintomi, disagio, attività sociale e salute della donna legata alla riproduzione); quelli non splenectomizzati hanno mostrato un miglioramento significativo solo nella scala legata all'attività. Combinando i dati dei 2 studi, aggiustati per la splenectomia, sono stati osservati miglioramenti significativi per i pazienti trattati con romiplostim vs placebo in 6 scale (sintomi, disagio, attività, paura, attività sociale e salute della donna legata alla riproduzione), suggerendo che la terapia con il TPO mimetico migliora la qualità della vita nei pazienti adulti affetti da ITP. In sintesi, negli studi registrativi romiplostim è risultato efficace nello

stimolare la produzione piastrinica, in modo analogo alla TPO endogena, configurandosi come alternativa agli immunosoppressori/immunomodulatori per il trattamento della ITP cronica. L'incremento dei livelli piastrinici è risultato dose-dipendente, con dosi efficaci  $> 1 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$  (media:  $3 \mu\text{g}/\text{kg}/\text{settimana}$ ) e necessità di ricercare la dose individuale efficace. Il tempo di risalita piastrinica è di 1-2 settimane e il tempo al raggiungimento del target di risposta di 2-3 settimane. Romiplostim, efficace anche nei pazienti *non responders* alla splenectomia, riduce la necessità di terapie di salvataggio e consente la riduzione/sospensione della terapia in atto. La perdita di risposta dopo la sospensione rende necessaria una terapia di mantenimento. Gli effetti collaterali di romiplostim, che non provoca insorgenza di anticorpi, sono in genere legati all'attività citochino-simile della molecola e sono di intensità lieve-moderata, mentre gli eventi gravi sono rari.

## Romiplostim: risultati a lungo termine

Dalla relazione di Enrica Morra, SC di Ematologia, AO Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

I principali dati sull'impiego a lungo termine di romiplostim nella trombocitopenia immune (*immune thrombocytopenia*, ITP) derivano dall'estensione in aperto degli studi in doppio cieco<sup>[48]</sup>. I risultati di una prima analisi *ad interim* (luglio 2007)<sup>[50]</sup> si riferi-

scono a 142 pazienti adulti (età media 53 anni; 67% donne; 60% splenectomizzati) con ITP diagnosticata secondo i criteri dell'*American Society of Hematology* (ASH) e un follow-up massimo di 156 settimane. Il 75% dei pazienti arruolati nello studio a lungo termine



era già stato sottoposto a trattamento con romiplostim durante la fase in doppio cieco e, all'ammissione, ha mantenuto la dose di farmaco precedentemente assunta; i pazienti precedentemente assegnati al gruppo placebo hanno invece ricevuto romiplostim 1 µg/kg con possibilità di incrementi di 1 µg/kg/settimana fino a un massimo di 10 µg/kg (come da scheda tecnica). Il protocollo della fase di estensione prevedeva aggiustamenti della dose per raggiungere il valore target di piastrine  $50-200 \times 10^9/L$ . I pazienti con dose stabile per 3 settimane consecutive potevano continuare la somministrazione a domicilio, una procedura estremamente importante per migliorare la compliance al trattamento e con significativo impatto sulla qualità della vita. In accordo con il protocollo, il 22% dei pazienti (32/142 pazienti) ha mantenuto l'impiego di altri farmaci per l'ITP. Si è osservato un aumento marcato del livello medio di piastrinemia durante le prime 4 settimane di estensione dello studio, un aumento più graduale durante le 12 settimane successive, fino alla 16; dalla settimana 16 alla 144 si è avuto invece un periodo di sostanziale stabilità, con valori tra  $61$  e  $149 \times 10^9/L$ . Il 30% dei pazienti ha risposto al trattamento dopo la prima dose di romiplostim e il 51% dopo la terza dose; il 47-74% dei pazienti ha avuto una risposta piastrinica tra la settimana 4 e la settimana 144 (Figura 10).

Il conteggio piastrinico mediano è risultato sovrapponibile nei pazienti pre-trattati e in quelli precedentemente assegnati al placebo. Nei pazienti splenectomizzati l'entità della risposta piastrinica e la percentuale di *responders* sono state inferiori rispetto a quelle riscontrate nel gruppo non splenectomizzato.

