

# Wachstumsfaktoren bei Myelodysplastischen Syndromen



**PD Dr. A. Giagounidis**  
**Marienhospital Düsseldorf**  
**Rochusstr. 2**  
**40479 Düsseldorf**

# Prognosescore für EPO + G-CSF bei MDS

Variable	Wert	Score	Wert	Score
Transfusionsbedarf*	<2 U/Monat	0	≥ 2 U/Monat	1
Serum EPO*	< 500 U/L	0	≥ 500 U/L	1

\* Prätherapeutisch

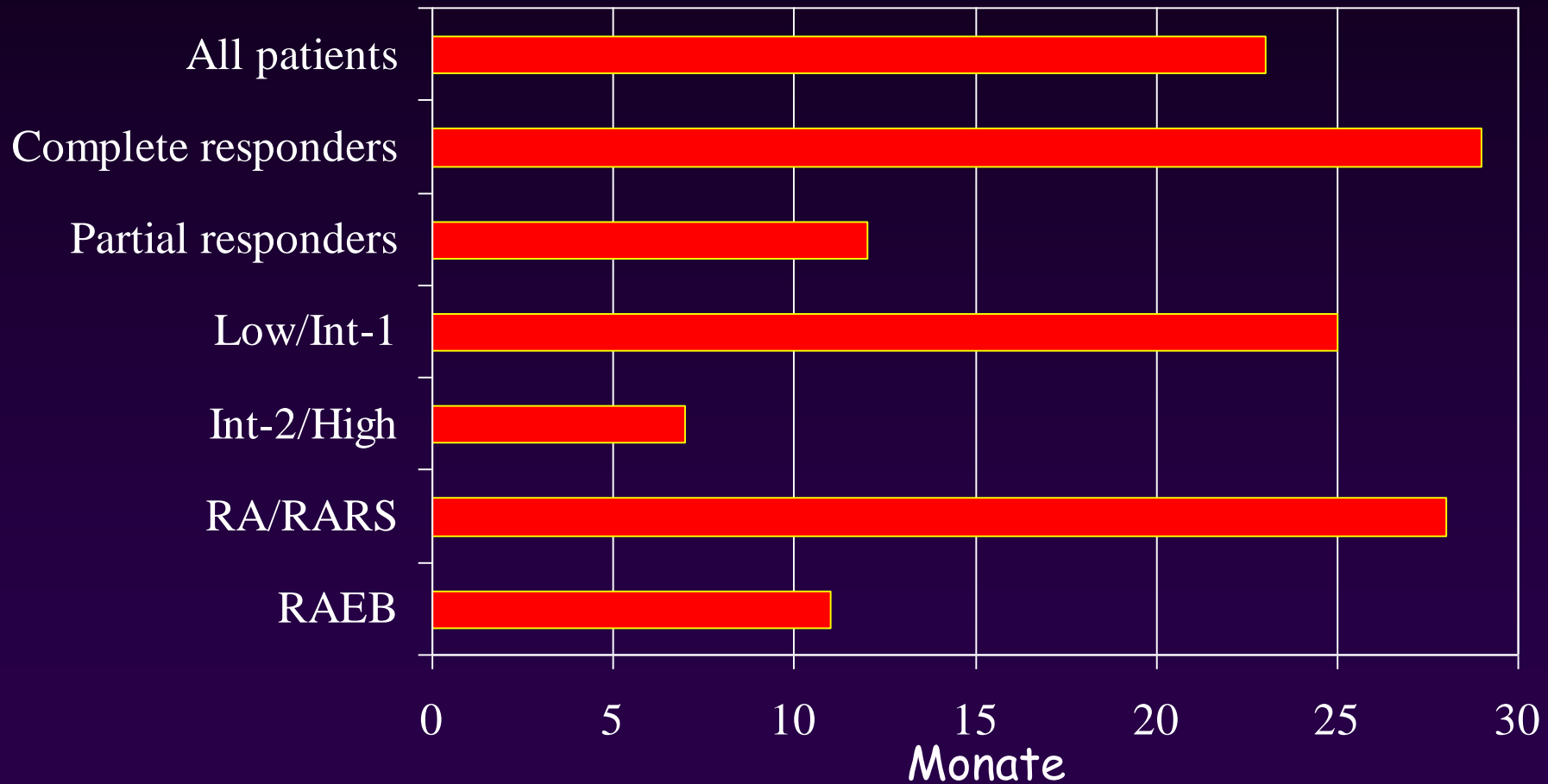
## Voraussage

Score = 0: **74%**

Score 1: **23%**

Score 2: **7%**

# Mediane Ansprechdauer von 129 MDS Patienten auf Epo plus G-CSF-Therapie

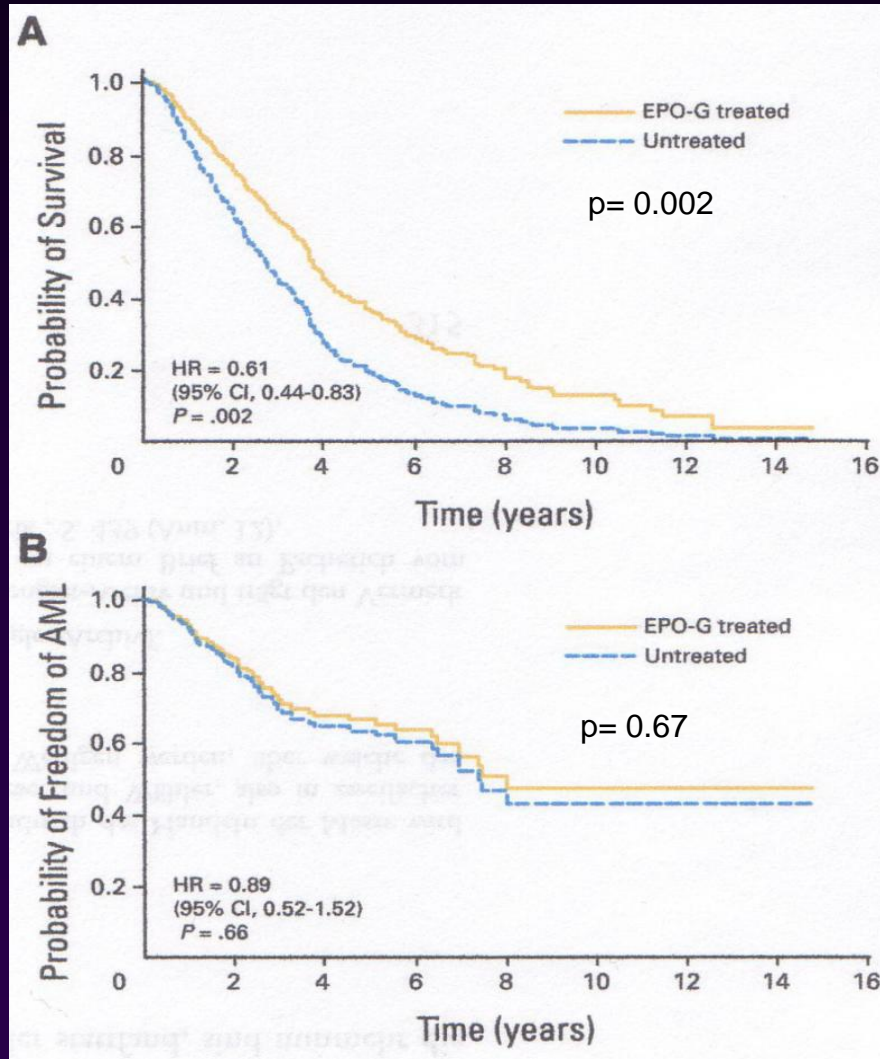


*Jädersten et al,  
Blood 2005*

# Erythropoietin      G-CSF bei MDS

	<b>Französische Kohorte n = 284</b>	<b>IPSS-Patienten n = 225</b>	<b>P- Wert</b>
5-Jahres Gesamtüberleben	<b>64%</b>	<b>39%</b>	<b>&lt;0.001</b>
5-Jahres AML-transformation	<b>12%</b>	<b>13%</b>	<b>0.21</b>

# Erythropoietin in MDS + G-CSF



Epo + G-CSF, n= 121

Unbehandelte Patienten, n=237

Jädersten et al., JCO 2008

