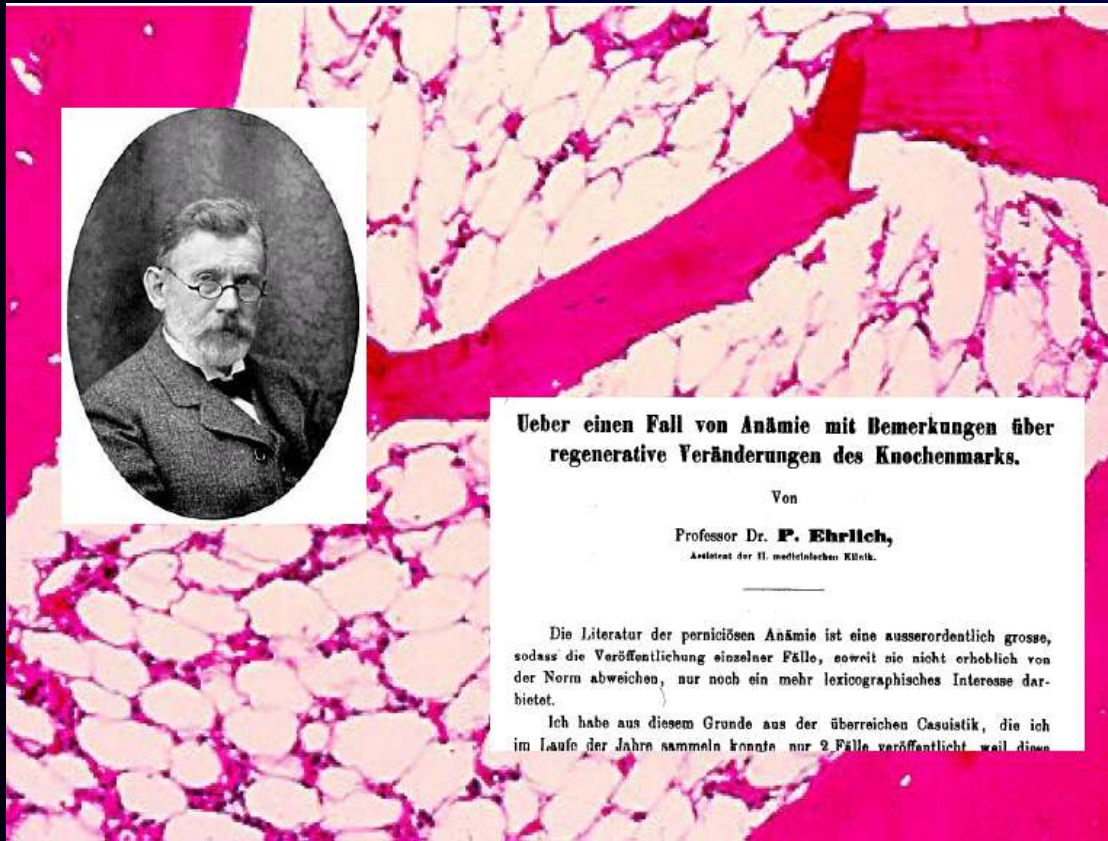




Karolinska  
Institutet



# Aplastic anemia



Per Ljungman  
Prof. Emeritus  
Karolinska Institutet  
Karolinska University Hospital  
Stockholm, Sweden



# Aplastisk anemi

---

- Idiopatisk (immunologisk)
- Kongenital – t.ex. Fanconi
- Sekundär till kemoterapi, läkemedel, radioterapi och kemiska medel
- Infektionsutlöst?



## Definition

---

- Pancytopeni, samt en benmärg med låg cellularitet (<30%).
- Definitionen är baserad på fynd hos barn och unga vuxna.
- För äldre patienter kan 30% gränsen vara svår att applicera eftersom cellhalten sjunker med åldern.



**Karolinska  
Institutet**



**Incidence and outcome of acquired aplastic anemia—real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011**

by Krista Vaht, Magnus Göransson, Kristina Carlson, Cecilia Isaksson, Stig Lenhoff, Anna Sandstedt, Bertil Uggla, Jacek Winiarski, Per Ljungman, Mats Brune, and Per-Ola Andersson

Haematologica 2017 [Epub ahead of print]

Haematologica. 2017 Oct;102(10):1683-1690.



## Incidence

---

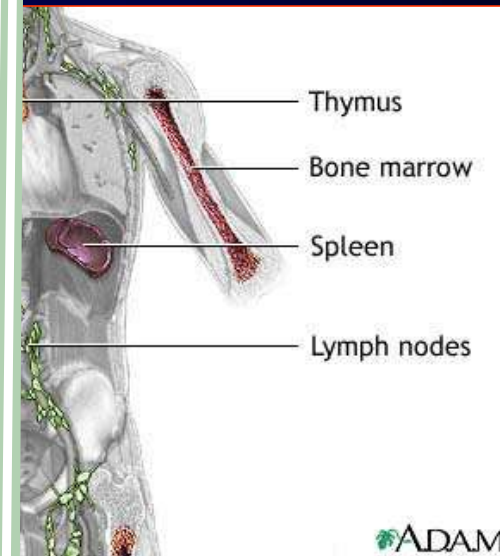
- 2.35/million inhabitants/year
- 2.87/million inhabitants/year in the age group 15-20 yo
- 4,36/million inhabitants/year in the age group >60 yo
  