È interessante notare come, seppure il 36% dei pazienti abbia fatto ricorso a terapia di salvataggio, la percentuale della popolazione che ha impiegato questo tipo di terapie è diminuita progressivamente nel corso dello studio. Inoltre, il 50% dei pazienti che assumevano farmaci concomitanti li ha sospesi (16 pazienti su 32).

Il 95% dei pazienti (135 su 142) ha fatto registrare almeno un evento avverso di qualsiasi grado (negli studi è necessario registrare gli eventi avversi di ogni grado), principalmente eventi di grado lieve-moderato del tipo descritto nella fase in doppio cieco, con un 31% di eventi gravi. Gli episodi emorragici, correlati a valori piastrinici  $\leq 30 \times 10^9/L$ , sono stati inclusi tra gli eventi avversi; la loro incidenza si è progressivamente ridotta in corso di trattamento, dal 42% nelle settimane 1-24 al 20% (13 pazienti su 65) nelle settimane 72-96. Non vi sono stati episodi fatali, né episodi che hanno messo a rischio la vita del paziente.

Una seconda analisi di dati a lungo termine, relativa a un'estensione in aperto a 5 anni dell'impiego di romiplostim in pazienti precedentemente arruolati in studi sul farmaco, è stata presentata al congresso 2009 ASH<sup>[51]</sup>. Obiettivo primario è stato determinare la

sicurezza a lungo termine di romiplostim, obiettivo secondario è stato invece valutare la risposta piastrinica a lungo termine e la necessità di terapie concomitanti. Come descritto per la precedente analisi, romiplostim è stato somministrato a cadenza settimanale per via sottocutanea, con aggiustamenti della dose per mantenere la conta piastrinica nell'intervallo target ( $50-200 \times 10^9/L$ ). I pazienti che avevano raggiunto la stabilità della dose di romiplostim per 3 settimane potevano continuare la terapia a domicilio, tornando al centro di riferimento per controlli ogni 4 settimane.

