

## Immunthrombozytopenie

# Patienten profitieren von frühem Romiplostim-Einsatz

Mit der Zulassungserweiterung von Romiplostim (Nplate®) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, ist der Einsatz des Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA) auch unmittelbar nach Steroidversagen möglich. Bei einem Amgen-Satellitensymposium im Rahmen des EHA 2021 fokussierte Vickie McDonald vom Royal London Hospital (Vereinigtes Königreich) auf den richtigen Zeitpunkt zum Wechsel der Therapie.

Die Immunthrombozytopenie ist eine seltene, schwere Autoimmunerkrankung, die charakterisiert wird durch die verminderte Bildung von Thrombozyten im Knochenmark und einen beschleunigten Thrombozytenabbau (1). Durch die Thrombozytopenie kommt es zu einer erhöhten Blutungsneigung sowie zu rezidivierenden Blutungskomplikationen und in seltenen Fällen auch zu schwerwiegenden Blutungen.

### ASH empfiehlt kurze Dauer der Steroidgabe

Die Indikation für eine Therapie der ITP wird anhand der Schwere der Erkrankung und individueller Faktoren entschieden (2). In der Erstlinie werden üblicherweise Steroide und gegebenenfalls, bei Notwendigkeit eines raschen Thrombozytenanstiegs, Immunglobuline eingesetzt (3). Die Splenektomie wird

in der Regel nicht mehr praktiziert und ist von den Patienten bei vorhandenen medikamentösen Optionen auch nicht gewünscht, bemerkte McDonald.

Da mit längeren Steroidgaben belastende Nebenwirkungen kumulieren und häufig keine weitere Verbesserung der Remissionsraten erreicht werden, wird heute eine kürzere Therapiedauer von ≤6 Wochen empfohlen. In den Leitlinien der American Society of Hematology (ASH) wird explizit gegen eine Anwendungsdauer >6 Wochen plädiert (3). In einem internationalen Konsensuspapier wird auch bei weiterer Verbesserung der Erkrankung während der Ausschleichzeit das Absetzen der Kortikoide nach 6 bis maximal 8 Wochen gefordert (4). Sprechen Patienten innerhalb von 2 Wochen nicht auf die Erstlinientherapie an, sollten die Steroide innerhalb einer Woche ausgeschlichen und zügig auf eine Zweitlini-

entherapie umgestellt werden. Dasselbe gilt bei schlechter Verträglichkeit der Erstlinientherapie oder zeitnahe Rezidiv nach vorherigem Ansprechen.

### Romiplostim nach unzureichender Kortikosteroidtherapie

In der Zweitlinientherapie ist – mit hoher Evidenz – der Einsatz von Thrombopoetinrezeptor-Agonisten (TPO-RA) indiziert (4). Mit Romiplostim kann mit einer aktuellen Zulassungserweiterung der Einsatz bereits im frühen Erkrankungsverlauf der ITP, unmittelbar nach Steroidversagen, erfolgen. Romiplostim ist für erwachsene Patienten mit primärer ITP indiziert, die unzureichend auf eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angesprochen haben (5).

Die Zulassungserweiterung für Romiplostim basiert u.a. auf den Daten einer offenen, einarmigen Phase-II-Studie, die 75 erwachsene Patienten mit ITP-Diagnose vor ≤6 Monaten einschloss (6), sowie einer retrospektiven Analyse, in der Wirksamkeit und Sicherheit von Romiplostim bei insgesamt 1037 erwachsenen ITP-Patienten mit Diagnose vor ≤1 Jahr bzw. >1 Jahr verglichen wurden (7).

### Hohe Ansprechrate bei frühem Wechsel auf Romiplostim

Die Ergebnisse der Phase-II-Studie bei Patienten mit unzureichendem Ansprechen auf eine Erstlinientherapie bestätigen die Sicherheit und Wirksamkeit von Romiplostim bei Patienten mit früher ITP (5). Die mediane Zeit von der ITP-Diagnose bis zum Studieneinschluss betrug 2,2 Monate.

