



# IMMUNOTROMBOCITOPENIA

*Giuseppe Palumbo*

*Oncoematologia, Trapianto Emopoietico, Terapie Cellulari e Trial, Ospedale Pediatrico Bambino Gesù, IRCCS*

*Università degli Studi di Roma Tor Vergata*



CONGRESSO  
NAZIONALE  
**AIEOP**

ROMA, 22-24 Settembre 2025

CENTRO CONGRESSI  
UNIVERSITÀ CATTOLICA  
DEL SACRO CUORE

## **Disclosures of Giuseppe Palumbo**

**I have no actual or potential conflict of interest in relation to this presentation**

# EPIDEMIOLOGIA



**Incidenza 2–8: 100.000 bambini/anno**

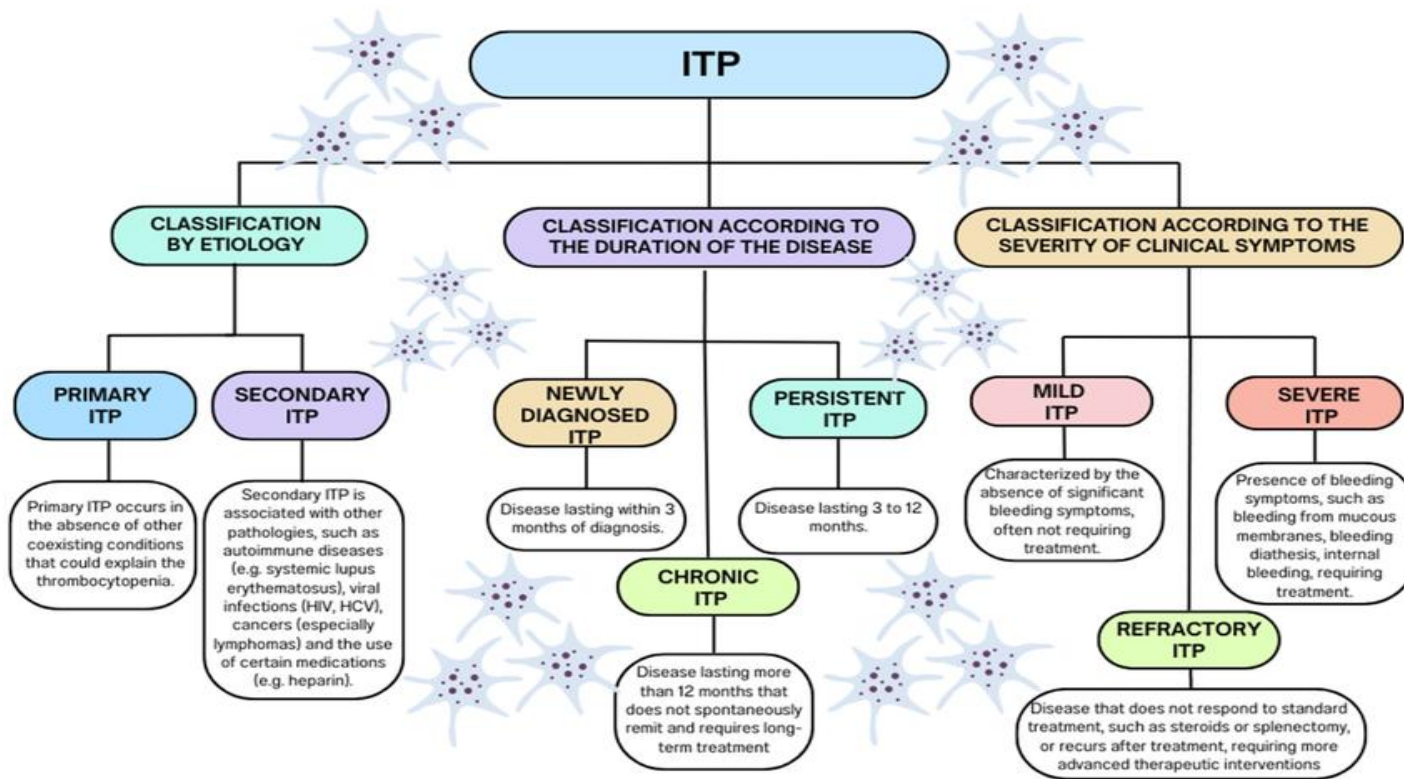
**Picco d'incidenza tra 2-5 anni in inverno-primavera (stimolo infettivo/vaccinale nelle 2-3 settimane precedenti)**

- Rara prima dei 6 mesi
- Dopo i 6 anni è minore la risposta alle terapie convenzionali e il tasso di remissione (aumento forme secondarie)