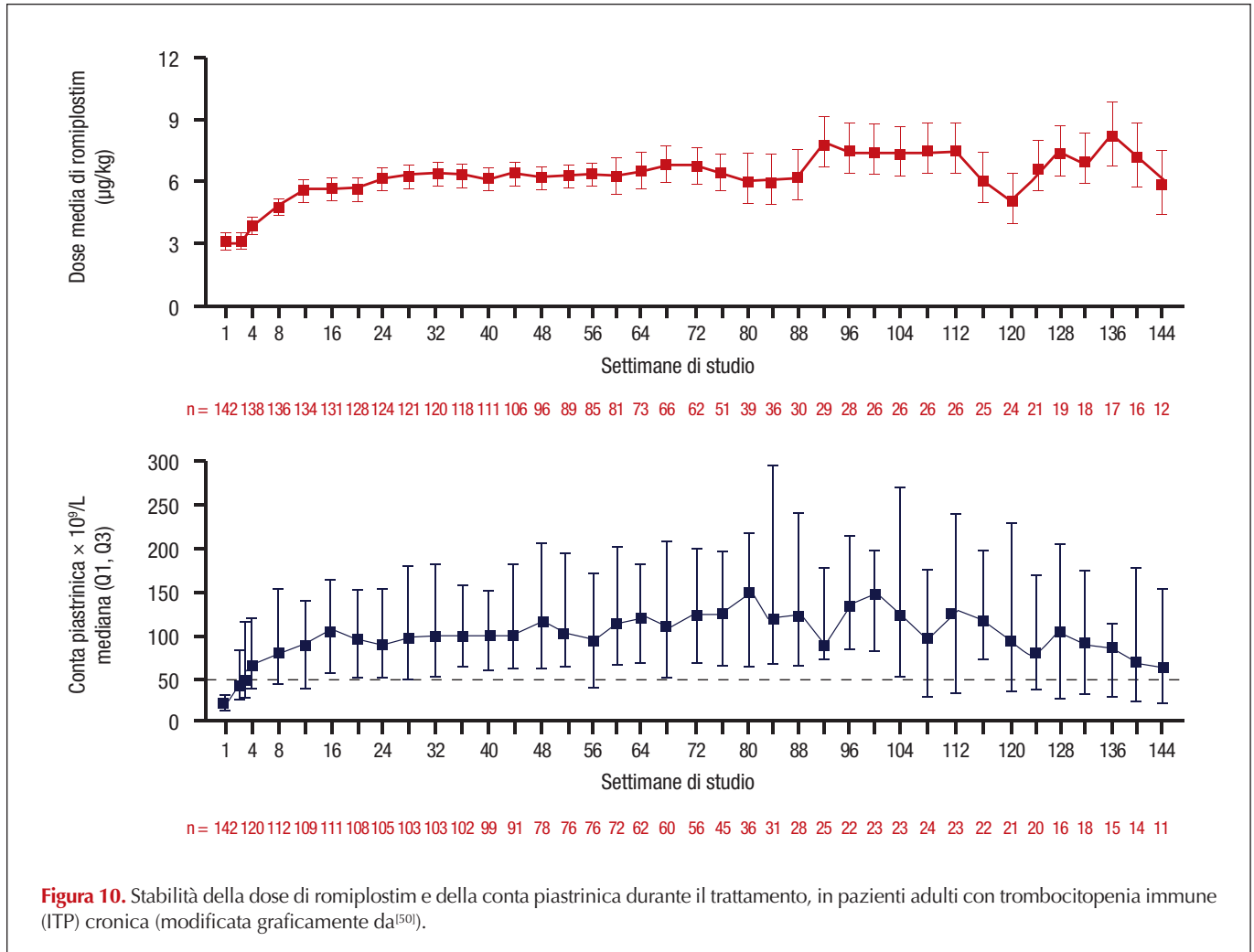
Al maggio 2009, 291 pazienti adulti avevano ricevuto romiplostim; in maggioranza si trattava di donne (63%) con un tempo mediano dalla diagnosi di 5 anni. A differenza della casistica analizzata precedentemente, solo il 33% dei pazienti era splenectomizzato. Dei pazienti che ricevevano terapie concomitanti il 78% è stato in grado di interrompere o ridurre la dose più del 25%<sup>[51]</sup>.

Durante il trattamento con romiplostim sono stati registrati eventi avversi gravi nel 33% dei pazienti. Tredici pazienti (5%) sono deceduti, ma solo per un caso di infarto miocardico e uno di angina instabile è stata stabilita una relazione di causalità con la somministrazione di romiplostim. Diciassette pazienti (6%) hanno manifestato eventi trombotici che comunque non sono aumentati nel tempo.

Solo due pazienti (1%) hanno presentato anticorpi neutralizzanti romiplostim; anticorpi che non sono comunque risultati reattivi alla TPO endogena e non sono stati rilevati nel test successivo alla sospensione del farmaco.

È interessante notare come la dose di romiplostim si sia mantenuta piuttosto stabile (mediana 4 µg/kg, range interquartile: 2-7 µg/kg) [vedi Figura 10] come anche i livelli mediani di piastrine che, a partire dalla seconda settimana, sono rimasti nell'intervallo target per tutta la durata dello studio (oltre il 50% dei pazienti con conta piastrinica  $\geq 50 \times 10^9/L$  nel 95% delle visite previste). Anche l'impiego di terapie concomitanti è rimasto sostanzialmente costante per tutto il periodo di osservazione, mentre il ricorso ai farmaci di salvataggio si è progressivamente ridotto. Un altro dato importante che emerge da questa analisi è riferito agli eventi emorragici, prevalentemente di entità lieve o moderata, la cui incidenza non è aumentata nel corso dello studio.