- Median age 60 ys

# Pathophysiology of aplastic anemia

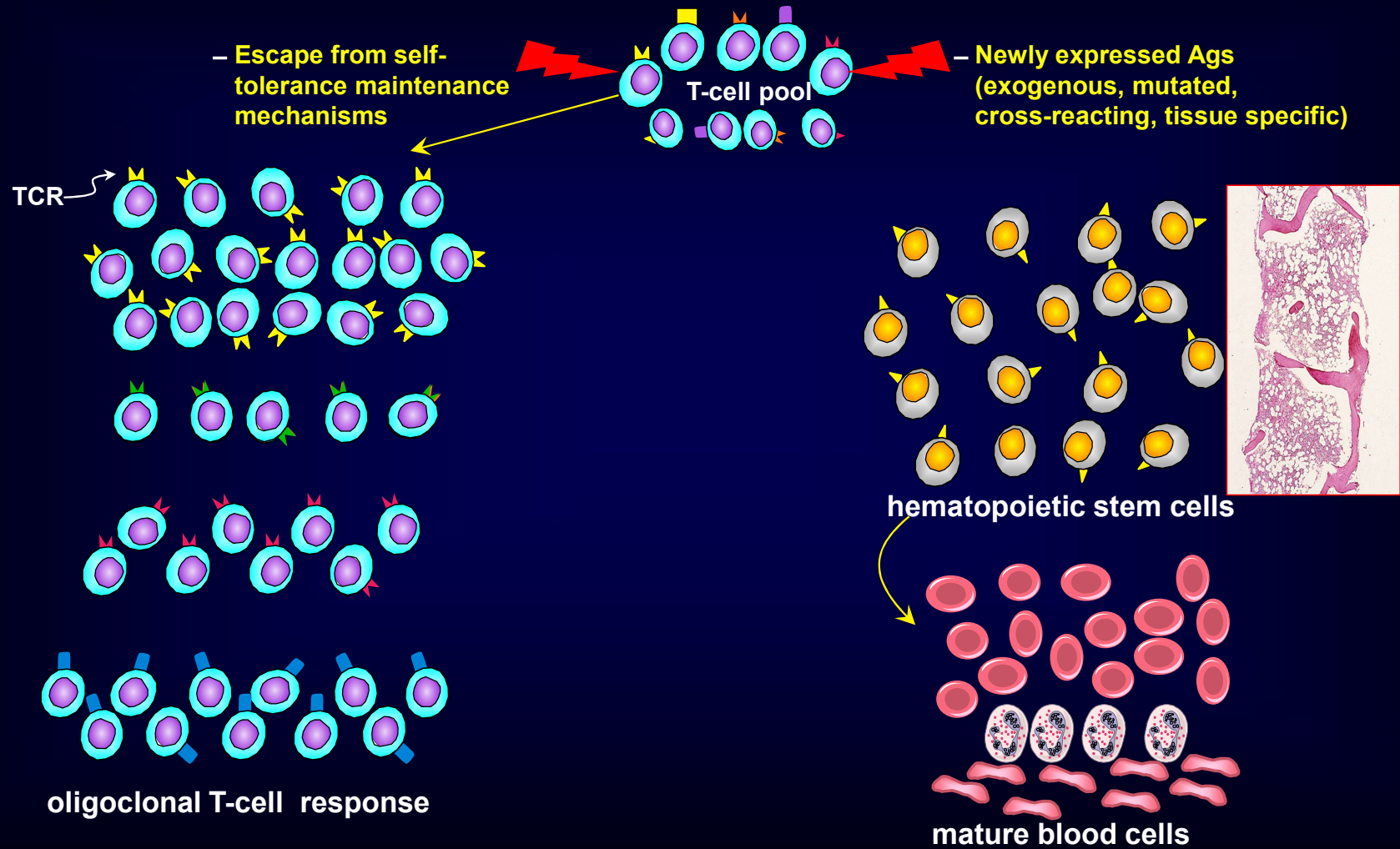
Hematopoietic stem cell



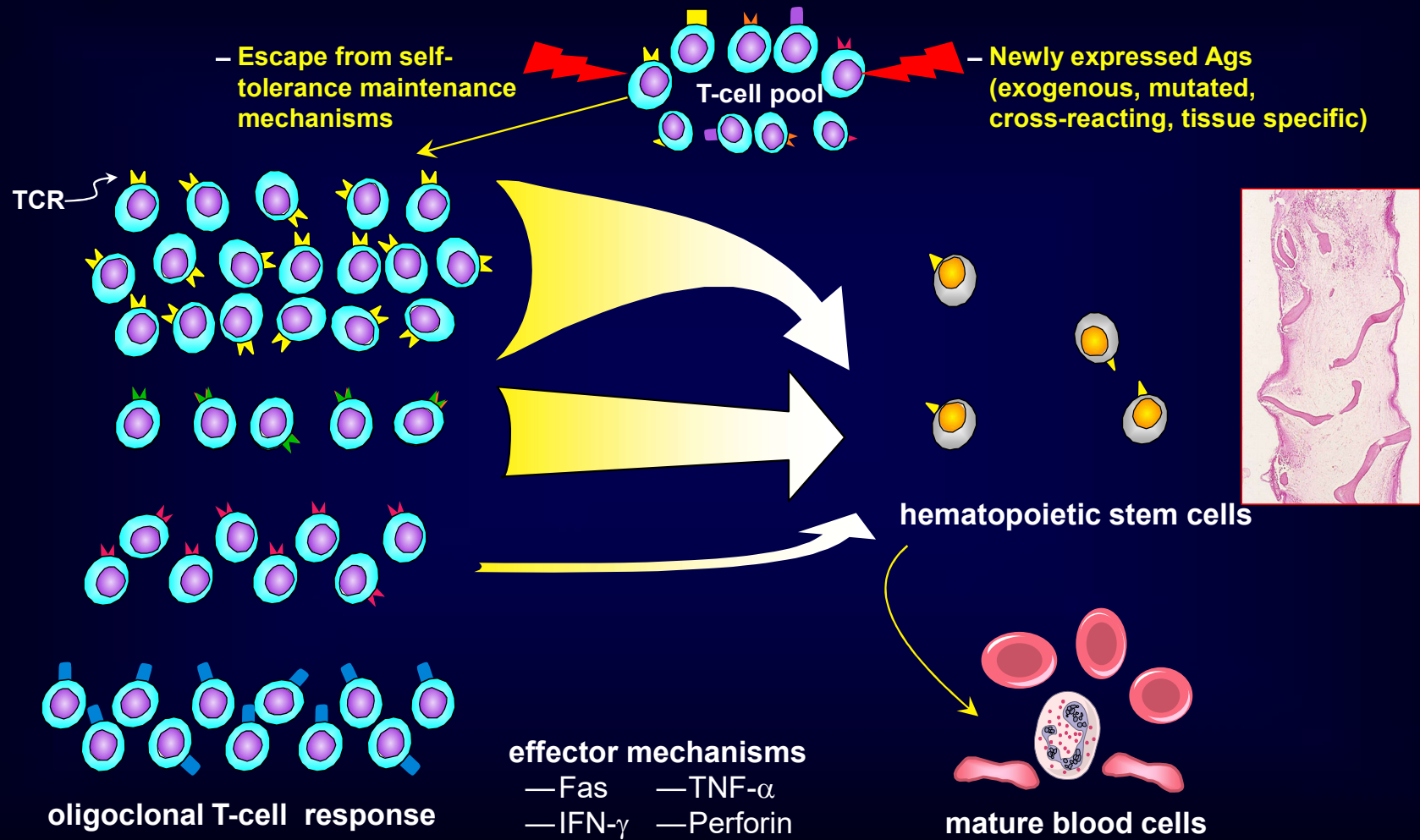
The immune system



# Immune pathophysiology of aplastic anemia

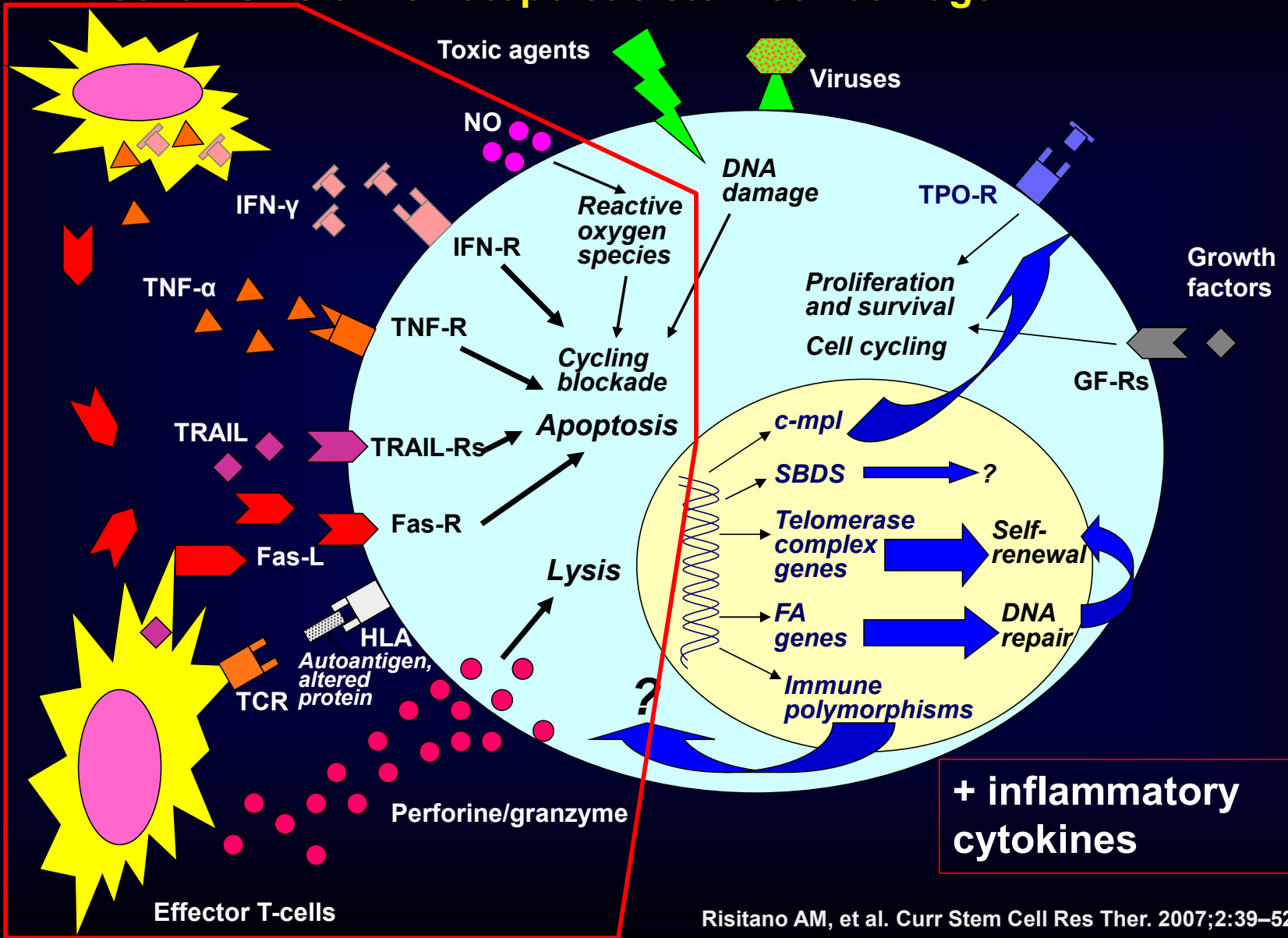


# Immune pathophysiology of aplastic anemia





# Mechanisms of hematopoietic stem cell damage





## Läkemedel och aplastisk anemi

---

- NSAID (de ”största” bovarna är borta från marknaden)
- Psykofarmaka (dito)
- Sulfapreparat
- Guld
- Acetazolamid



## Kemiska medel och AA

---

- Bensen
- Andra ffa klorerade kolväten.
- Läkemedel och kemiska medel har troligen olika mekanismer inklusive toxisk effekt på stomat



- Aplastic anemia is currently viewed as an autoimmune disease where auto-reactive lymphocytes recognize and destroy primitive elements of the hematopoietic compartment resulting in pancytopenia.
- This view is supported by evidence both in the clinic and in the laboratory.
- Oligoclonal T-cells that correlate with disease activity have been identified in patients with severe aplastic anemia suggesting an antigen driven expansion.
- In vitro, destruction of bone marrow progenitor cells has been shown to be induced by cytotoxic cells, mediated by TH1 related molecules, and dependent on Fas-Fas ligand.
- Regulatory T cells are decreased and Th17 cells increased in severe aplastic anemia patients at presentation. These observations have been confirmed in vivo in a marrow failure mouse model.



## Orsakar infektioner AA och i så fall hur?

---

- Huvudsakligen association till virusinfektioner
- Hepatitassocierad AA (non-A,B,C,D,E,G hepatit). Mekanism sannolikt immunologisk
- Parvovirus. Orsakar PRCA men AA?? Fallrapporter, små serier
- HHV-6???



## Svårighetsgrad

---

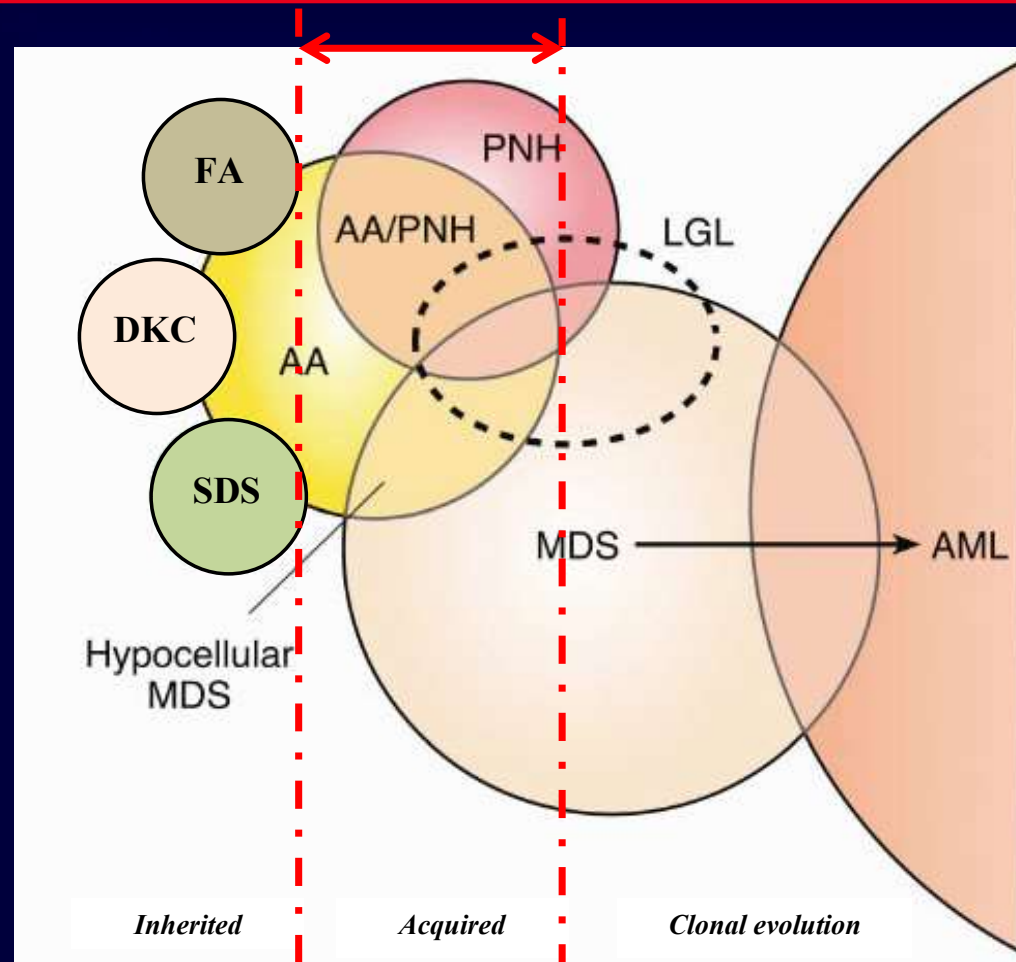
Severe AA: Mimst 2 av följande kriteria skall vara uppfyllda

|               |                       |
|---------------|-----------------------|
| Reticulocyter | $< 60 \times 10^9/l$  |
| TRC           | $< 20 \times 10^9/L$  |
| ANC           | $< 0.5 \times 10^9/L$ |

Very severe AA (vSAA) som SAA men  $ANC < 0.2 \times 10^9/l$

Moderat – non-severe (n-SAA)  
När kriterierna för SAA ej är uppfyllda.

# The diagnostic dilemma



# Utredningsschema

Handläggningsschema misstänkt aplastisk anemi







## Basal diagnostik – steg 1

---

Hb, vita, trombocyter, B-diff, MCV, retikulocyter, B12, folsyra, (homocystein, MMA), S-Fe, järnmättnad, ferritin, leverstatus

DAT, ANA, anti-ds DNA immunglobulinnivåer

Benmärgsbiopsi från två lokaler

Genetisk analys kan göras antingen i steg 1 eller 2 beroende på hur stark misstanken är på AA eller hematologisk malignitet i första hand MDS.

Virusserologier (HIV, hepatit B, C, CMV, EBV, ev. parvovirus B19). PCR för HEV om samtidig eller historia på tidigare leverpåverkan.



## SAA inriktad diagnostik – steg 2

---

Ny benmärsbopsi. Immunhistokemi för CD34 och CD117 om inte gjort i steg 1.

Cytogenetik med FISH för kromosom 7 (-7; del7q/der(1;7) för alla patienter med komplettering med NGS panel för somatiska varianter hos patienter aktuella för annan behandling än ”supportive care”, t.ex. Myeloid TWIST panel eller motsvarande.

HLA-typning av patient och potentiell syskondonator bör göras redan vid diagnos på alla patienter som kan tänkas bli aktuella för BMT. Rikligt material från blod eller benmärg skickas vid grav cytopeni. Ett alternativ är HLA-typning från munslemhinna.

Om syskondonator saknas bör screening efter registergivare utföras. Vid hotande klinik (t.ex. vSAA, blödnings- o/e infektionsproblematik) eller om fåtaliga potentiella donatorer i registren bör formell sökning efter registergivare startas, även om IST planeras.