**Rari i sanguinamenti critici o life-threatening (~1-1.5%), rara l'ICH (~ 0.1%)**

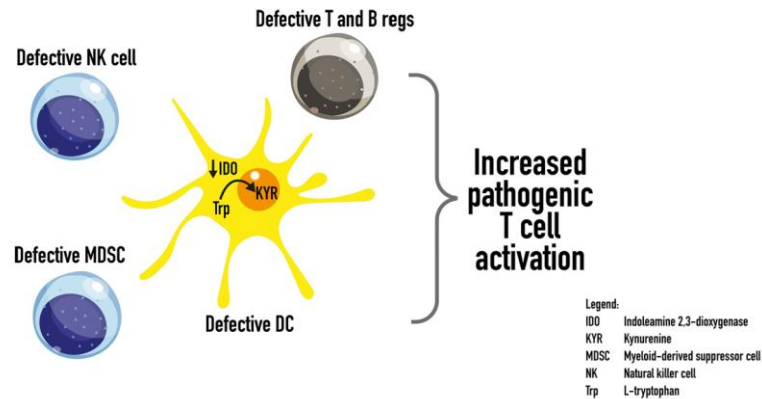
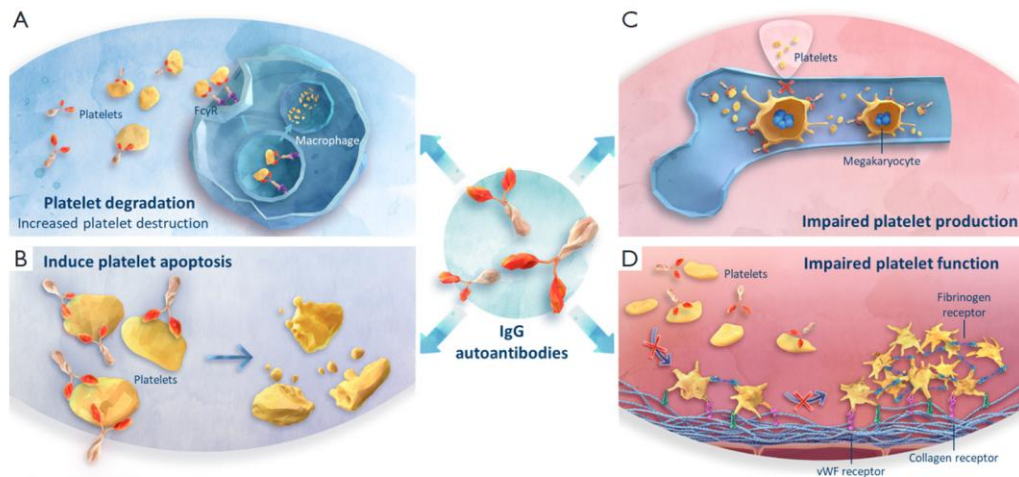
## STORIA NATURALE

Newly Diagnosed ITP	risoluzione entro 3 mesi dalla diagnosi
Persistent ITP	risoluzione entro 12 mesi dalla diagnosi
Chronic ITP	mancata risoluzione a 12 mesi dalla diagnosi
Guarigione entro 3 mesi	~65%
Guarigione entro 12 mesi	~70–85%
<b>Progressione a forme persistenti-croniche</b>	<b>~15–30%</b>



Riadapted from Kos, M., *The Many Faces of Immune Thrombocytopenia: Mechanisms, Therapies, and Clinical Challenges in Oncological Patients*. J. Clin. Med. 2024

# FISIOPATOLOGIA



From Newland A, McDonald V. *Annals of Blood*. 2021;6(6):1-14.

From Kos, M., *The Many Faces of Immune Thrombocytopenia: Mechanisms, Therapies, and Clinical Challenges in Oncological Patients*. *J. Clin. Med.* 2024