In sintesi, l'analisi dei risultati a 5 anni di *follow-up* conferma l'ottima tollerabilità di romiplostim, con comparsa di eventi avversi generalmente lievi-moderati, la maggioranza non correlata al trattamento, e assenza di *new safety issues*. I dati hanno inoltre confermato l'efficacia sulla risposta piastrinica senza evidenza di tachifilassi, né comparsa di auto-anticorpi anti-TPO endogena o anti-romiplostim. In un commento all'articolo che riportava i risultati della terapia a lungo termine con romiplostim<sup>[50]</sup>, Cuker e Abrams<sup>[52]</sup> hanno



**Figura 10.** Stabilità delle dosi di romiplostim e della conta piastrinica durante il trattamento, in pazienti adulti con trombocitopenia immune (ITP) cronica (modificata graficamente da<sup>[50]</sup>).

espresso una preoccupazione sull'impiego a lungo termine del farmaco per la possibile induzione di fibrosi midollare. Si ricorda che i megacariociti stimolati da TPO producono citochine (come il *transforming growth factor-β*), dando luogo alla produzione di fibre reticoliniche, che l'iper-espressione di TPO può portare a modificazioni midollari (come era stato dimostrato in un modello murino) e che mutazioni del recettore o del gene per la TPO nell'uomo, con attivazione cronica, portano a piastrinosi e incremento delle fibre reticoliniche (60% dei casi), ma senza evoluzione verso una sindrome mieloproliferativa. Nello studio a lungo termine<sup>[50]</sup>, 10 pazienti su 31 analizzati hanno mostrato presenza di reticolina al controllo (4 casi di aumento documentato rispetto al basale, mentre si ha un'assenza di dato basale nei restanti 6), 3 hanno interrotto lo studio. I dati di follow-up hanno evidenziato una riduzione della presenza di reticolina in 3 pazienti su 4 e reperto invariato in 1 su 4.

Un'altra pubblicazione<sup>[53]</sup> riporta valutazioni di fibrosi midollare con

romiplostim in vari ambiti. In un modello animale, dove i ratti sono stati trattati con dosi di farmaco pari a 3-30 volte quella consigliata nell'uomo, è stato osservato un incremento dose-dipendente ma completamente reversibile della fibrosi midollare in tutti gli animali trattati. Un'analisi retrospettiva di studi clinici con romiplostim ha portato alla revisione di 8 casi di fibrosi midollare, 1 caso di grado 1, 2 di grado 2, 4 di grado 2-3 o 3 e 1 di grado 4; in 5 di questi casi è stato possibile il confronto con il basale, che ha evidenziato un aumento della reticolina, in 4 casi su 5 reversibile a breve dopo sospensione del trattamento. L'analisi dei dati ha evidenziato un'associazione con: pregressa splenectomia, multiple linee di trattamento, bassi valori piastrinici o terapia con dosi elevate di romiplostim<sup>[53]</sup>. Infine, in uno studio prospettico condotto su 10 pazienti durante il quale una biopsia midollare è stata effettuata al basale, in corso di terapia e post-terapia, è stato evidenziato 1 solo caso di aumento di reticolina di grado 1<sup>[53]</sup>.

I dati disponibili si riferiscono a un campione di pazienti limitato; sem-

bra comunque che il trattamento con TPO mimetici possa portare a incremento di fibre reticoliniche in alcuni pazienti, ma sembra anche che le modificazioni midollari siano completamente reversibili dopo periodi relativamente brevi.

Importanti informazioni su questo tema potranno essere tratte da

uno studio attualmente in corso che valuterà l'eventuale presenza di fibrosi sia al basale sia a tempi determinati durante la terapia con romiplostim.

Infine, è necessario ricordare come l'ampia variabilità di risposta renda necessari controlli emocitometrici frequenti<sup>[49]</sup>.

## Discussione e conclusioni

Le presentazioni sulle nuove evidenze relative alla patogenesi della trombocitopenia immune (ITP) e alle nuove opzioni terapeutiche hanno notevolmente stimolato l'interesse dei partecipanti al convegno, come dimostrato dalle numerose domande che hanno seguito ciascun intervento e la partecipata discussione finale.

In tale sede sono stati approfonditi vari aspetti diagnostici, come la ricerca di antiplastrinici (un test facoltativo ad alta specificità ma a bassa sensibilità, che può essere riservato a casi dubbi, soprattutto nei soggetti anziani per i quali è invece raccomandata l'esecuzione dell'agoaspirato midollare per escludere l'eventuale presenza di una mielodisplasia misconosciuta), o l'eventuale tomografia computerizzata (TC) pre-splenectomia. Fulcro della discussione sono stati però i temi correlati alle potenzialità di romiplostim, l'agonista peptidico della TPO che, grazie alla sua peculiare struttura, non induce produzione di anticorpi anti-TPO endogena.