# Treatment with the Thrombopoietin (TPO)-Receptor Agonist Romiplostim in Thrombocytopenic Patients with Low or Intermediate-1 (Int-1) Risk Myelodysplastic Syndrome (MDS): Results of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study

Aristoteles Giagounidis<sup>1</sup>, Ghulam Mufti<sup>2</sup>, Hagop Kantarjian<sup>3</sup>, Pierre Fenaux<sup>4</sup>, Mikkael Sekeres<sup>5</sup>, Jeffrey Szer<sup>6</sup>, Andrea Kuendgen<sup>7</sup>, Uwe Platzbecker<sup>8</sup>, Gianluca Gaidano<sup>9</sup>, Wieslaw Wiktor-Jedrzejczak<sup>10</sup>, Kuolung Hu<sup>11</sup>, Allen S. Yang<sup>11</sup>, Susie Jun<sup>11</sup>

<sup>1</sup> Duisburg, Germany, <sup>2</sup> London, United Kingdom, <sup>3</sup> Houston, TX, <sup>4</sup> Bobigny, France, <sup>5</sup> Cleveland, OH, <sup>6</sup> Melbourne, Australia, <sup>7</sup> Duesseldorf, Germany, <sup>8</sup> Dresden, Germany, <sup>9</sup> Novara, Italy, <sup>10</sup> Warsaw, Poland, <sup>11</sup> Thousand Oaks, CA