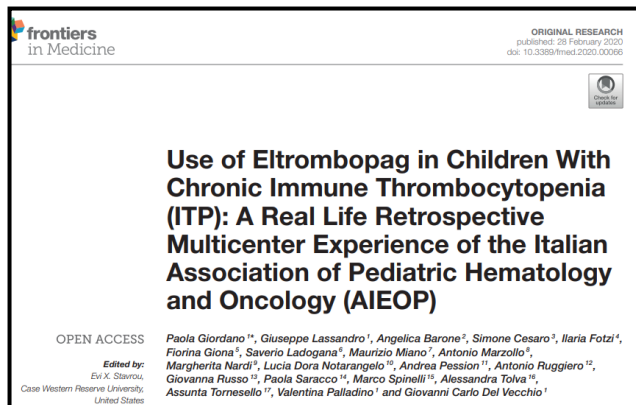


# OPZIONI TERAPEUTICHE

	Opzione terapeutica	Note
<b>Newly diagnosed ITP (0-3 mesi)</b>		
I Linea	IVIG 0.8 g/kg	Ripetibili dopo 24-48h Efficacia > 80% (dopo 24-48h)
	Prednisone 1-2 mg/kg/die per 15 giorni Metilprednisone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3	Efficacia 50-70%
Terapie di emergenza	IVIG 0.8 g/kg e/o Metilprednisone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3 ± trasfusione piastrine	
	Acido Tranexamico 25-50 mg/kg ogni 6-8h	In assenza di ematuria
	rFVIIa 90-120 µg/kg ogni 2-3h	
	Splenectomia di emergenza (?)	
<b>Persistent and Chronic ITP (&gt;3 mesi)</b>		
I linea (TPO-Ra)	Eltrombopag 25-50 mg/die	>1 anno e con almeno 6 mesi di malattia Efficacia 70-80% Scarsi effetti collaterali (interazioni)
	Romiplostim 1-10 µg/kg/sett.	Somministrazione SC Difficile reperimento (OFF-label)
II linea	Micofenolato Mofetile 600-900 mg/mq/die (livelli ematici target 1-3.5 µg/ml)	Efficacia 55-60% (risposta lenta) vs 70-80% in PID
	Sirolimus 2-3mg/mq/die (livelli ematici target 4-12 ng/ml)	Efficacia 70-80% vs 90% nei pazienti ALPS-like
	Rituximab 375 mg/m2/settimana per 4 dosi	Efficacia 60% (a 2 anni 30%)
	Splenectomia	Ormai eseguita in pochissimi casi
Terapie di salvataggio	IVIG 0.8 g/kg	
	Metilprednisone 20-30 mg/kg/die giorni 1-2-3	
	Desametasone 0.6 mg/kg per 4 giorni	

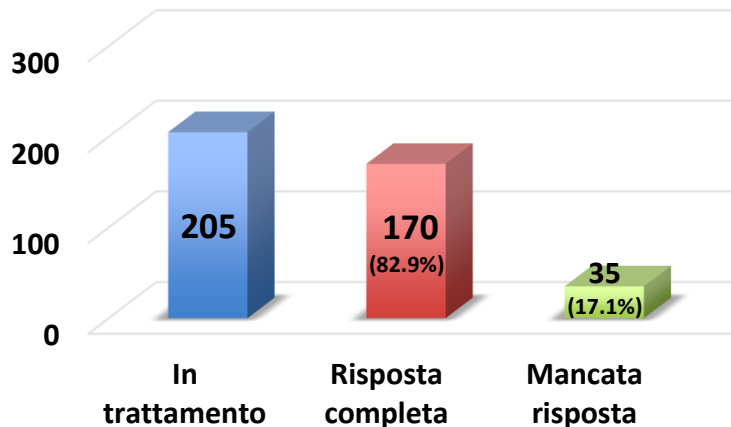
# ELTROMBOPAG «REAL LIFE»

AIEOP 2020



- Studio multicentrico retrospettivo
- 71 pz trattati con Eltrombopag
- Overall response: 80%

ESPERIENZA  
OPBG\*



Riduzione dose	90.3%	<b>Criteri tapering:</b> <ul style="list-style-type: none"><li>• Conta stabile &gt;2 mesi</li><li>• Decalage graduale (riduzioni di 12,5/25 mg/die)</li></ul>
Sospensione	15.4%	
Dose media di mantenimento: 0,5 mg/Kg		

\*Dati aggiornati a Dicembre 2024

# DEFINIZIONE DI RISPOSTA

Tipo di Risposta	Criteri
✓ Risposta completa	Assenza di sanguinamento e $PLT > 100.000$
⚠ Risposta parziale	Assenza di sanguinamento e $PLT > 30.000$ e almeno il doppio del valore iniziale
✗ Mancata risposta	$PLT < 30.000$ e/o sanguinamento persistente