I favorevoli risultati degli studi clinici registrativi e a lungo termine hanno stimolato l'interesse dei clinici rispetto a possibili utilizzi in quadri patologici diversi dall'ITP, come la mielodisplasia e la piastrinopenia indotta da chemioterapia (indicazioni per cui sono attualmente in corso studi clinici preliminari), o altre patologie su base autoimmune che potranno essere indagate in futuro.

Un approfondimento della discussione sui dati dell'impiego di romiplostim a lungo termine ha portato a sottolineare come l'aumento delle fibre reticoliniche, osservato in alcuni pazienti arruolati negli studi clinici, fosse un rilievo istologico e non un indice di fibrosi. Su questo delicato aspetto della sicurezza del farmaco, per il quale disponiamo oggi di dati limitati, potrà dare un contributo fondamentale uno studio

internazionale attualmente in corso su 3 coorti di pazienti che verranno sottoposti a biopsia ossea al basale e dopo 1, 2 e 3 anni.

Un'altra interessante questione relativa alla sicurezza di romiplostim analizzata nel dibattito è stata quella dell'impiego del farmaco in pazienti con patologie cardiovascolari pregresse. Relatori e pubblico si sono trovati concordi nel ritenere come pazienti piastrinopenici che necessitano di terapia antiaggregante o anticoagulante possano trarre beneficio dalla terapia con romiplostim, che permette loro di raggiungere un valore target di conta piastrinica al di sopra del quale è possibile instaurare una profilassi antitrombotica.

Ogni aspetto della terapia per una patologia complessa come l'ITP deve essere accuratamente individualizzato. La dose di romiplostim deve essere adattata alla risposta del paziente attraverso un attento monitoraggio, aumentando o riducendo la dose di 1 µg/settimana in funzione della conta piastrinica (la riduzione/sospensione delle terapie concomitanti deve avvenire gradualmente, in funzione della conta piastrinica raggiunta).

Durante la discussione è stata dedicata la massima attenzione al delicato problema della splenectomia, già diffusamente trattato nella relazione del prof. Rodeghiero *Unmet clinical needs nella trombocitopenia immune cronica*. Si ricorda come attualmente l'impiego di romiplostim sia autorizzato solo nei pazienti splenectomizzati refrattari ad altri trattamenti e nei pazienti non splenectomizzati per i quali l'intervento chirurgico è controindicato. Nei test preliminari all'intervento può risultare che la splenectomia abbia scarse probabilità di successo in un paziente refrattario ai trattamenti di prima linea. Pazienti candidati alla splenectomia con una conta piastrinica molto ridotta presentano gravi rischi peri-operatori.