# Clinically Significant Bleeding Events (CSBE) und Protocol-defined Transfusions Events (PTE)

	Baseline Thrombozyten < 20x10 <sup>9</sup> /L		Baseline Thrombozyten ≥ 20x10 <sup>9</sup> /L	
	Placebo (N = 43)	Romiplostim (N = 87)	Placebo (N = 40)	Romiplostim (N = 80)
CSBE (annual rate)	501.2	514.9	<b>226.4</b>	<b>79.5</b>
	RR = 1.03, P = 0.827		<b>RR = 0.35, P &lt;0.0001</b>	
PTE (annual rate)	<b>1778.6</b>	<b>1250.5</b>	179.8	251.8
	<b>RR = 0.71, P &lt;0.0001</b>		RR = 1.38, P = 0.1479	

- Bei < 20x10<sup>9</sup>/L reduziert Romiplostim signifikant die PTE.
- Bei ≥ 20x10<sup>9</sup>/L, reduziert Romiplostim signifikant die CSBE.
- Thrombozytentransfusionen verwässern das Ergebnis der CSBE

# Progression to AML

	Placebo	Romiplostim	Total	HR, 95% CI
Study-defined AML	2/82 (4.9%)	10/168 (6.0%)	12/250 (4.8%)	2.54, 0.6-11.5
- RAEB-1/-2	2/9 (22%)	6/25 (24%)	8/34 (24%)	1.06, 0.21-5.49
- Non-RAEB	0/73 (0%)	4/143 (2.8%)	4/216 (1.9%)	NA
AML Dx BM blast >20%	1/82 (1.2%)	5*/168 (3.0%)	6/250 (2.4%)	

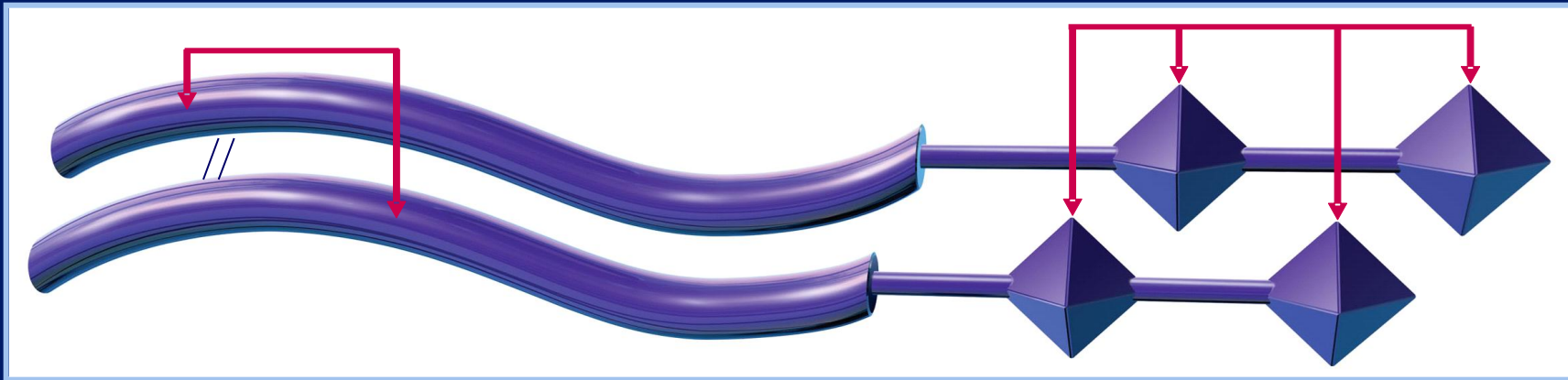
- RAEB-1 Patienten machten 14% der Studienpopulation aus, waren aber für 69% der AML Fälle verantwortlich.