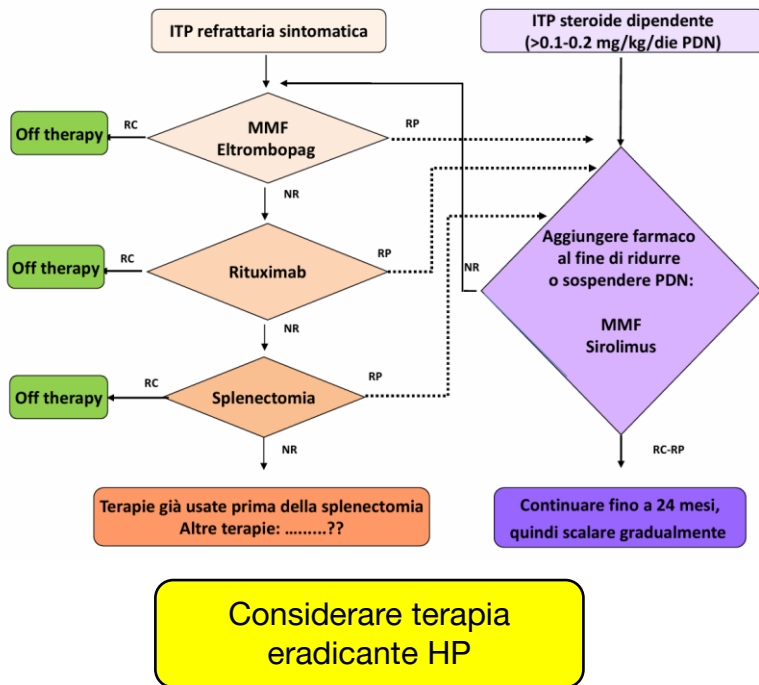
# DEFINIZIONE DI REFRATTARIETA'

Definizione	
ASH, 2010	Mancato raggiungimento di risposta completa (RC) o parziale (RP) dopo splenectomia.
Cuker, 2016	Pazienti refrattari alla splenectomia, ma anche pazienti refrattari alla terapia di mantenimento che non possono o non vogliono sottoporsi a splenectomia e quelli per cui l'obiettivo principale del trattamento è il miglioramento della qualità della vita (HRQoL).
Miltiados, 2020	Pazienti la cui conta piastrinica non risponde ad almeno due trattamenti, che non mostrano risposta a nessun singolo farmaco, e che presentano una conta piastrinica molto bassa accompagnata da sanguinamento. Questi pazienti non hanno necessariamente subito una splenectomia.
Vianelli, 2022	Persistenza di una conta piastrinica bassa nonostante l'uso appropriato di tutte le terapie convenzionali ritenute sicure per il singolo paziente, indipendentemente dalla presenza di manifestazioni emorragiche. Il valore soglia è variabile in base all'età, comorbidità e terapie concomitanti.
Arnold, 2023	Persistenza di grave trombocitopenia ( $<20 \times 10^9/L$ ) e sanguinamento in pazienti con ITP trattati con rituximab, due TPO-RA e almeno un immunosoppressore, che non rispondono o rispondono solo brevemente a corticosteroidi o IVIG ad alte dosi ( $<7$ giorni). In alternativa, si possono aggiungere qualificatori al termine 'refrattario' per indicare i trattamenti ai quali il paziente è refrattario (es. ITP refrattario a TPO-RA; ITP refrattario a rituximab, TPO-RA e splenectomia)



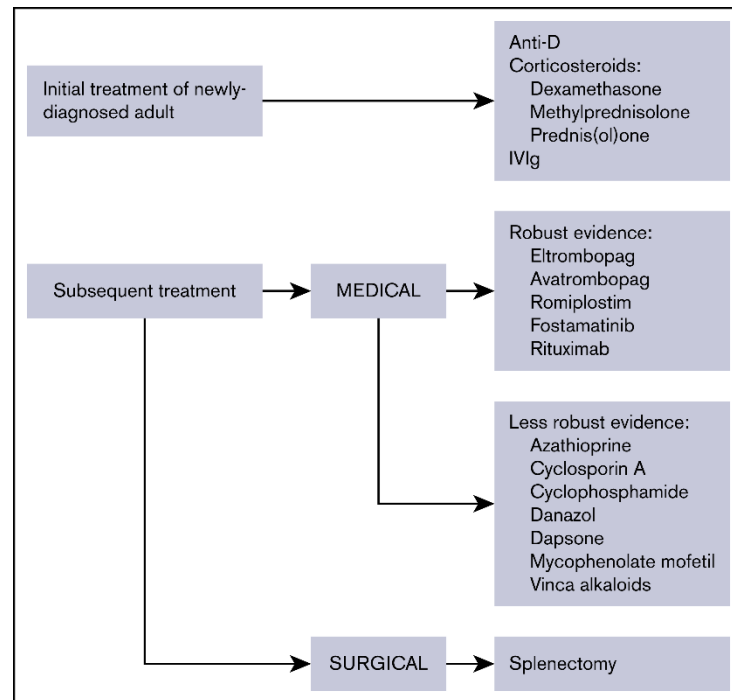
# TRATTAMENTO DELLE ITP REFRATTARIE

## AIEOP (PEDIATRICI)



Riadapted from AIEOP Working Group "Coagulative Disorders", Raccomandazioni per la gestione della ITP persistente cronica in età pediatrica, 2017