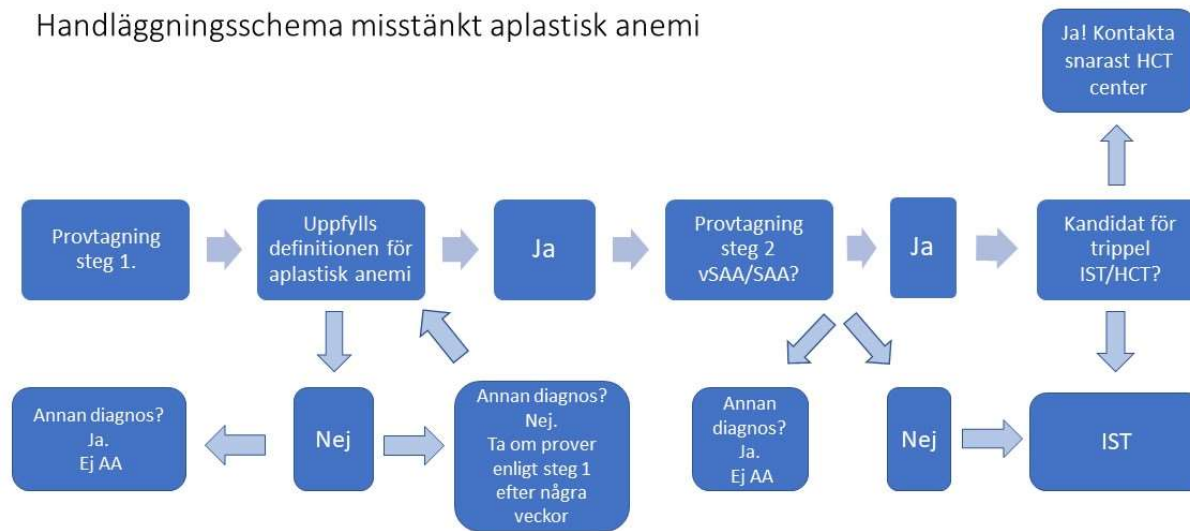
## SAA inriktad diagnostik - forts

---

- HLA-typning kan även övervägas som led i utredningen. HLA-DRB1\*15 (DRB1\*15:01 och 15:02) ökar risken för att utveckla AA. DRB1\*1501 har ofta en liten PNH klon och svarar bra på immunsuppressiv behandling.
- Telomerlängd med ev komplettering av sekvensering av telomergenerna
- MDS NGS panel hos patienter aktuella för annan behandling än ”supportive care” t.ex. Myeloid TWIST panel eller motsvarande
- UPD på kromosom 6p (kan köras på klinisk genetik i Lund)
- IBMFS panel hos patienter under ca 45 eller de som har familjeanamnes på kongenital benmärgssvikt/MDS.

# Utredningsschema

Handläggningsschema misstänkt aplastisk anemi





## Hereditär/kongenital AA

---

- Genetisk predisposition för IBMFS är inte ovanligt framför allt inte hos patienter som insjuknar före 40-45 års ålder.
- Patienter med hereditet för ”benmärgssvikt” som uppvisar sjukdom först i vuxen ålder har troligen en ”mildare” mutation som gör att typiska kliniska tecken på det specifika syndromet (t.ex Fanconis anemi eller telomerassjukdomar) inte föreligger.
- Det finns därför skäl att ta en IBMFS panel (ärftlighets utredning för medfödda varianter) i alla fall på alla yngre patienter med misstanke på aplastisk anemi. Analysen avseende ärftlighetutredning bör utföras på DNA extraherat från fibroblaster.



## Hereditär/kongenital AA

---

Fanconianemi: Kromosomfragilitetstest kan övervägas om man trots negativ panel har misstanke på Fanconianemi.

Shwachman-Diamonds sjukdom:

*GATA-2* deficiency syndrome:

*SAMD9 / SAMD9L*

Dessa ingår i IBMFS panelen

Telomersjukdomar: Telomerlängds bestäms i Umeå och mutationsanalys för *TERC, TERT, DKC1, TINF2, RTEL1, PARN, ACD, NOP10, NHP2, WRAP53, RTEL1, CTC1, PARN* (se ovan) rekommenderas hos unga vuxna

Det är viktigt att hos patienter med misstanke på telomerassocierad aplastisk anemi ta en noggrann familjeanamnes och tänka på sjukdomar i andra organ såsom lungfibros och levercirrhos.

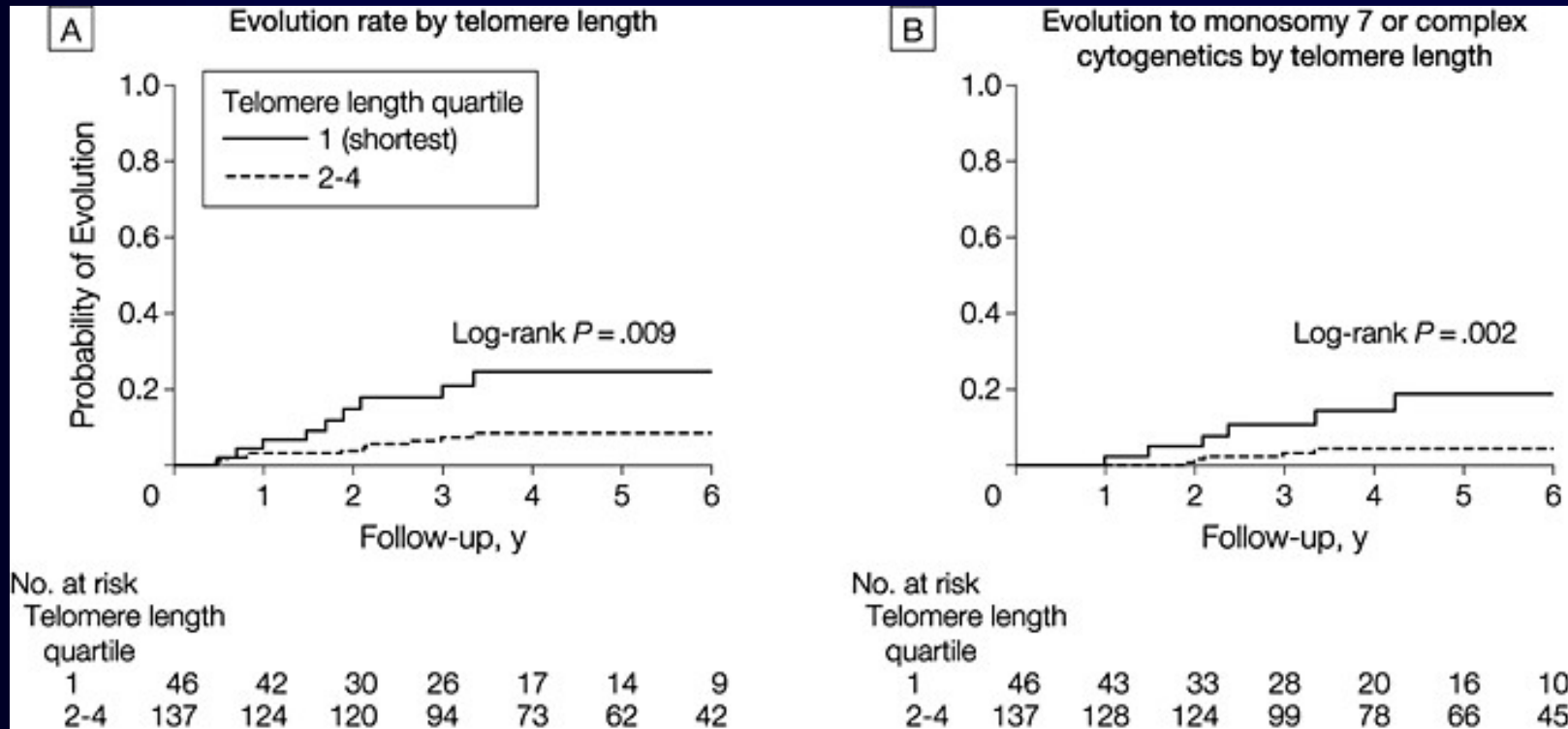


## Telomerer och AA

---

- AA har associerats med korta telomerer
- Föreslagits vara kopplat till "hematopoietic stress"
- Kongenitala BMF syndrom har associerats med telomerkomplexmutationer
- TERT mutationer har också hittats i en grupp av "idiopatiska" AA patienter

# Cumulative Incidence of Clonal Evolution According to Pretreatment Telomere Length







- 
- Om möjlig hereditär sjukdom påvisas bör genetisk rådgivning erbjudas patient och familj.
  - Utredning av ev familjedonator för motsvarande genetisk mutation måste också göras innan SCT eftersom flera av dessa mutationer ärvs autosomt dominant.



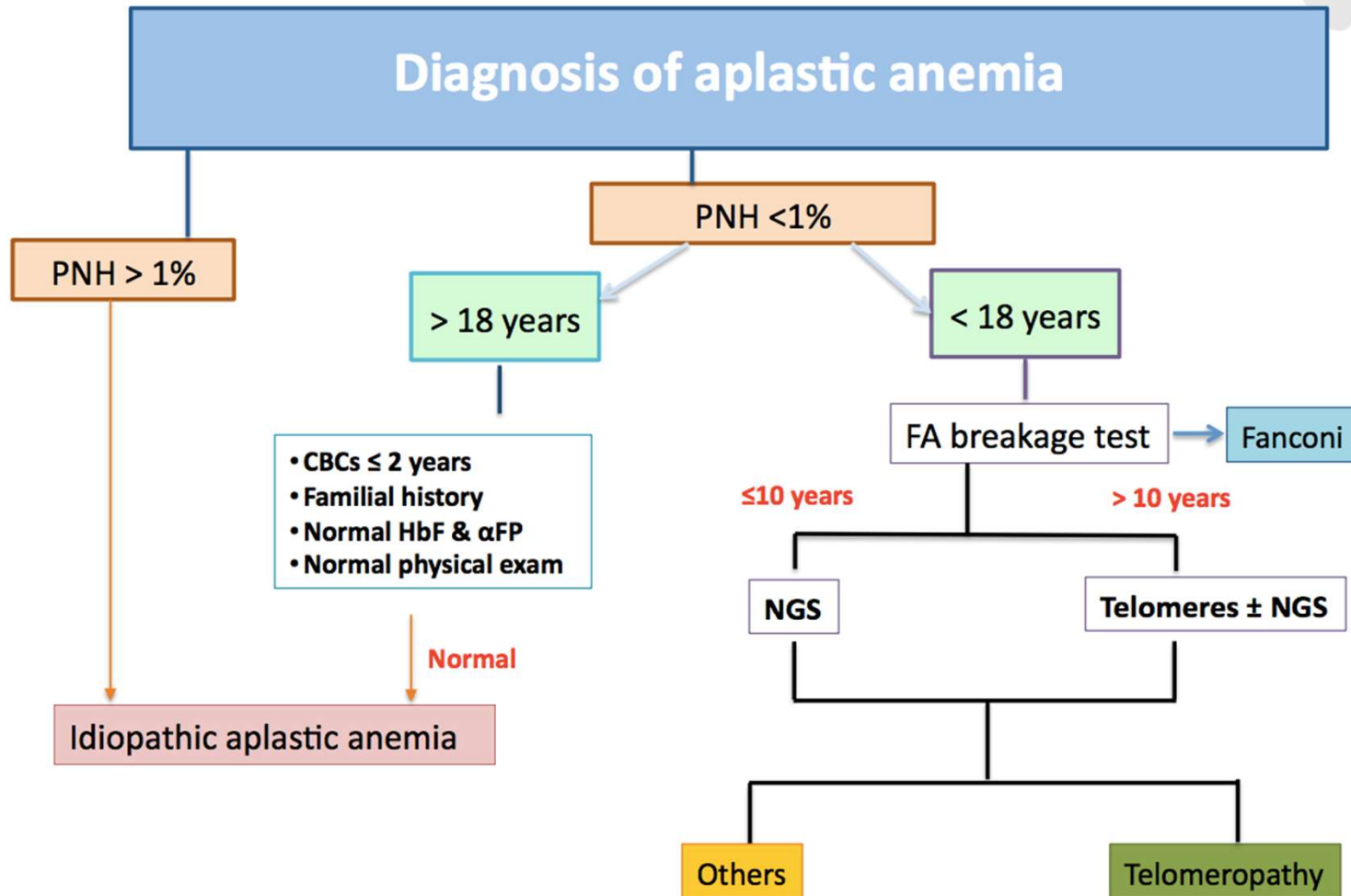
# Difference between acquired and inherited aplastic anemia?