## Bibliografia

1. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006; 355: 1672-81
2. Percy MJ, Lee FS. Familial erythrocytosis: molecular links to red blood cell control. *Haematologica* 2008; 93: 963-7
3. Cazzola M, Barosi G, Berzuini C, et al. Quantitative evaluation of erythropoietic activity in dysmyelopoietic syndromes. *Br J Haematol* 1982; 50: 55-62
4. Park S, Grabar S, Kelaidi C, et al.; GFM Group. Predictive factors of response and survival in myelodysplastic syndrome treated with erythropoietin and G-CSF: the GFM experience. *Blood* 2008; 111: 574-82
5. Malcovati L, Germing U, Kuendgen A, et al. Time-dependent prognostic scoring system for predicting survival and leukemic evolution in myelodysplastic syndromes. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3503-10
6. Jädersten M, Malcovati L, Dybedal I, et al. Erythropoietin and granulocyte-colony stimulating factor treatment associated with improved survival in myelodysplastic syndrome. *J Clin Oncol* 2008; 26: 3607-13
7. Nordic MDS-Group guidelines 2010. [www.nmds.org](http://www.nmds.org). Ultima consultazione: settembre 2010
8. Crawford J, Wolff DA, Culakova E, et al. First Cycle Risk of Severe and Febrile Neutropenia in Cancer Patients Receiving Systemic Chemotherapy: Results from a Prospective Nationwide Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2004; 104: Abstract 2210
9. Picozzi VJ, Pohlman BL, Morrison VA, et al. Patterns of chemotherapy administration in patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma. *Oncology (Williston Park)* 2001; 15: 1296-306
10. Aapro MS, Cameron DA, Pettengell R, et al.; European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC) Granulocyte Colony-Stimulating Factor (G-CSF) Guidelines Working Party. EORTC guidelines for the use of granulocyte-colony stimulating factor to reduce the incidence of chemotherapy-induced febrile neutropenia in adult patients with lymphomas and solid tumours. *Eur J Cancer* 2006; 42: 2433-53
11. Linee guida AIOM per la Gestione della tossicità ematopoietica in Oncologia. <http://www.aiom.it>. Ultima consultazione: settembre 2010
12. Lyman GH, Morrison VA, Dale DC, et al.; OPPS Working Group; ANC Study Group. Risk of febrile neutropenia among patients with intermediate-grade non-Hodgkin's lymphoma receiving CHOP chemotherapy. *Leuk Lymphoma* 2003; 12: 2069-76
13. Pettengell R, Bosly A, Szucs TD, et al. Multivariate analysis of febrile neutropenia occurrence in patients with non-Hodgkin lymphoma: data from the INC-EU Prospective Observational European Neutropenia Study. *Br J Haematol* 2009; 144: 677-85
14. Pettengell R, Bosly A, Bron D, et al. Association of reduced relative dose intensity and survival in lymphoma - Patients receiving CHOP-21 chemotherapy. *Haematologica/The Hematology Journal (11<sup>th</sup> EHA Meeting Abstracts)* 2006; 91: Abstract 185
15. Lee KW, Kim DJ, Yun T, et al. Doxorubicin-based chemotherapy for diffuse large B-cell lymphoma in elderly patients: comparison of treatment outcomes between young and elderly patients and the significance of doxorubicin dosage. *Cancer* 2003; 98: 2651-6
16. Smith TJ, Khatcheressian J, Lyman GH, et al. 2006 update of recommendations for the use of white blood cell growth factors: an evidence-based clinical practice guideline. *J Clin Oncol* 2006; 24: 3187-205
17. Kuderer NM, Dale DC, Crawford J, Lyman GH. Impact of primary prophylaxis with granulocyte colony-stimulating factor on febrile neutropenia and mortality in adult cancer patients receiving chemotherapy: a systematic review. *J Clin Oncol* 2007; 25: 3158-67
18. Balducci L, Al-Halawani H, Charu V, et al. Elderly cancer patients receiving chemotherapy benefit from first-cycle pegfilgrastim. *Oncologist* 2007; 12: 1416-24
19. Pettengell R, Skacel T, Aapro M, et al. Pegfilgrastim Provides Effective Primary Prophylaxis Against Febrile Neutropenia in Patients with NHL Undergoing Chemotherapy: Initial Results from an Integrated Analysis - The Neulasta Versus Current Neutropenia Man-