## ASH (ADULTI)

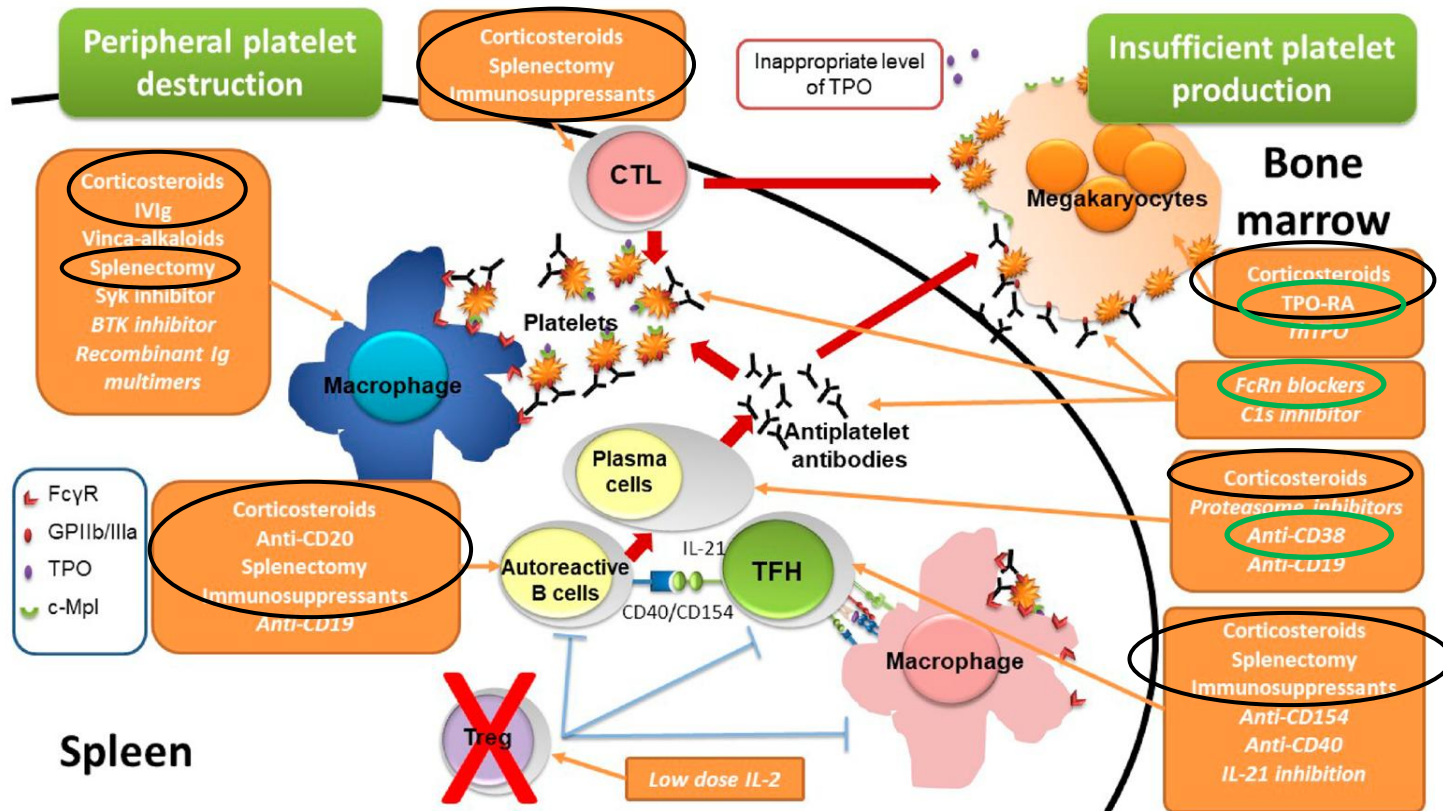


From Cindy Neunert, American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;