## > Clinical

- Disease installation
  - » Progressive versus acute (CBCs history)
- Personal history
  - » Early development
  - » Physical exam
- Familial history
  - » Hematological disorders
  - » Extra hematological disorder (Lung and cirrhosis)

# Difference between acquired and inherited aplastic anemia?



# Differential diagnosis

## Hypocellular/hypoplastisk MDS

- MGK, ERB, GRAN dysplasi
- Blaster
- Sideroblaster
- Retikulin

| Cytological/histological variables                | Score |
|---|-------|
| Requisite criteria                                |       |
| Bone marrow blasts AND/OR CD34 + cells $\geq 5\%$ | 2     |
| Bone marrow blasts AND/OR CD34 + cells 3–4%       | 1     |
| Fibrosis grade 2–3 <sup>a</sup>                   | 1     |
| Dysmegakaryopoiesis                               | 1     |
| Co-criteria                                       |       |
| Ring sideroblasts $\geq 15\%$                     | 2     |
| Ring sideroblasts 5–14%                           | 1     |
| Severe dysgranulopoiesis                          | 1     |

Bono *et al*, Leukemia 2019

PRCA eller PWCA

T-LGL med pancytopeni



# Differentialdiagnostik MDS

|                     | AA              | MDS                 |
|---------------------|-----------------|---------------------|
| Splenomegali        | Nej             | Möjligt             |
| Cytopeni            | Ja              | Ja                  |
| Dysplasi erytropoes | Möjligt         | Möjligt             |
| granulocytopoes     | Nej             | Möjligt             |
| trombopoes          | Nej             | Möjligt             |
| Blastökning         | Nej             | Möjligt             |
| BM CD34 IHC         | <1%             | >1%                 |
| Fibros              | Nej             | Möjligt             |
| Cytogenetik         | Förekommer      | -7/del(7q)/der(1;7) |
| Molekylära markörer | Vanliga         | Vanliga             |
| UPD kromosom 6      | Vanlig (10-15%) | Nej                 |
| PNH klon (liten)    | Vanlig          | Ovanlig             |

# Clonal hemapoiesis in AA

N Engl J Med  
373(1):35-47; 2015

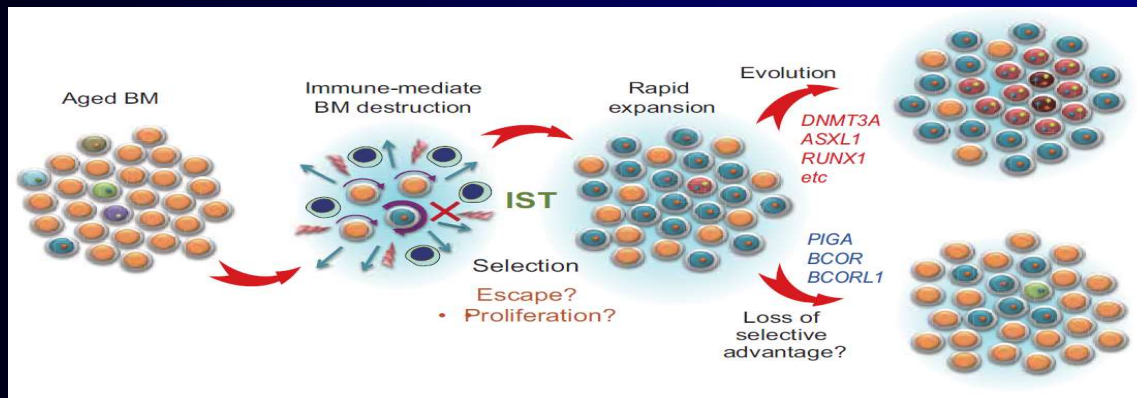
ORIGINAL ARTICLE

## Somatic Mutations and Clonal Hematopoiesis in Aplastic Anemia

T. Yoshizato, B. Dumitriu, K. Hosokawa, H. Makishima, K. Yoshida, D. Townsley, A. Sato-Otsubo, Y. Sato, D. Liu, H. Suzuki, C.O. Wu, Y. Shiraishi, M.J. Clemente, K. Kataoka, Y. Shiozawa, Y. Okuno, K. Chiba, H. Tanaka, Y. Nagata, T. Katagiri, A. Kon, M. Sanada, P. Scheinberg, S. Miyano, J.P. Maciejewski, S. Nakao, N.S. Young, and S. Ogawa



47%!



Clonality is not cancer!

S. OGAWA; Blood 2016

# T-cell clonality in aplastic anemia

## A surrogate marker for Ag-driven immune response

### Clonal Analysis of CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T Cells in a Patient with Aplastic Anemia

Ulrich Moebius,\* Friedhelm Herrmann,<sup>‡</sup> Thierry Hercend,<sup>§</sup> and Stefan C. Meuer\*

\*Abteilung Angewandte Immunologie, Institut für Radiologie und Pathophysiologie, Deutsches Krebsforschungszentrum, 6900 Heidelberg, FRG, <sup>‡</sup>Innere Medizin I, Albert Ludwig Universität, Freiburg, FRG,

<sup>§</sup>Unité Biologie Cellulaire, Institute Gustave Roussy, 94800 Villejuif, France

J. Clin. Invest. Volume 87, May 1991, 1567-1574



*Experimental Hematology* 23 (1995): 433

EXPERIMENTAL  
HEMATOLOGY

**Establishment of a CD4<sup>+</sup> T cell clone recognizing autologous hematopoietic progenitor cells from a patient with immune-mediated aplastic anemia.**

Nakao S, Takamatsu H, Yachie A, Itoh T, Yamaguchi M, Ueda M, Shiobara S, Matsuda T.

*Blood*, Vol 89, No 10 (May 15), 1997: pp 3691-3699

### Isolation of a T-Cell Clone Showing HLA-DRB1\*0405-Restricted Cytotoxicity for Hematopoietic Cells in a Patient With Aplastic Anemia

By Shinji Nakao, Akiyoshi Takami, Hideyuki Takamatsu, Weihua Zeng, Naomi Sugimori, Hiroto Yamazaki, Yuji Miura, Mikio Ueda, Shintaro Shiobara, Takeshi Yoshioka, Toshihiko Kaneshige, Masaki Yasukawa, and Tamotsu Matsuda

### Changes in T-cell receptor VB repertoire in aplastic anemia: effects of different immunosuppressive regimens

Hoon Kook, Antonio M. Risitano, Weihua Zeng, Marcin Wlodarski, Craig Lottemann, Ryotaro Nakamura, John Barrett, Neal S. Young, and Jaroslaw P. Maciejewski

BLOOD, 15 MAY 2002 • VOLUME 99, NUMBER 10

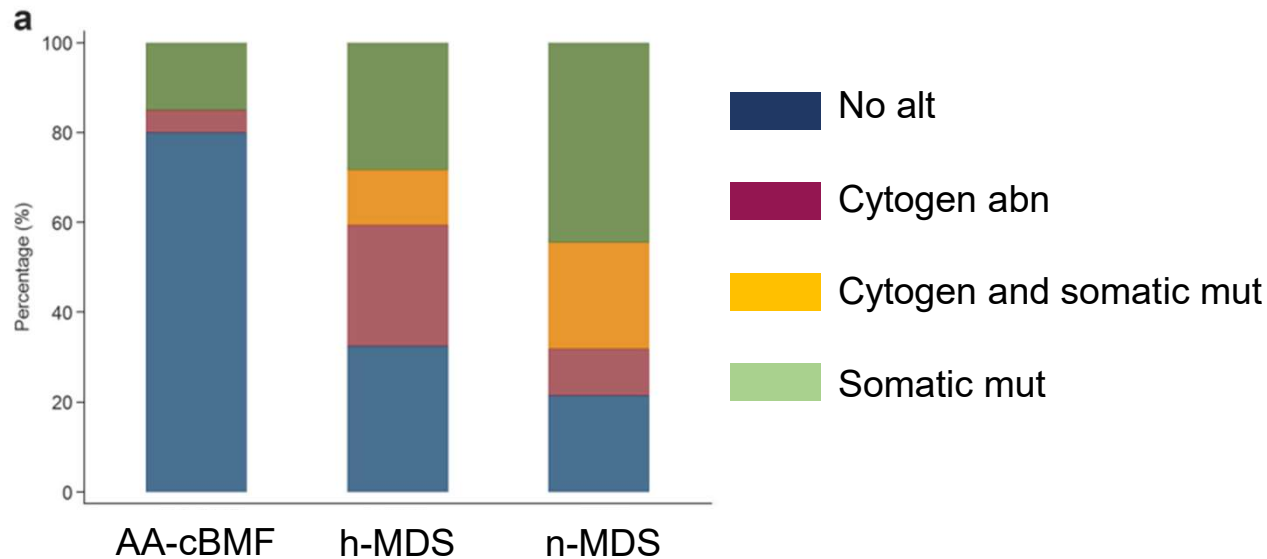
### Oligoclonal and polyclonal CD4 and CD8 lymphocytes in aplastic anemia and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria measured by V $\beta$ CDR3 spectratyping and flow cytometry

BLOOD, 1 JULY 2002 • VOLUME 100, NUMBER 1

Antonio M. Risitano, Hoon Kook, Weihua Zeng, Guibin Chen, Neal S. Young, and Jaroslaw P. Maciejewski

# Differential diagnosis

## Hypocellular/hypoplastic MDS



| Gene          | Pathway                       |
|---------------|-------------------------------|
| <b>ASXL1</b>  | chromatin & histones modifier |
| <b>EZH2</b>   | chromatin & histones modifier |
| <b>KDM6A</b>  | chromatin & histones modifier |
| <b>STAG2</b>  | cohesin complex               |
| <b>DNMT3A</b> | DNA methylation               |
| <b>IDH1</b>   | DNA methylation               |
| <b>IDH2</b>   | DNA methylation               |
| <b>TET2</b>   | DNA methylation               |
| <b>SF3B1</b>  | RNA splicing                  |
| <b>SRSF2</b>  | RNA splicing                  |
| <b>U2AF1</b>  | RNA splicing                  |
| <b>ZRSR2</b>  | RNA splicing                  |
| <b>CBL</b>    | signalling                    |
| <b>FLT3</b>   | signalling                    |
| <b>JAK2</b>   | signalling                    |
| <b>KIT</b>    | signalling                    |
| <b>KRAS</b>   | signalling                    |
| <b>NRAS</b>   | signalling                    |
| <b>CEBPA</b>  | transcription regulation      |
| <b>ETV6</b>   | transcription regulation      |
| <b>GATA2</b>  | transcription regulation      |
| <b>NPM1</b>   | transcription regulation      |
| <b>RUNX1</b>  | transcription regulation      |
| <b>TP53</b>   | tumor suppressor              |





Karolinska  
Institutet



## Viktigt budskap!

---

Har patienten en klinisk och morfologisk bild som vid AA så tillför vanligtvis inte närvaro av molekyllära markörer något som påverkar behandlingsvalet utan patienten skall behandlas som en AA.