# Romiplostim: Aufbau

## Fc-Domäne

## Peptide-Domäne



## Romiplostim ist ein 'Peptibody' mit zwei Domänen

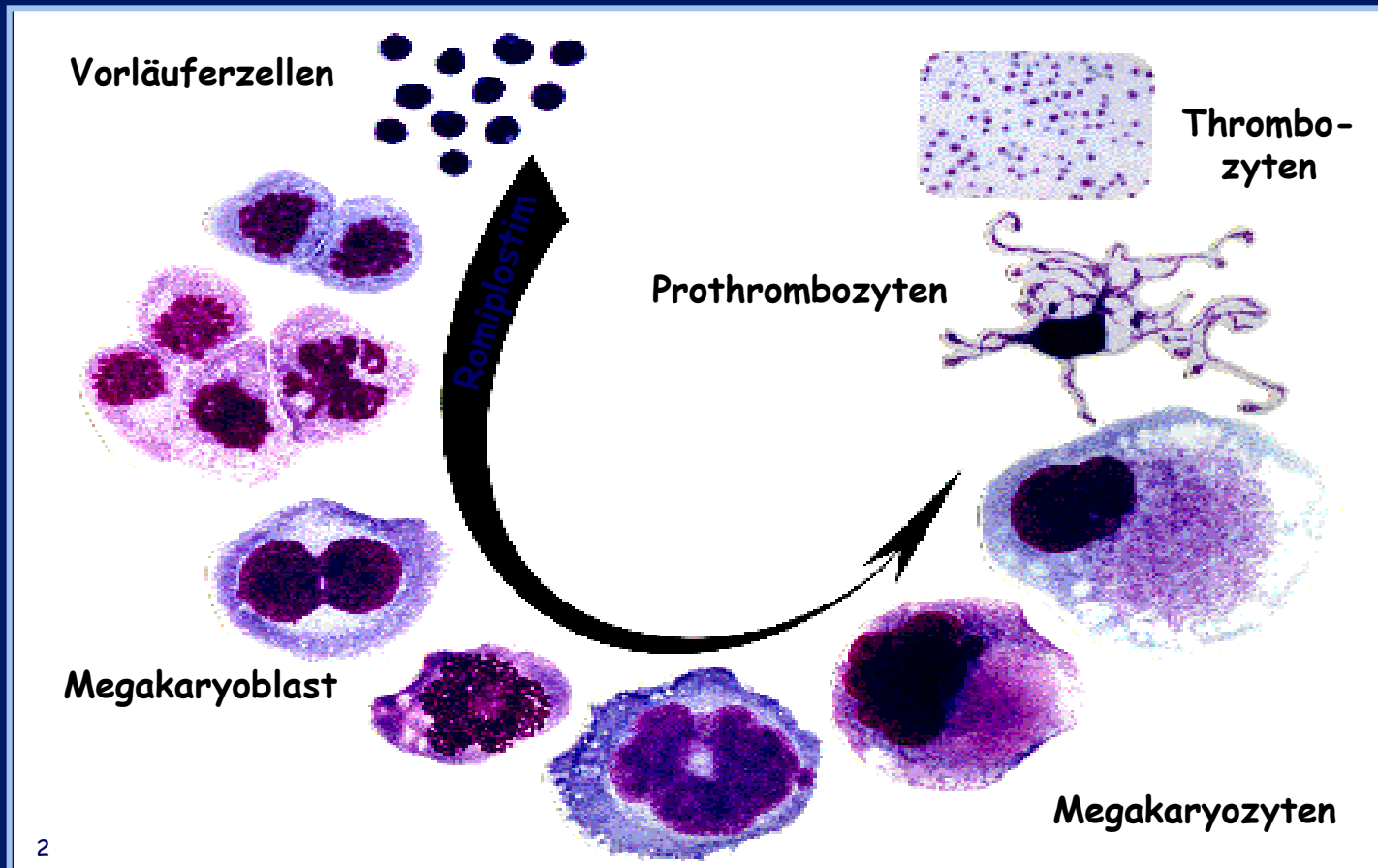
Eine Peptid TPO-Rezeptor-Bindungsdomäne, welche die biologische Aktivität vermittelt

- Keine Sequenzhomologie zu endogenem Thrombopoetin

Eine Antikörper Fc-Domäne, welche die Halbwertszeit im Blut erhöht

# Romiplostim: Biologische Aktivität

Romiplostim fördert die Reifung von Megakaryozyten und Thrombozyten auf dem gleichen Weg wie endogenes TPO<sup>1</sup>