# TRATTAMENTO DELLE ITP REFRATTARIE: TRIAL IN CORSO (ADULTO)

Agent	Structure and mechanism of action	Mode of administration	Stage of development in ITP
Efgartigimod	Modified Fc fragment blocking the neonatal Fc receptor	Intravenous or subcutaneous	Completed phase 3
Rilzabrutinib	Small molecule Bruton's tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Ianalumab	Monoclonal antibody directed against BAFF-R	Intravenous	Ongoing phase 2 and phase 3
Povetacicept	Fc fusion protein that clears BAFF and APRIL	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Daratumumab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Ongoing phase 2
Mezagitamab	Anti-CD38 monoclonal antibody	Subcutaneous	Completed phase 2
CM313	Anti-CD38 monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 2
Sovlepenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 3
Cevidoplenib	Small molecule spleen tyrosine kinase inhibitor	Oral	Completed phase 2
Sutimlimab	Anti-complement C1s monoclonal antibody	Intravenous	Completed phase 1
Iptacopan	Small molecule complement factor B inhibitor	Oral	Ongoing phase 2

# NUOVE OPZIONI TERAPEUTICHE



# AVATROMBOPAG



**Meccanismo d'azione:** agonista non competitivo TPO



**Posologia:** 10-20mg < 6 anni  
20-40mg > 6 anni



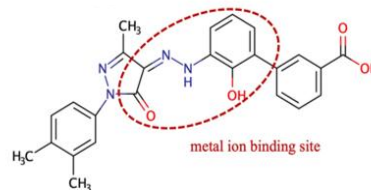
**Efficacia:** adulti 65-88%, 1-18 anni stable response (PLT>50.000/ $\mu$ l per 12 settimane) 28%,  
- 7% ha necessitato di rescue therapy in un periodo di 12 sett. [AVA-PED 301; alto tasso di pazienti pretrattati].  
- **Efficace anche nei pazienti già trattati con TPO-Ra**  
- **Efficace in 8 giorni (56%)**



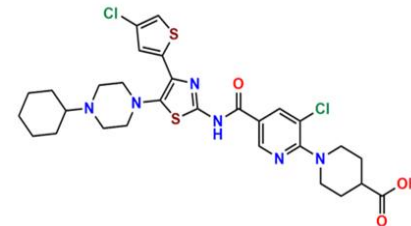
**Effetti collaterali:**

- 17% cefalea
- 12% trombocitosi
- 2-3% trombosi

Eltrombopag



Avatrombopag



## Potenziali vantaggi rispetto ad ELT:

- ✓ Minore epatotossicità e chelazione dei metalli (assenza del nucleo bifenilico)
- ✓ Minore interferenza alimentare
- ✓ Miglior profilo di somministrazione e tollerabilità
- ✓ Ottima palatabilità della soluzione
- ✓ Rapidità nella risposta

# EFGARTIGIMOD



**Meccanismo d'azione:** frammento Fc umanizzato di IgG1 antagonista del recettore neonatale Fc (FcRn)  
→ blocco ricaptazione e riciclo IgG



**Posologia** :12mg/kg EV 1 volta a settimana per 4 sett.ne poi secondo risposta ogni 1-2 settimane  
(da trial su MG)



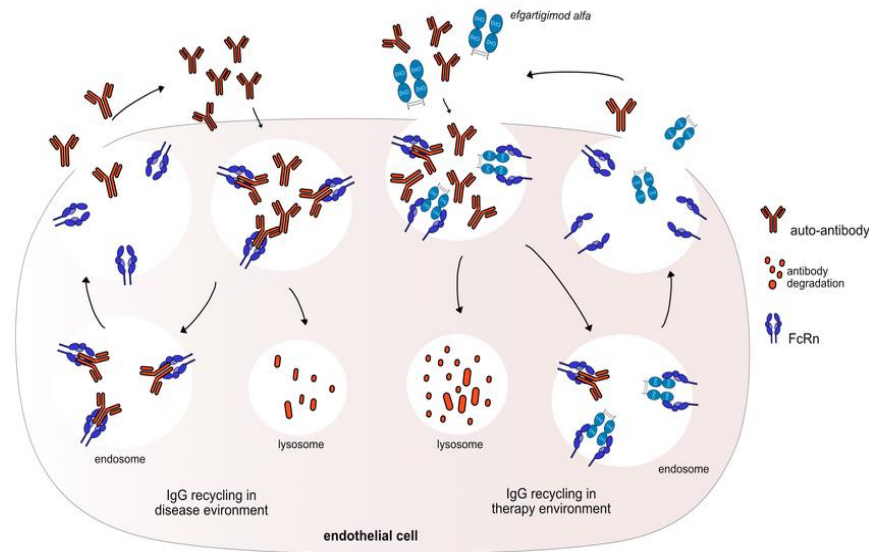
**Efficacia** (adulti):  
- 26 % stable response (PLT>50.000/ $\mu$ l per 6 settimane)  
- 34% ha necessitato di rescue therapy (vs 49% placebo)