**Karolinska  
Institutet**



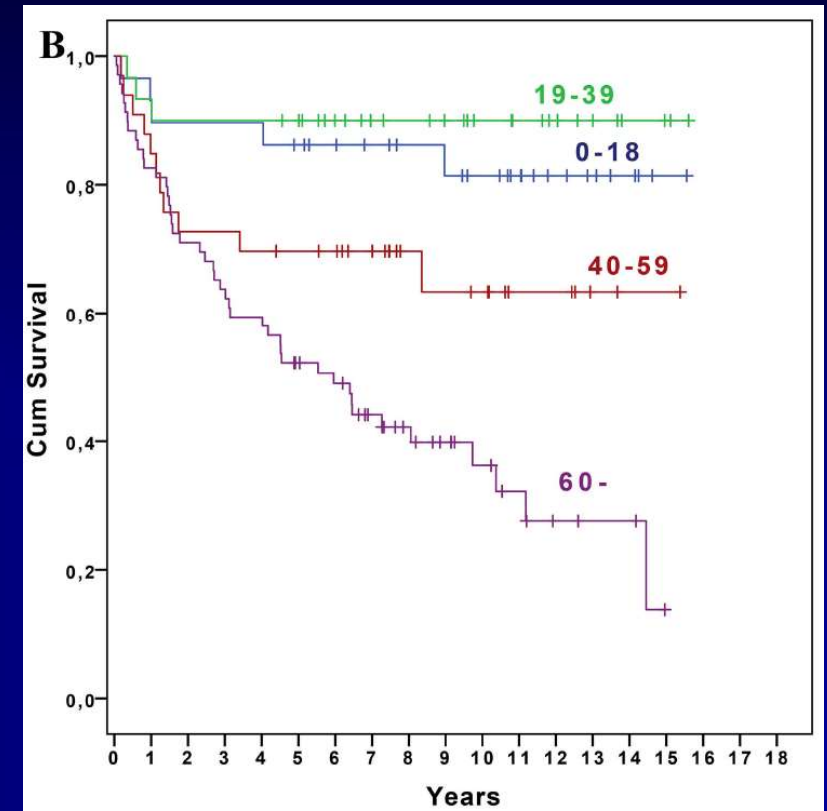
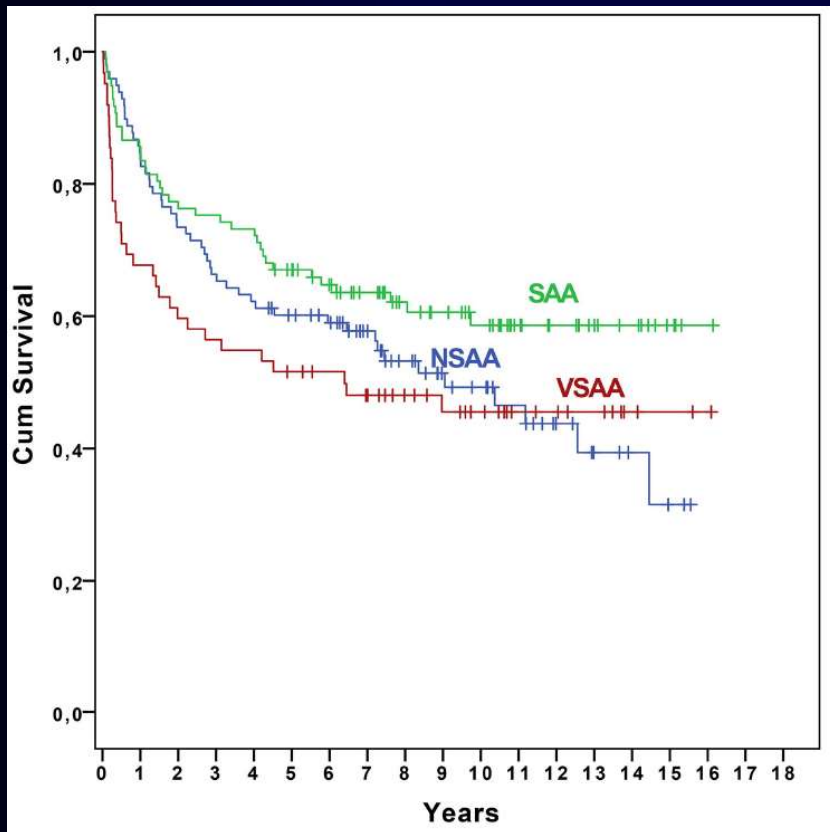
**Incidence and outcome of acquired aplastic anemia—real-world data from patients diagnosed in Sweden from 2000–2011**

by Krista Vaht, Magnus Göransson, Kristina Carlson, Cecilia Isaksson, Stig Lenhoff, Anna Sandstedt, Bertil Uggla, Jacek Winiarski, Per Ljungman, Mats Brune, and Per-Ola Andersson

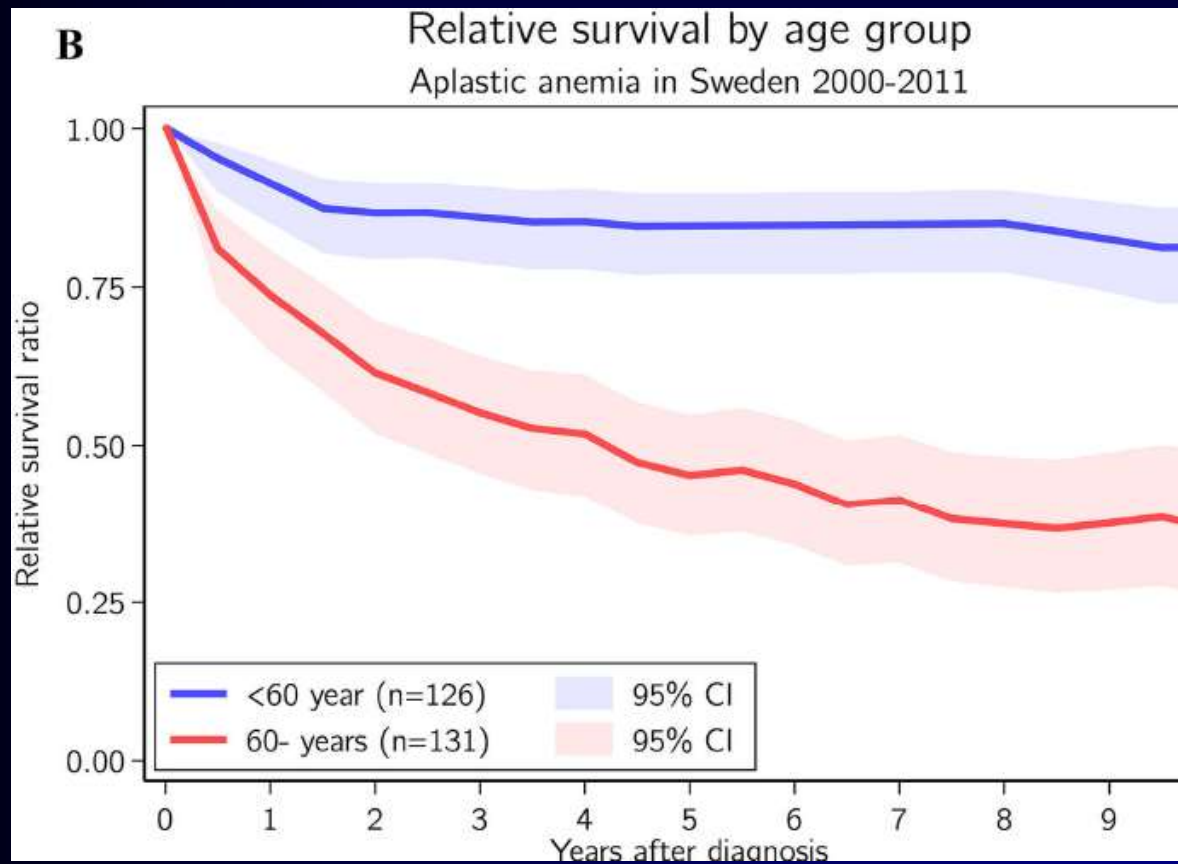
Haematologica 2017 [Epub ahead of print]

Haematologica. 2017 Oct;102(10):1683-1690.

# Overall survival



# Relative survival



Vaht et al Haematologica. 2017 Oct;102(10):1683-1690.



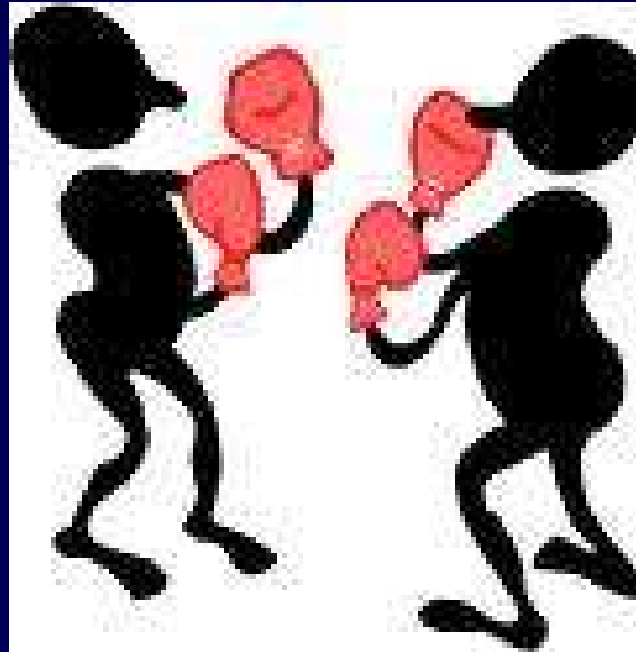
Karolinska  
Institutet



## The fight – ongoing since 40+ years!

---

SCT



IST

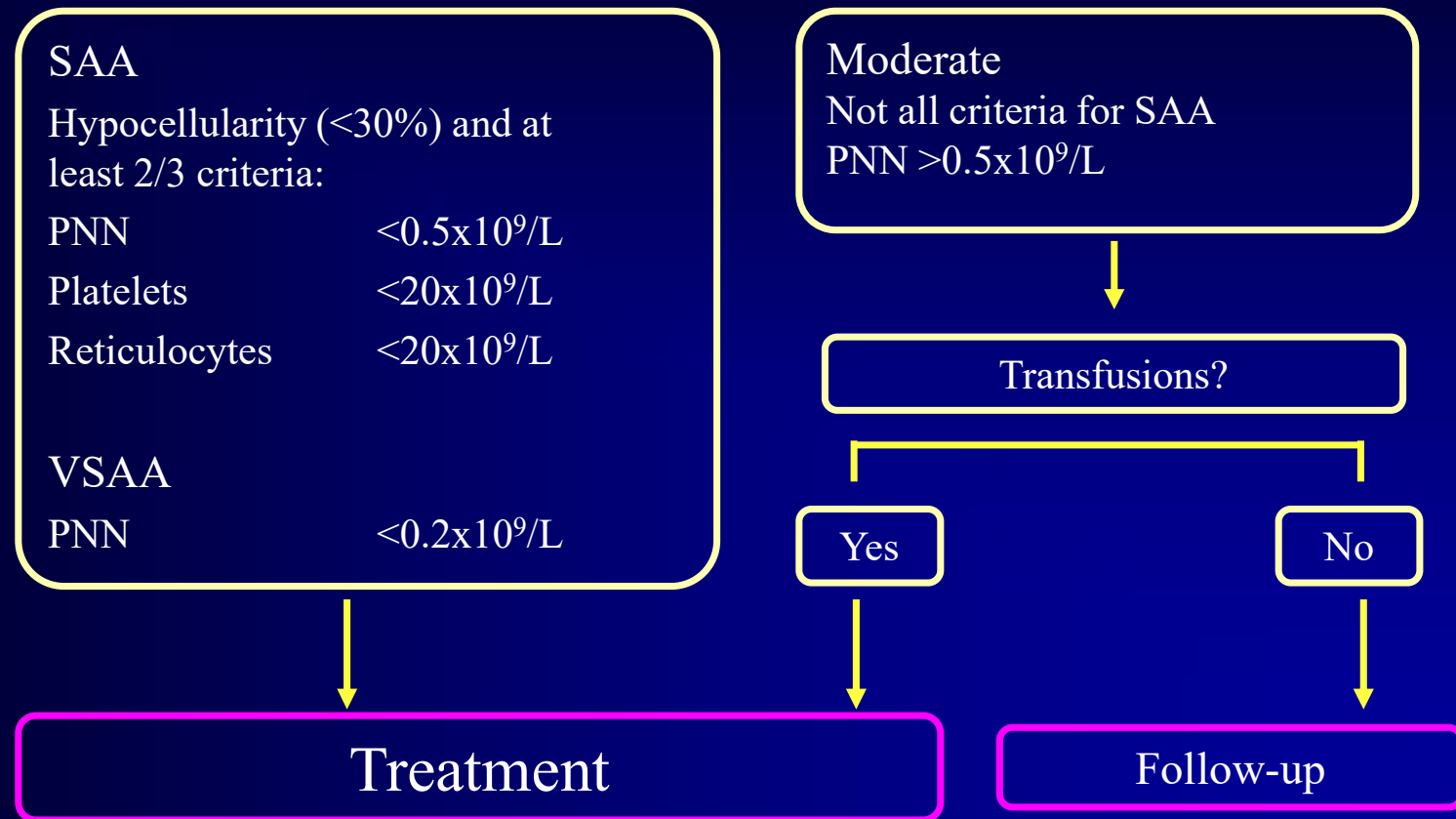


## Val av primärbehandling - faktorer

---

- Ålder
- Antal neutrofila granulocyter (kraftigt prognosdrivande)
- Svårighetsgrad i övrigt (transfusionsbehov)
- Finns det en syskondonator (ung patient)?