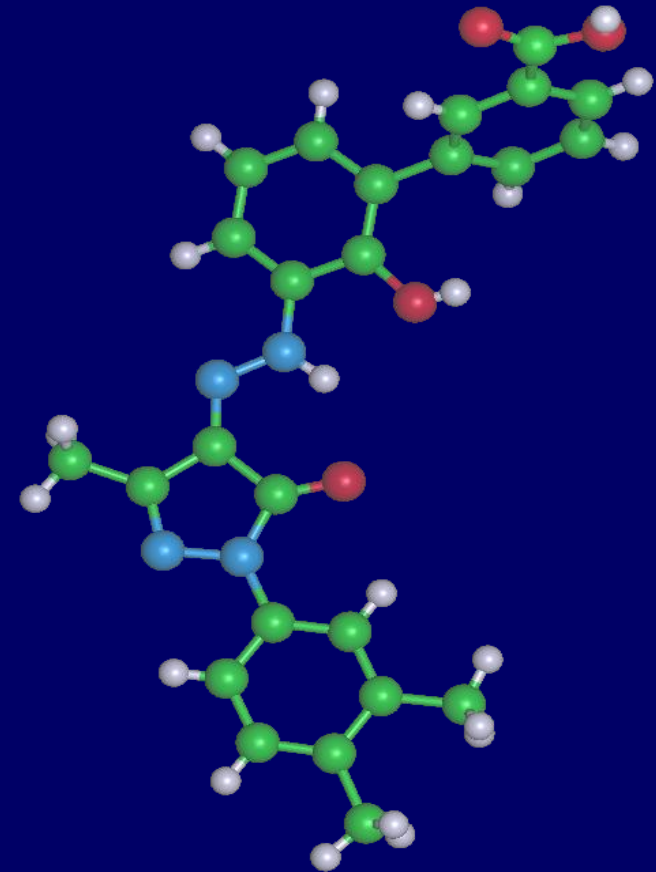


2

1. Wang et al. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;76:628-638.  
2. aus: Hunt. *Stem Cells.* 1995;13:579-587.

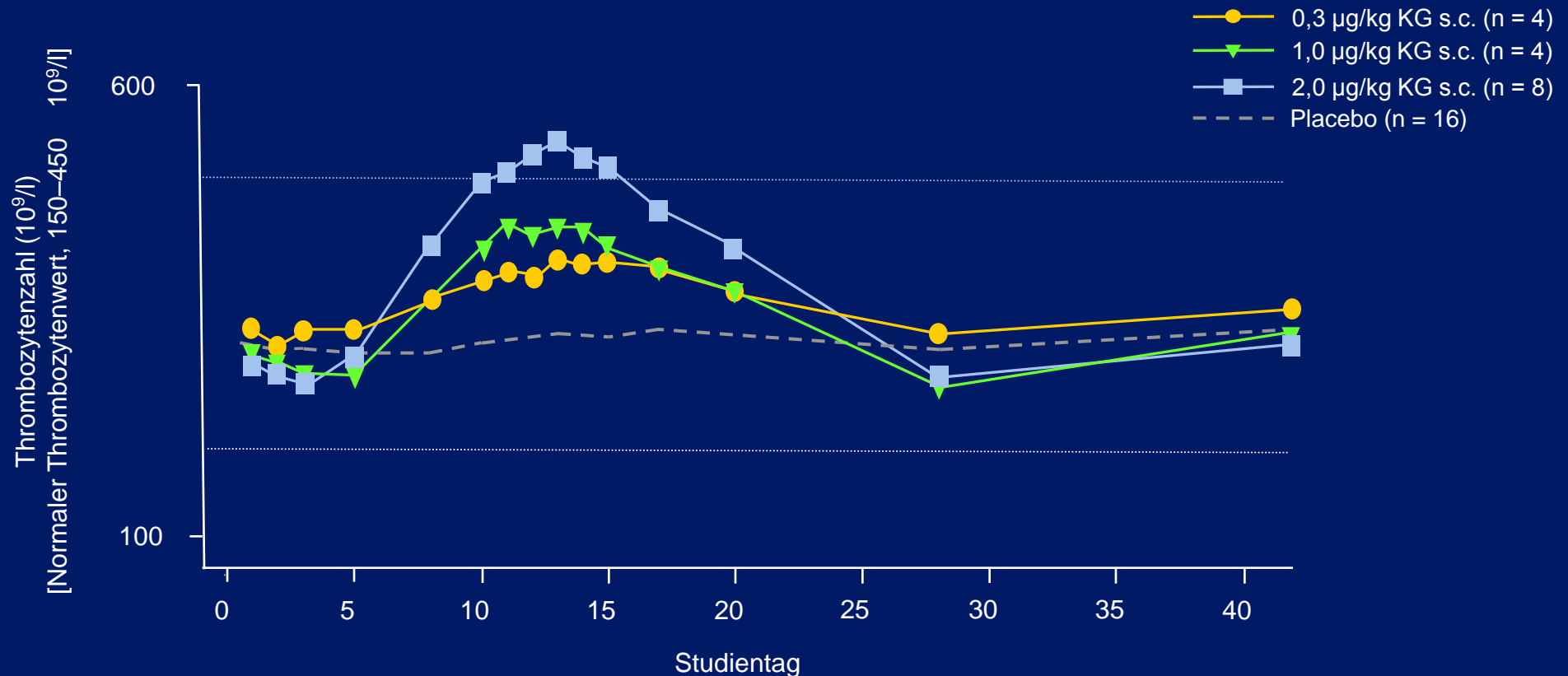
# Eltrombopag

- Small molecule, TPO Rezeptor Agonist
- Orale Gabe
  - 25, 50 mg Tabletten
- Eltrombopag wird geprüft / ist in Planung bei:
  - Chronischer ITP bei Erwachsenen und Kindern
  - Chronische Lebererkrankung
  - Hepatitis C-induzierte Thrombozytopenie
  - Chemotherapie-induzierte Thrombozytopenie (USA)
  - Myelodysplastisches Syndrom (USA)