- agement Practice (Neucup) Project. *Blood* (ASH Annual Meeting Abstracts) 2006; 108: Abstract 1150
20. Ozer H, Mirtsching B, Rader M, et al. Neutropenic events in community practices reduced by first and subsequent cycle pegfilgrastim use. *Oncologist* 2007; 12: 484-94
  21. Ottaviani P, Mandelli F. *Le Trombocitopenie*. Roma: Il Pensiero Scientifico Editore 1968
  22. Gruppo Italiano Malattie EMatologiche dell'Adulto. Prednisone or Dexamethasone in Treating Patients With Newly Diagnosed, Previously Untreated Primary Immune Thrombocytopenic Purpura. nct00657410. [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov). Ultima consultazione: settembre 2010
  23. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, et al. Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood* 2009; 113: 2386-93
  24. Stasi R, Del Poeta G, Stipa E. Response to B-cell depleting therapy with rituximab reverts the abnormalities of T-cell subsets in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2007; 110: 2924-30
  25. Stasi R, Cooper N, Del Poeta G, et al. Analysis of regulatory T-cell changes in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura receiving B cell-depleting therapy with rituximab. *Blood* 2008; 112: 1147-50
  26. Sakakura M, Wada H, Tawara I, et al. Reduced Cd4+Cd25+ T cells in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Thromb Res* 2007; 120: 187-93
  27. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood* 2008; 112: 999-1004
  28. Hasan A, Michel M, Patel V, et al. Repeated courses of rituximab in chronic ITP: Three different regimens. *Am J Hematol* 2009; 84: 661-5
  29. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004; 104: 2623-34
  30. Vesely SK, Perdue JJ, Rizvi MA, et al. Management of adult patients with persistent idiopathic thrombocytopenic purpura following splenectomy: a systematic review. *Ann Intern Med* 2004; 140: 112-20
  31. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2001; 97: 2549-54
  32. Ling Y, Cao X, Yu Z, Ruan C. Circulating dendritic cells subsets and CD4+Foxp3+ regulatory T cells in adult patients with chronic ITP before and after treatment with high-dose dexamethasone. *Eur J Haematol* 2007; 79: 310-6
  33. Liu B, Zhao H, Poon MC, et al. Abnormality of CD4(+)CD25(+) regulatory T cells in idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol* 2007; 78: 139-43
  34. Yu J, Heck S, Patel V. Defective circulating CD25 regulatory T cells in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Blood* 2008; 112: 1325-8
  35. Catani L, Fagioli ME, Tazzari PL, et al. Dendritic cells of immune thrombocytopenic purpura (ITP) show increased capacity to present apoptotic platelets to T lymphocytes. *Exp Hematol* 2006; 34: 879-87
  36. Gernsheimer T. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: mechanisms of pathogenesis. *Oncologist* 2009; 14: 12-21
  37. Kaushansky K. The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005; 115: 3339-47
  38. Kuter DJ, Gernsheimer TB. Thrombopoietin and platelet production in chronic immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am* 2009; 23: 1193-211
  39. Gernsheimer T, Stratton J, Ballem PJ, Slichter SJ. Mechanisms of response to treatment in autoimmune thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1989; 320: 974-80
  40. Houwerzijl EJ, Blom NR, van der Want JJ, et al. Ultrastructural

- study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004; 103: 500-6
41. Chang M, Nakagawa PA, Williams SA, et al. Immune thrombocytopenic purpura (ITP) plasma and purified ITP monoclonal autoantibodies inhibit megakaryocytopoiesis in vitro. *Blood* 2003; 102: 887-95
  42. Michelson AD. Platelets. 2<sup>nd</sup> edition. Oxford, UK: Elsevier Inc 2007, p. 24
  43. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007; 109: 4607-16
  44. Gurney AL, Carver-Moore K, De Sauvage FJ, Moore MW. Thrombocytopenia in c-mpl/-deficient mice. *Science* 1994; 265: 1445-47
  45. Li J, Yang C, Xia Y, et al. Thrombocytopenia caused by the development of antibodies to thrombopoietin. *Blood* 2001; 98: 3241-8
  46. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004; 76: 628-38
  47. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006; 135: 547-53
  48. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371: 395-403
  49. George JN, Terrell DR. Novel thrombopoietic agents: a new era for management of patients with thrombocytopenia. *Haematologica* 2008; 93: 1445-9
  50. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009; 113: 2161-71
  51. Bussel JB, Kuter DJ, Newland A, et al. Long-Term Efficacy and Safety of Romiplostim for the Treatment of Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP): 5-Year Update From An Open-Label Extension Study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)*, 2009; 114: 681
  52. Cuker A, Abrams CS. Romiplostim: chronic therapy for a chronic disease? *Blood* 2009; 113: 2122-3
  53. Kuter DJ, Mufti GJ, Bain BJ, et al. Evaluation of bone marrow reticulins formation in chronic immune thrombocytopenia patients treated with romiplostim. *Blood* 2009; 114: 3748-56