**Effetti collaterali:**

- 16% cefalea
- 6% ipertensione

Riduzione dei livelli di IgG del 60% → **tasso di infezione simile a placebo**



From Golfinopoulou, R, Delving into Molecular Pathways: Analyzing the Mechanisms of Action of Monoclonal Antibodies Integrated in IMGT/mAb-DB for Myasthenia Gravis. Vaccines 2023

# DARATUMUMAB



**Meccanismo d'azione:** mAb IgG1k umano che si lega alla proteina CD38



**Posologia:** 16mg/kg EV 1 volta a settimana per 8 sett.ne (trial NCT06168851)



## Efficacia :

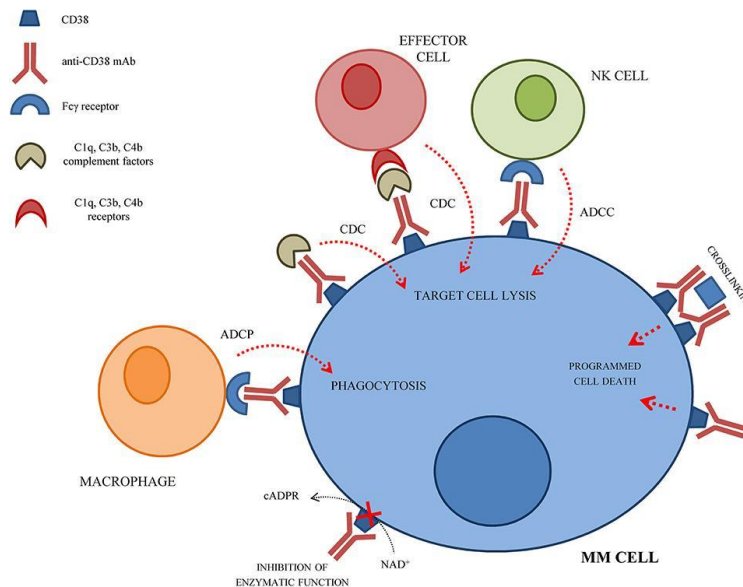
- 90% stable response (PLT>50.000/ $\mu$ l per 8 sett.ne)
- 50% risposta sostenuta (PLT> 50.000 per 24 sett.ne)

**Possibili "dosi di richiamo" alle ricadute**



## Effetti collaterali :

- 35% reazioni infusionali
- 30% infezioni alte vie respiratorie



From Al-Samkari H. 2025 update on clinical trials in immune thrombocytopenia. Am J Hematol. 2024



# FOSFAMATINIB



**Meccanismo d'azione:** inibizione chinasi Syk → tramite metabolita attivo R406



**Efficacia:**

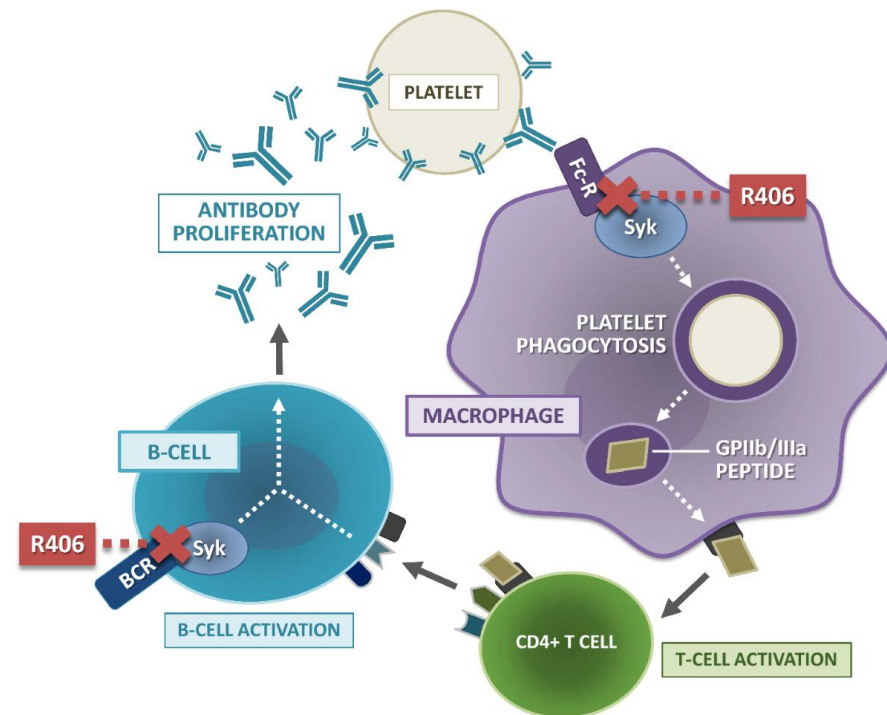
- 70% overall response (PLT > 30.000/ $\mu$ l)
- 28% stable response (PLT > 30.000 per 24 sett.ne)