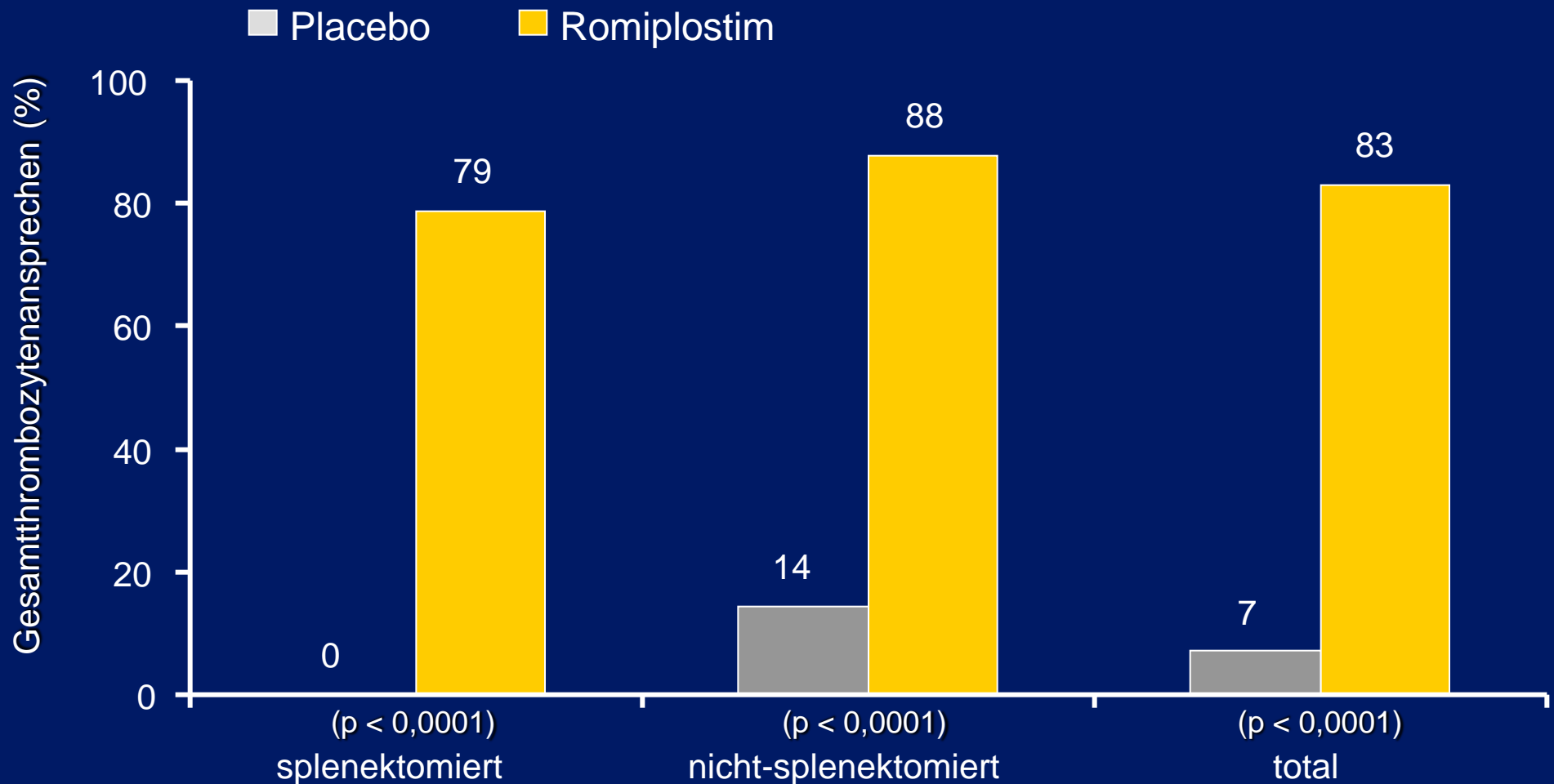


# Romiplostim Europäische Phase 1 Studie – Gesunde Probanden: Ergebnisse

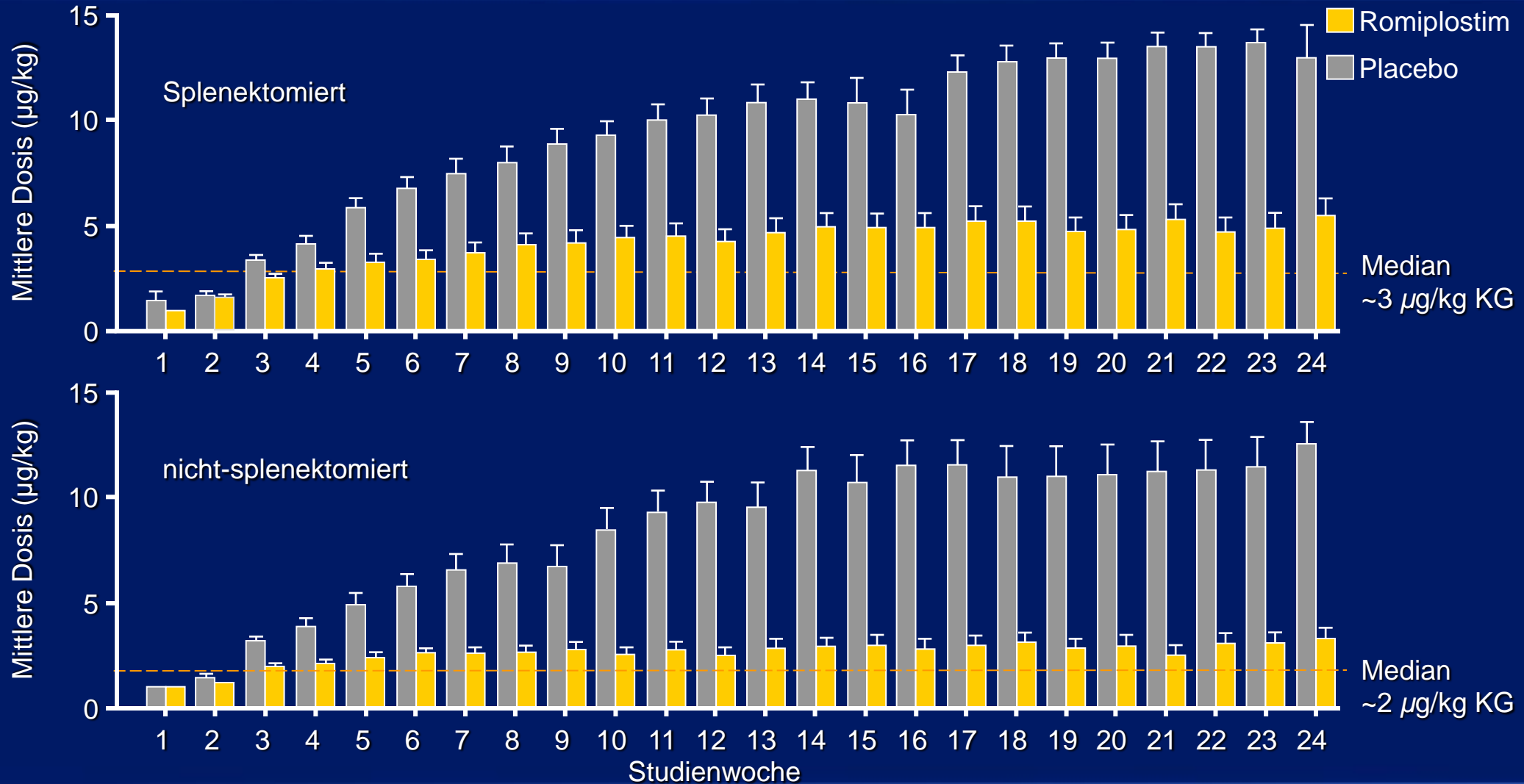
Thrombozytenansprechen war abhängig von der Dosis nach einmaliger subkutaner Anwendung



# Romiplostim Phase III Studie: Inzidenz eines Gesamthrombozytenansprechens



# Romiplostim Phase III Studie: Dosis des Prüfpräparats



# Romiplostim Phase III Studie: Unerwünschte Ereignisse

	Placebo n=41 [n (%)]	Romiplostim n=84 [n (%)]
<b>Unerwünschte Ereignisse</b>	39 (95)	84 (100)
Kopfschmerzen	13 (32)	29 (35)
Fatigue	12 (29)	28 (33)
Epistaxis	10 (24)	27 (32)
Arthralgie	8 (20)	22 (26)
Prellungen	10 (24)	21 (25)
Petechien	9 (22)	14 (17)
Diarrhö	6 (15)	14 (17)
Infektionen der oberen Atemwege	5 (12)	14 (17)
Benommenheit	0	14 (17)
Schlaflosigkeit	3 (7)	13 (16)
Myalgien	1 (2)	12 (14)
Rückenschmerzen	4 (10)	11 (13)
Übelkeit	4 (10)	11 (13)
Schmerzen in den Extremitäten	2 (5)	11 (13)
Husten	7 (17)	10 (12)
Angstzustände	5 (12)	9 (11)
Zahnfleischbluten	5 (12)	9 (11)
Bauchschmerzen	0	9 (11)
Nasopharyngitis	7 (17)	7 (8)
Ecchymosis	6 (15)	6 (7)

Unerwünschte Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in jeder Behandlungsgruppe auftraten