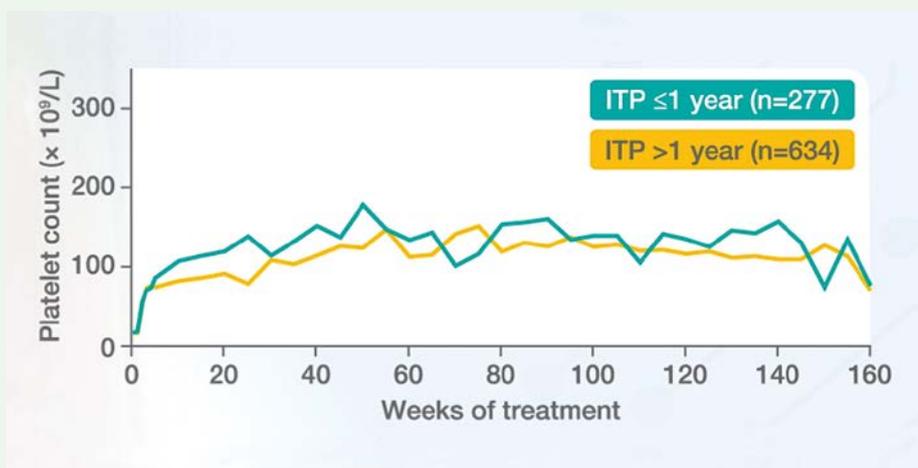


Abb. 1: Mediane Thrombozytenzahl unter Romiplostim-Therapie bei Patienten mit ITP seit ≤1 und >1 Jahr (mod. nach (7)).

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten Romiplostim für einen Zeitraum von bis zu 12 Monaten. Innerhalb dieses Behandlungszeitraums wurde ein Thrombozytenansprechen ( $\geq 50\,000/\mu\text{l}$ ) während median 11 Monaten beobachtet. 93% der Patienten sprachen auf die Therapie an. Ein Ansprechen wurde median bereits nach 2,1 Wochen (95% KI 1,1-3,0) festgestellt. Darüber hinaus erreichte ein Drittel der Patienten (32%) im Verlauf der Studie eine therapiefreie Remission und hielt über mindestens 6 aufeinanderfolgende Monate ohne jegliche ITP-Medikation Thrombozytenwerte von  $\geq 50\,000/\mu\text{l}$  aufrecht. Insgesamt vertrugen die Patienten die Romiplostim-Therapie in diesem frühen Erkrankungsstadium gut, neue Sicherheitssignale wurden nicht beobachtet.

### Retrospektive Analyse bestätigt Wirksamkeit und Sicherheit

Auch die retrospektive Analyse bestätigt die Wirksamkeit und Sicherheit der Romiplostim-Therapie (7). Die Analyse umfasst Daten aus 9 Studien, die zwischen 2002 und 2014 durchgeführt wurden. Eingeschlossen waren 311 Patienten, bei denen die ITP-Diagnose seit  $\leq 1$  Jahr bestand, und 726 Patienten mit ITP seit  $>1$  Jahr. Die Patienten hatten kein Ansprechen mehr auf eine Erstlinientherapie gezeigt und wurden in den analysierten Studien entweder mit Romiplostim, Placebo oder einer Standard-Therapie (SOC, Standard of Care) behandelt.

Unabhängig von der Erkrankungsdauer wurde unter der Behandlung mit Romiplostim bei den meisten Patienten ein Ansprechen innerhalb von median 2 Wochen gesehen.