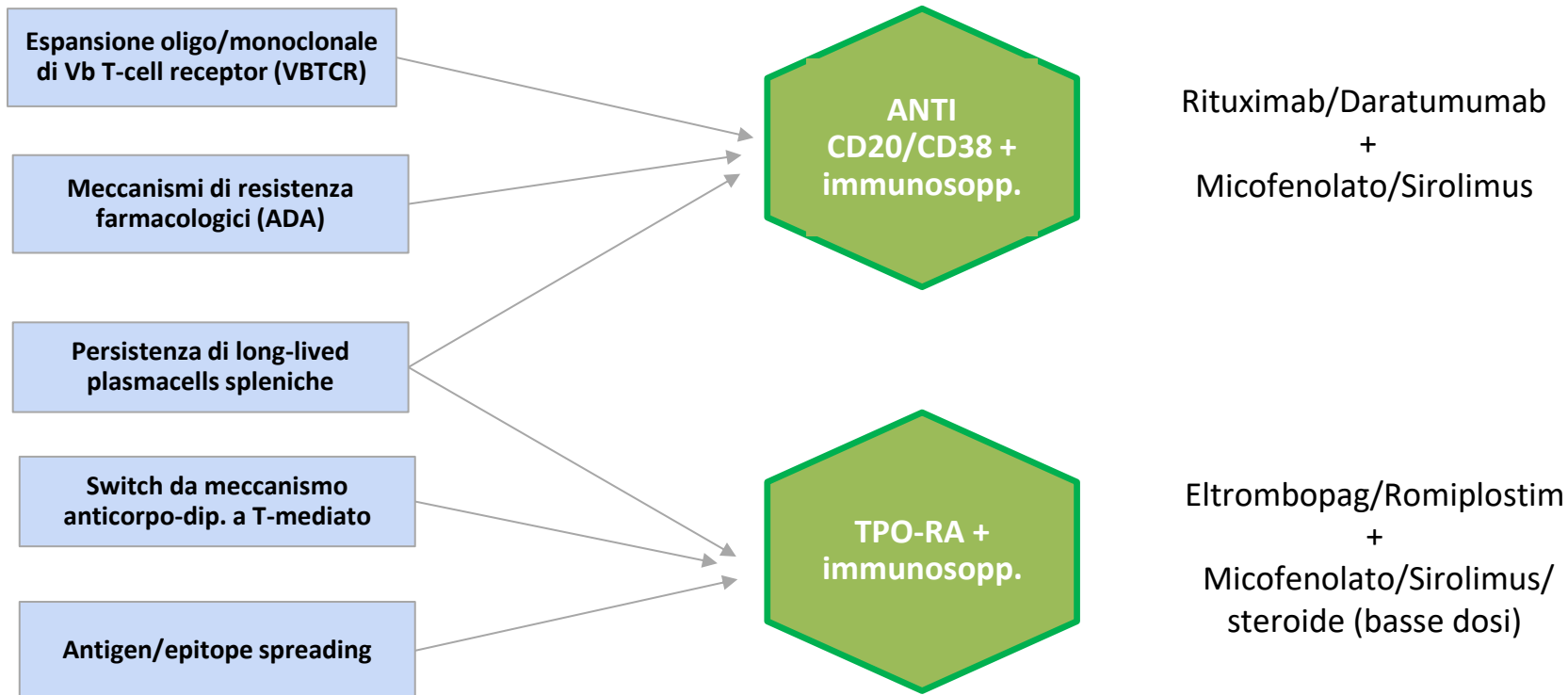
**Effetti collaterali:** diarrea, ipertensione, ipertransaminasemia (16% severi)



**Criticità:** non disponibili dati sulla popolazione pediatrica e sui possibili effetti su cartilagine e crescita



# MECCANISMI DI REFRATTARIETÀ E TERAPIE COMBinate



# PROBLEMI APERTI

- Definizione univoca di refrattarietà
- Identificazione dei meccanismi patogenetici preminenti
- Diagnosi precoce di forme secondarie (necessità di nuovi marker)
- Formulazioni farmaceutiche adeguate alla popolazione pediatrica
- Accessibilità ai farmaci per i pazienti pediatrici
- Uniformità di trattamento tra i diversi centri

# Grazie



Bambino Gesù  
OSPEDALE PEDIATRICO



TOR VERGATA  
UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI ROMA