# Knochenmarkfibrosierung unter TPO- Agonisten

- Romiplostim

3,7 % Retikulinnachweis  
vermehrt (10/271)

Rückläufig nach Absetzen

Klinisch insignifikant

Mediane Beobachtung:

36 Monate

- Eltrombopag

2,6 % Retikulinnachweis  
vermehrt (4/156)

Rückläufig nach Absetzen

Klinisch insignifikant

Mediane Beobachtung:

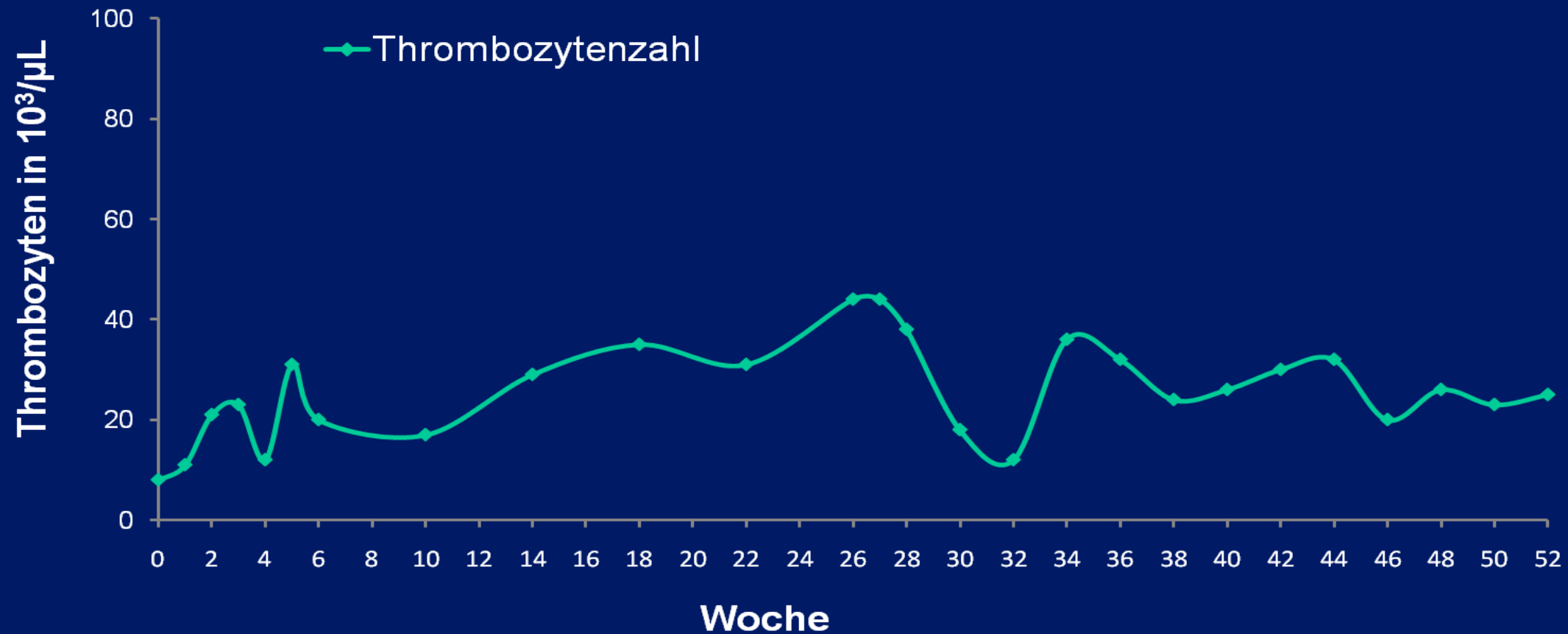
25 Monate



# Romiplostim bei therapierefraktärer Autoimmunthrombozytopenie

- 81 jährige Patientin
- ITP – Diagnose 2 Jahre vor Therapiebeginn
- Nebendiagnosen: Diabetes mellitus  
Diabetische Retinopathie
- Bisherige Therapie: Kortikosteroide  
Immunglobuline  
Azathioprin  
Thrombozytentransfusionen  
**keine** Splenektomie
- Rezidivierende Blutungsneigung (Petechien, Nasen-bluten)
- Thrombozytenzahl fast ausschließlich  $< 10.000/\mu\text{L}$

# Thrombozytenzahl unter Romiplostim Woche 1 – 52, Fall Nr. 1



# Romiplostim bei therapierefraktärer Autoimmunthrombozytopenie

- Unter Therapie nur geringe Blutungsneigung
- Keine additive Therapie mehr notwendig
- 6 Urlaubsreisen in zwei Jahren ohne Komplikationen
- Blutzuckereinstellung erleichtert
- Mehrere Zahnentfernungen komplikationslos erfolgt

# Thrombozytenzahl unter Romiplostim Woche 52 – 102, Fall Nr. 1