# When should we start a treatment?





## Supportive care

---

Transfusioner anpassas individuellt

Strålade blodprodukter under och minst 6 mån efter immunosuppression

Infektionsprofylax baseras på granulocyttal och behandling

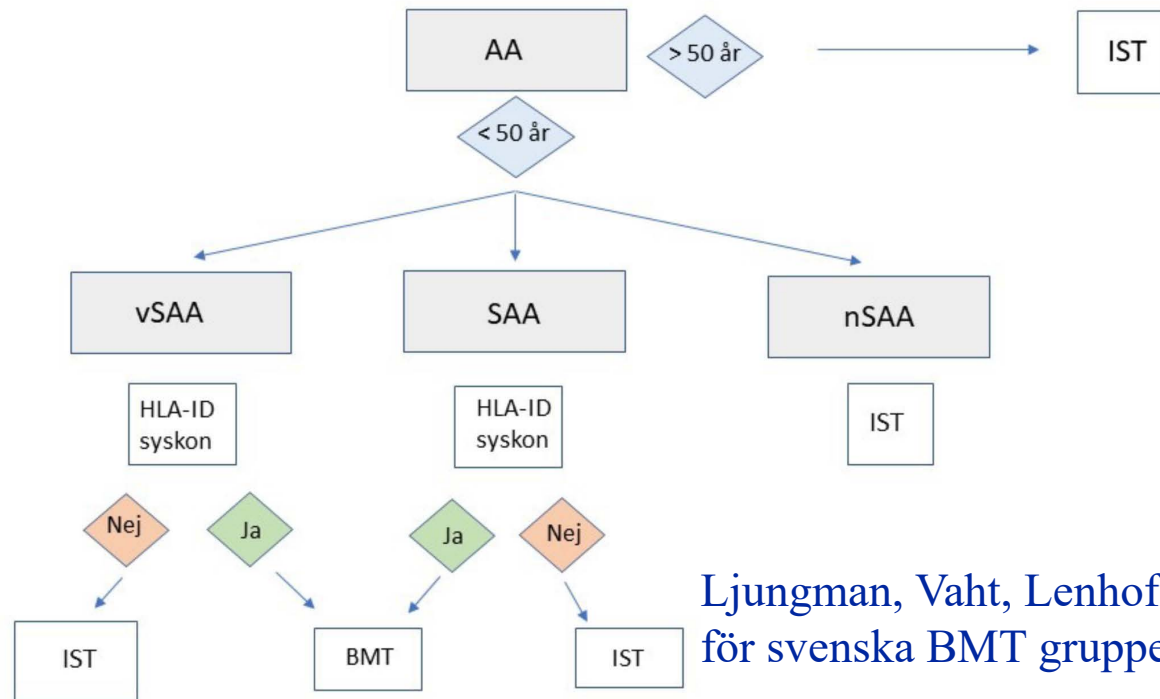
Tillväxtfaktorer rekommenderas ej som rutin (EPO, G-CSF)

Kelering – viktigt vid långvarigt transfusionsbehov!



# Svenska AA vårdprogrammet - 2023

## Första linjens behandling



Ljungman, Vaht, Lenhoff  
för svenska BMT gruppen



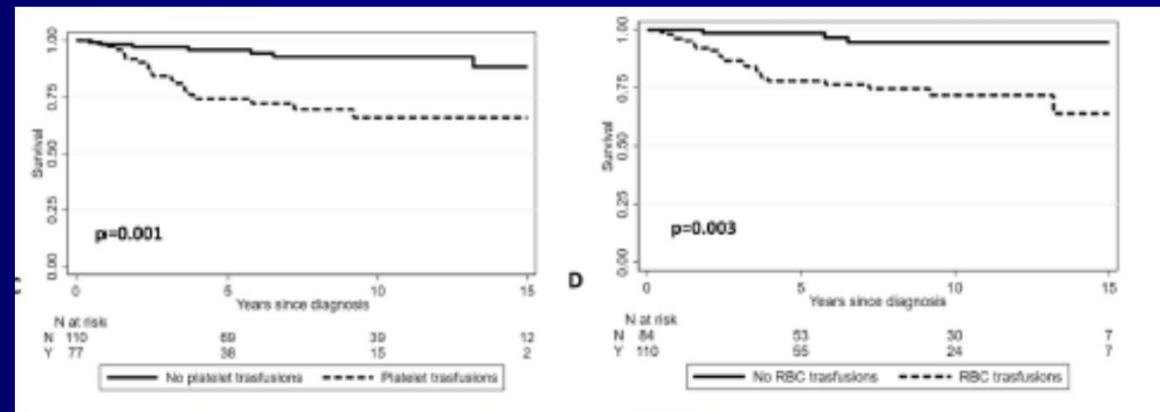
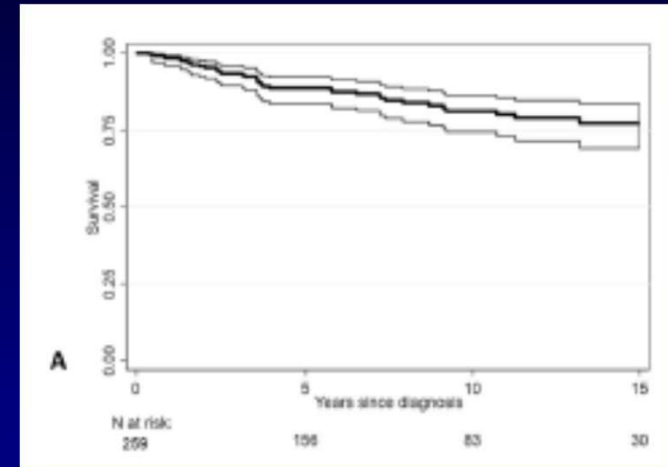
## Moderat AA

---

- Icke transfusionskrävade moderat AA behöver inte nödvändigtvis behandlas utan kan enbart kontrolleras.
- Enbart cyclosporin har sämre resultat än ATG/CyA (randomiserad studie)
- Data med enbart eltrombopag är begränsade

# Överlevnad moderat (icke-svår) AA

- Kohortstudie av 259 patienter
- 76 obehandlade
- 84 CyA
- 44 ATG + CyA
- 20 CyA + EPAG
- 10 EPAG



Fattizzo et al Leukemia 2023

## Respons och överlevnad i olika grupper.

|                                       | Untreated<br>N = 76 | CyA<br>N = 84 | ATG + CyA<br>N = 44 | CyA + EPAG<br>N = 20 | EPAG<br>N = 10 | Other<br>N = 25 | All treated<br>N = 183 |
|---------------------------------------|---------------------|---------------|---------------------|----------------------|----------------|-----------------|------------------------|
| Time to treatment, months             | /                   | 2 (0–102)     | 2 (0–30)            | 2 (0–2)              | 0 (0–8)        | 1 (0–120)       | 2 (0–120)              |
| Median follow up, months              | 87 (6–218)          | 74 (8–210)    | 112 (11–278)        | 25 (6–99)            | 41 (6–56)      | 43 (12–113)     | 46 (6–278)             |
| <i>Response at 6 months (N = 144)</i> |                     |               |                     |                      |                |                 |                        |
| Overall response, N(%)                | /                   | 55/75 (73)    | 20/27 (74)          | 13/19 (68)           | 7/8 (87)       | 12/15 (79)      | 108/144 (75)           |
| Evolution, N(%)                       | 13/76 (17)          | 15/84 (18)    | 11/44 (25)          | 5/20 (5)             | 2/10 (20)      | 2/25 (8)        | 48/259 (18)            |
| AA, N                                 | 0                   | 1             | 0                   | 1                    | 1              | 1               | 4                      |
| AML, N                                | 2                   | 1             | 1                   | 0                    | 0              | 0               | 4                      |
| MDS, N                                | 4                   | 4             | 6                   | 1                    | 1              | 0               | 16                     |
| PNH, N                                | 7                   | 9             | 4                   | 3                    | 0              | 1               | 24                     |
| Death, N                              | 9/66                | 19/77         | 5/38                | 2/18                 | 3/9            | 4/23            | 42/231                 |

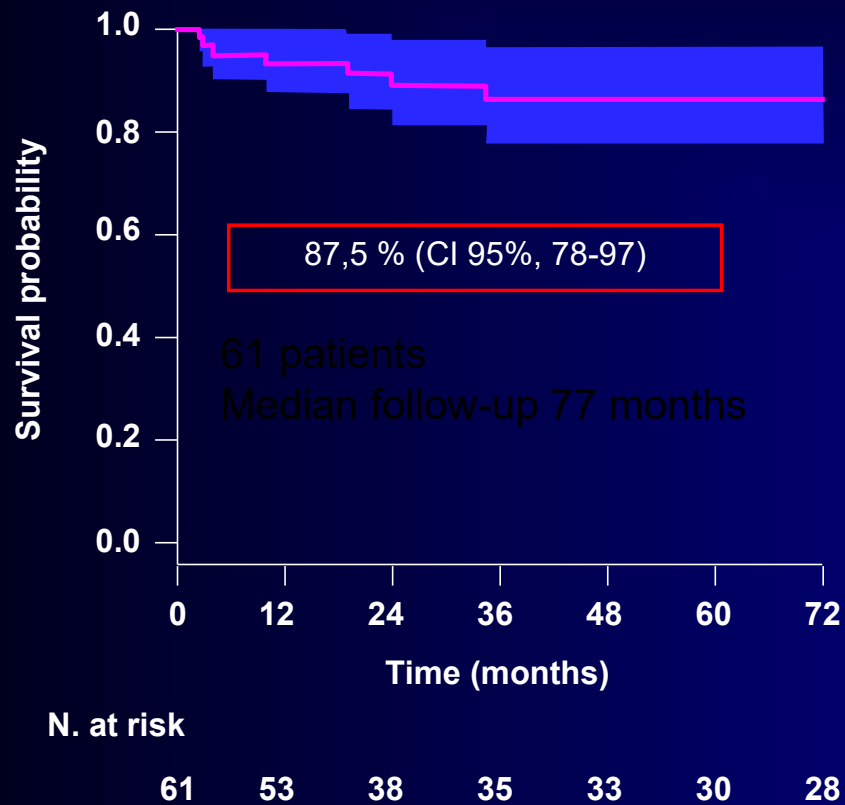
## IST vs BMT

---

- Ingen jämförande studie
- Registerdata av olika typ
- Olika åldrar
- Olika svårighetsgrad.