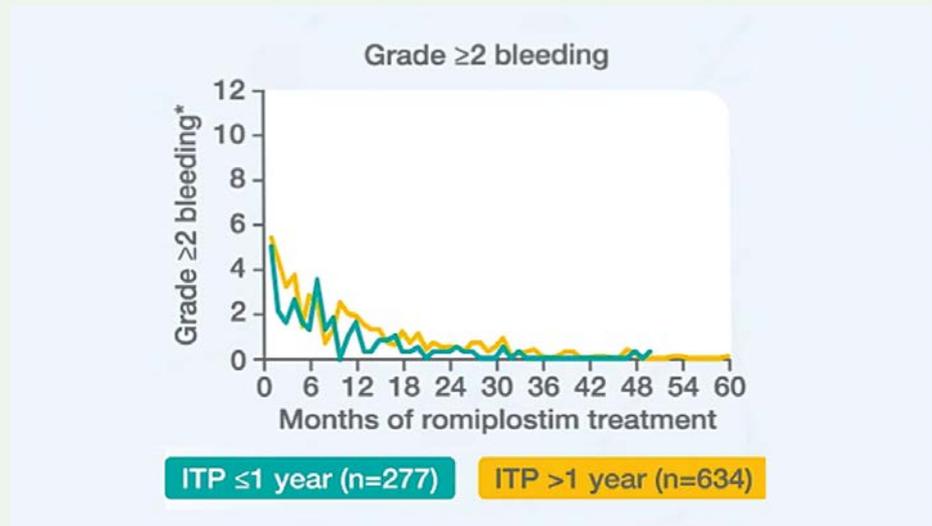


Abb. 2: Blutungen vom Grad  $\geq 2$  unter Romiplostim-Therapie bei Patienten mit ITP seit  $\leq 1$  und  $>1$  Jahr (modifiziert nach (8)).

Die medianen Thrombozytenwerte stiegen schnell an und blieben stabil erhöht (Abb. 1). 74% der Patienten mit ITP  $\leq 1$  Jahr und 71% der Patienten mit ITP  $>1$  Jahr zeigten ein Ansprechen in  $\geq 75\%$  der Zeit unter Romiplostim. Im Gegensatz dazu trat ein Ansprechen unter SOC oder Placebo bei 18% (ITP  $\leq 1$  Jahr) bzw. 9% (ITP  $>1$  Jahr) der Patienten auf. Auch die Blutungsrate nahm in beiden Studienarmen vergleichbar ab (Abb. 2). Die Verträglichkeit von Romiplostim war dabei vergleichbar zwischen den Subgruppen mit kürzerer bzw. längerer Erkrankungsdauer. Im Vergleich zwischen Romiplostim und den Kontrollmedikationen wurde eine niedrigere Rate an schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen und Blutungsereignissen unter Romiplostim versus SOC oder Placebo gesehen.

### Fazit für die Praxis

Mit Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) ist die Behandlung von Patienten nun bereits im frühen Verlauf der Immuntrombozytopenie (ITP) indiziert. Damit ist der unmittelbare Einsatz von Romiplostim für erwachsene Patienten mit primärer ITP möglich, die unzureichend auf eine Therapie mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen angesprochen haben. Die bisherige, indikationsbedingte Versorgungslücke vom Nicht-Ansprechen oder Versagen der Erstlinientherapie bis zum Einsatz eines TPO-RA besteht durch die Zulassungserweiterung von Romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) nicht mehr. Lange, für den Patienten durch Nebenwirkungen belastende Steroidbehandlungen können vermieden werden.

### Literatur:

1. Cines DB et al.: Immune thrombocytopenic purpura. N Engl J Med 2002; 346: 995-1008
2. Rodeghiero F 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
3. Neunert C et al.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3829-66
4. Provan D et al.: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019; 3: 3780-3817
5. Fachinfo Nplate<sup>®</sup>, Stand: Juni 2021
6. Newland A et al.: Remission and platelet responses with romiplostim in primary immune thrombocytopenia: Final results from a phase 2 study. Br J Haematol 2016; 172: 262-273
7. Kuter DJ et al.: Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: A subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. Br J Haematol 2019; 185: 503-513

### IMPRESSUM

**Berichterstattung:** Dr. Ine Schmale

**Redaktion:** lic. phil. Regula Patscheider

**Quelle:** Amgen-Symposium «Improving outcomes in ALL and ITP: Changing the course of disease», im Rahmen der Jahrestagung der European Hematology Association (EHA), 10. Juni 2021

Inhaltlich verantwortet und finanziert von **AMGEN Switzerland AG**, Rotkreuz

© Aertzeverlag medinfo AG, Erlenbach