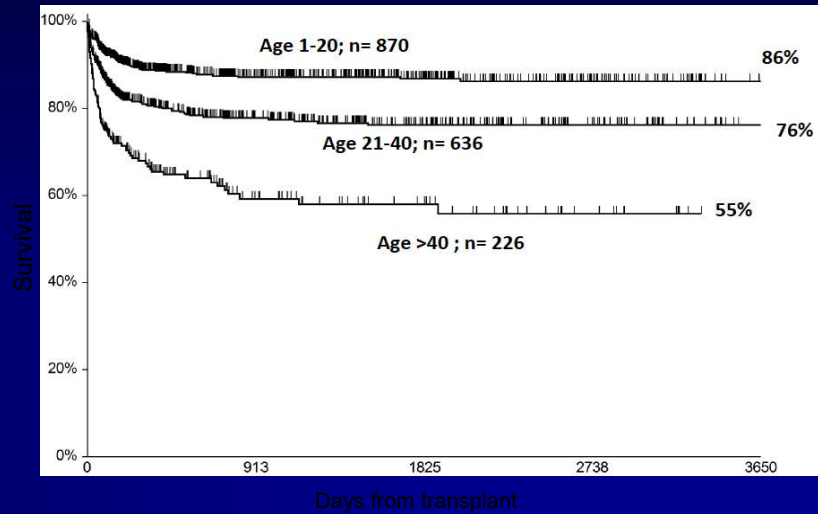
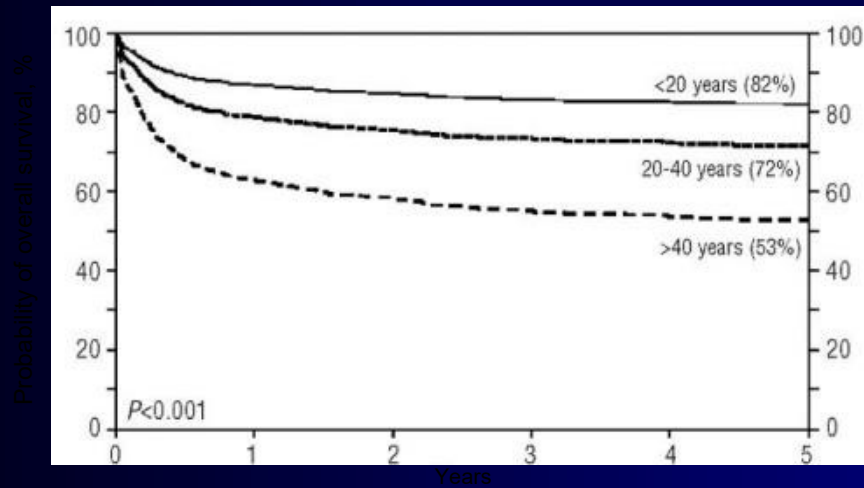
# Sibling transplantation



| Event                        | No of events | 6yr-CI (%) |
|------------------------------|--------------|------------|
| Secondary cancer             | 1            | 2 (0-9)    |
| Osteonecrosis                | 10           | 21 (10-36) |
| Cardiovascular complications | 1            | 2 (0-9)    |
| Endocrine dysfunctions       | 7            | 19 (9-31)  |



# Sibling transplantation – effect of age





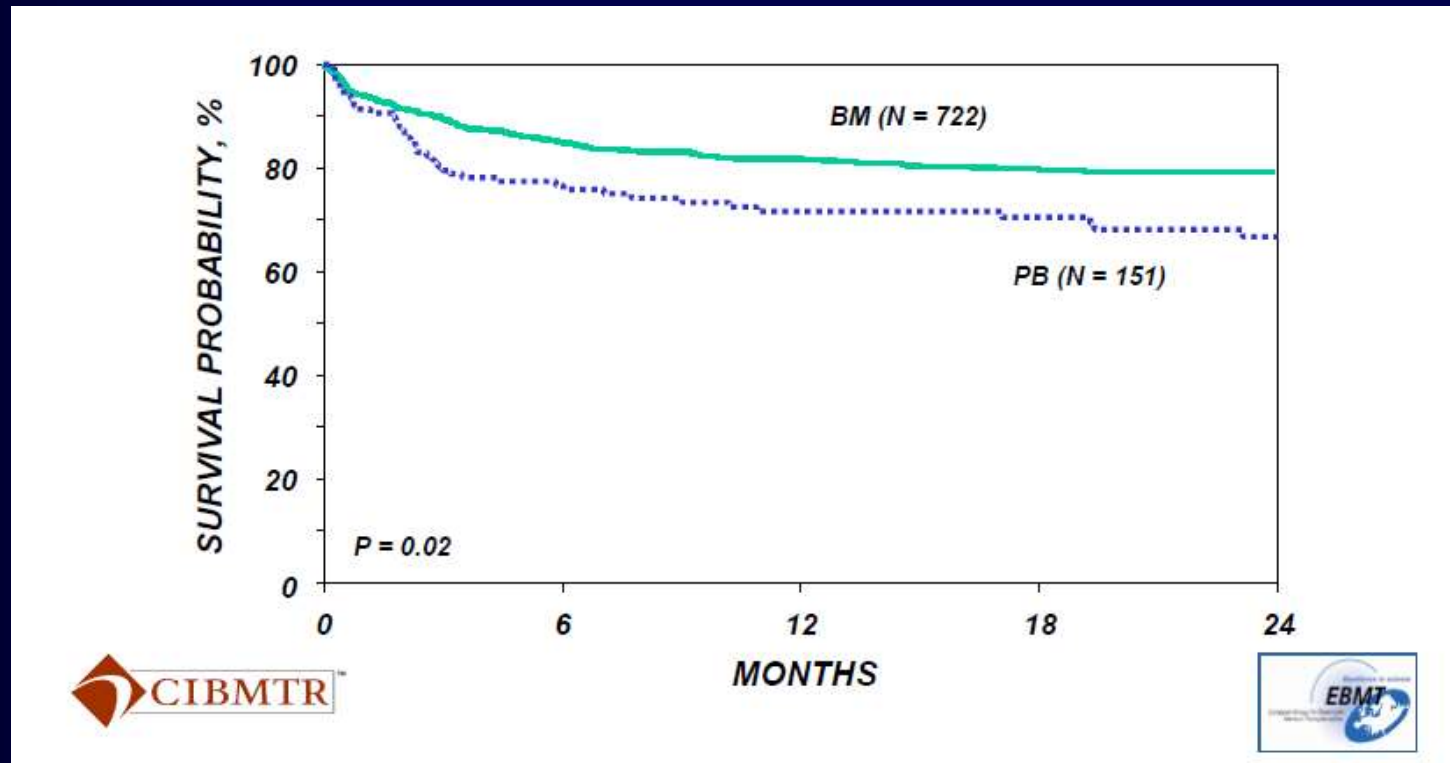
# Benmärgstransplantation

---

- OBS Benmärg och inte perifera stamceller
- Patienterna har bara nackdelar av GVH
- Om ung och syskongivare skall BMT göras så fort som möjligt



# BM vs PB vid SAA





## Konditioneringsregimer

---

### Patienter < 40 år med syskondonator

Cyklofosfamid 50 mg/kg per dag från dag -5 till -2

r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

### Patienter >40 år med syskondonator

Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> per dag från dag -5 till -2

Cyklofosfamid 30 mg/kg per dag, dag -5 till -2

r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

### Patienter med obesläktad donator

Fludarabin 30 mg/m<sup>2</sup> per dag från dag -5 till -2

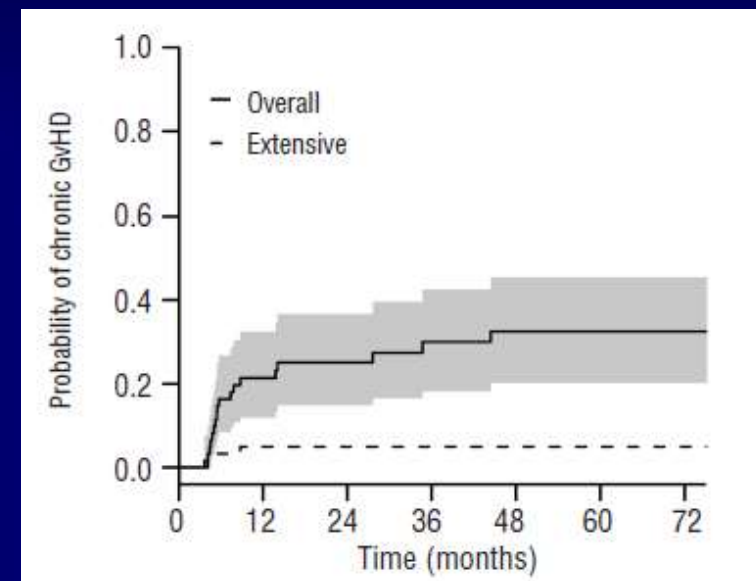
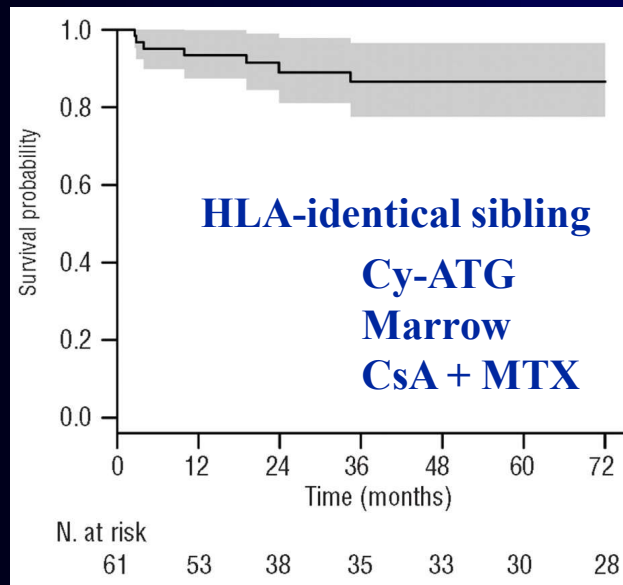
Cyklofosfamid 30 mg/kg per dag från dag -5 till -2

r-ATG (Thymoglobulin) 3,75 mg/kg per dag, dag -3 och -2

TBI 2 Gy dag -1

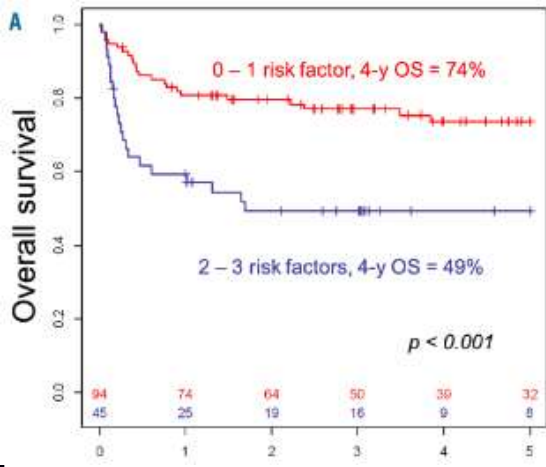
# Late effects

Main determinant of morbidity is chronic GvHD

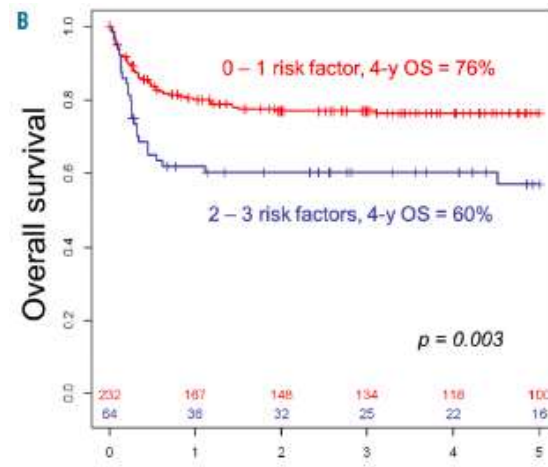


# Unrelated transplantation

**French cohort  
(n=131)**



**Validation cohort (EBMT)  
(n=751)**

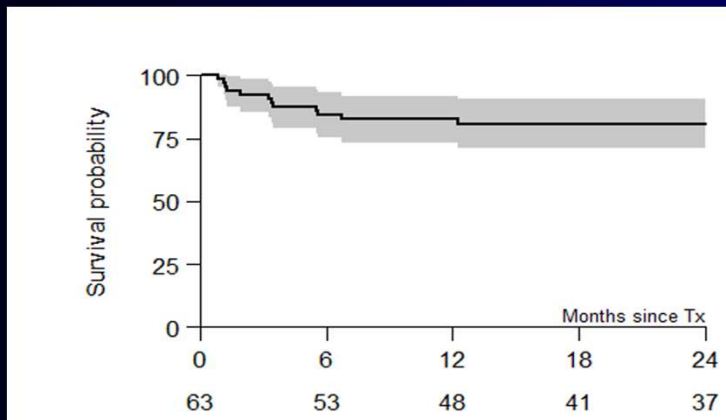
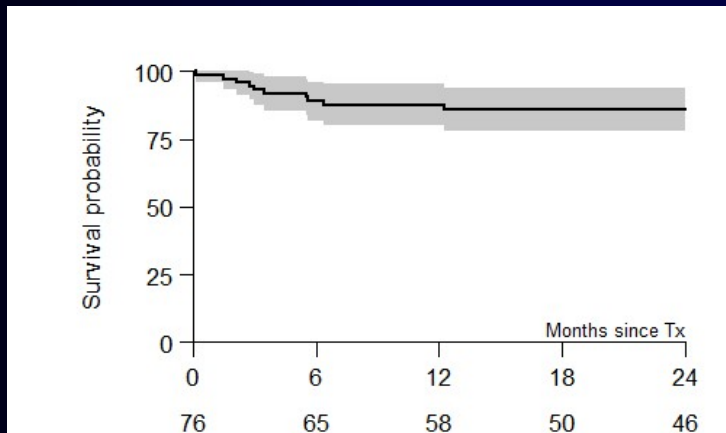


Years post BMT

## 3 Risk factors

- Age (30)
- MUD versus mismatch UD
- BMT later than the first year post AA diagnosis

# MUD upfront



OS : 86%

Cause of death : total 10 patients

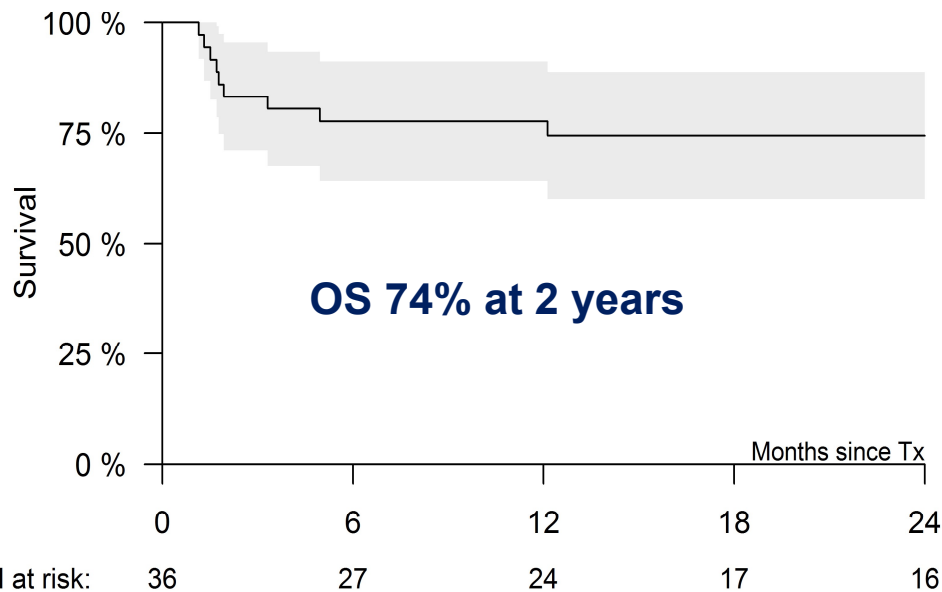
- Infection : 4 pts (40%)
- GVHD : 3 pts (30%)
- Graft failure: 1 pts (10%)
- Secondary malignancy : 1 pts (10%)

GRFS : 81%

(Probability to be alive with no primary disease, no acute GVHD 3-4 & no moderate /severe chronic GvHD)



# Emerging strategies: Haplo-identical transplantation (Post-Cy)



## Causes of death:

- IBMF (2/4):

- 1 infection
- 1 GvHD

- Acquired (7/32):

- 5 infections
- 2 other HSCT-related

⋮

- 36 patients (32 with acquired SAA and 4 with IBMF)



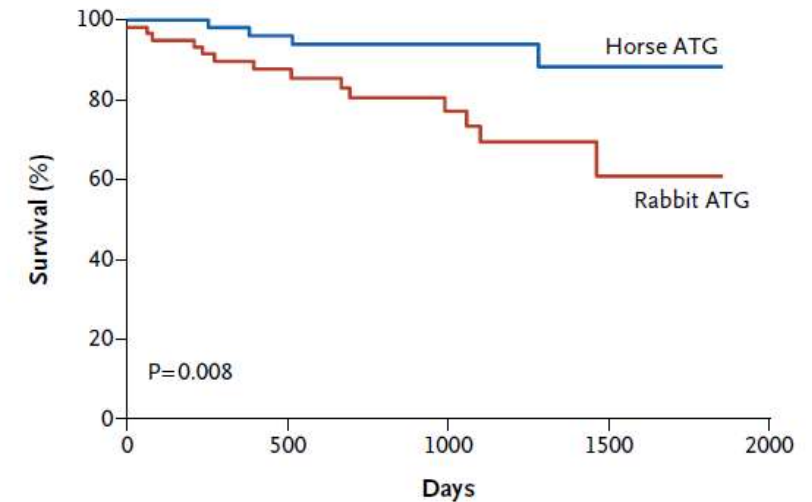
The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

## Horse versus Rabbit Antithymocyte Globulin in Acquired Aplastic Anemia

Phillip Scheinberg, M.D., Olga Nunez, R.N., B.S.N., Barbara Weinstein, R.N.,  
Priscila Scheinberg, M.S., Angélique Biancotto, Ph.D., Colin O. Wu, Ph.D.,  
and Neal S. Young, M.D.

B Data Not Censored for Stem-Cell Transplantation



No. at Risk

|            |    |    |    |    |
|------------|----|----|----|----|
| Horse ATG  | 60 | 44 | 27 | 12 |
| Rabbit ATG | 60 | 41 | 22 | 6  |

NEJM 10 Aug 2011



Karolinska  
Institutet

## IST har utvecklats

---

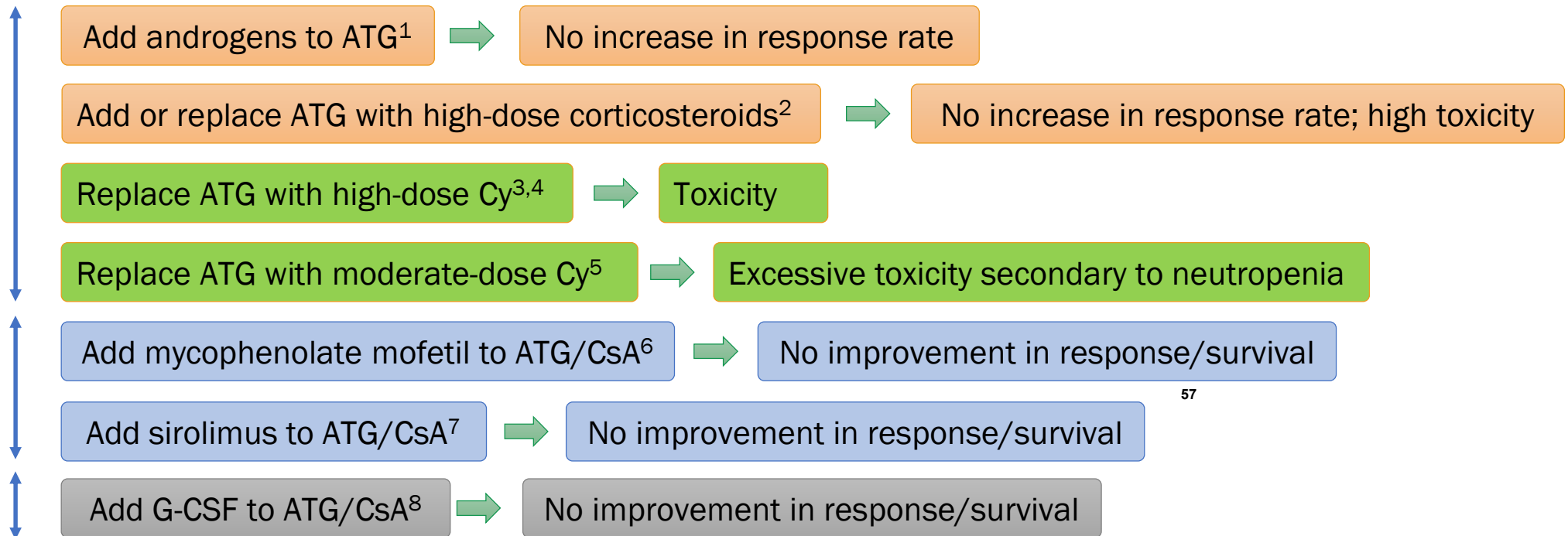


- Tillägg av eltrombopag
- Först testat på refraktära patienter och visats kunna ge trelinjära svar
- Nästa steg var studier som tillägg till förstalinjens behandling



# What has happened in IST?

- Standard IST for patients with SAA/vSAA who are not eligible for HSCT is **horse antithymocyte globulin (hATG) plus ciclosporin (CsA)** since 30 years



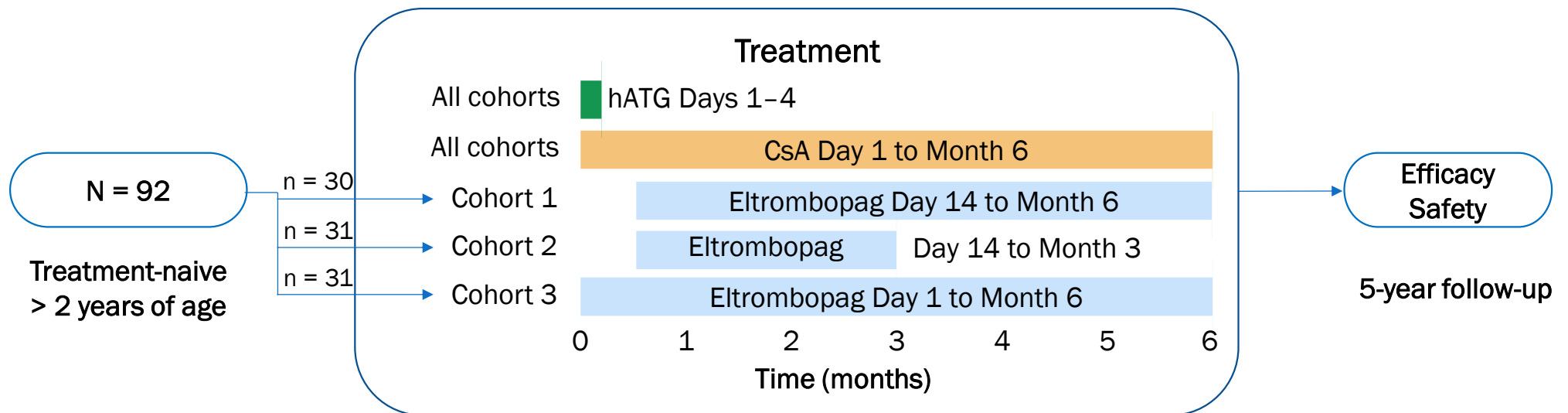
57

1. Champlin RE, et al. Blood. 1985;66:184-8. 2. Marmont AM, et al. Prog Clin Biol Res. 1984;148:271-87.

3. Tisdale JF, et al. Lancet. 2000;356:1554-9. 4. Tisdale JF, et al. Blood. 2002;100:4668-70. 5. Scheinberg P, et al. Blood. 2014;124:2820-3. 6. Scheinberg P, et al. Br J Haematol. 2006;133:606-11. 7. Scheinberg P, et al. Haematologica. 2009;94:348-54. 8. Locasciulli A, et al. Haematologica. 2004;89:1054-61.

# Eltrombopag first line?

- A phase 2, open-label, interventional, single-arm, sequential cohort study of **eltrombopag in combination with immunosuppression in the first-line** treatment of patients with SAA



# Eltrombopag first line?

## At 6 months

### CR

- Platelet count  $100 \times 10^9/L$
- Neutrophil count  $\geq 1 \times 10^9/L$
- Hemoglobin level 10 g/dL

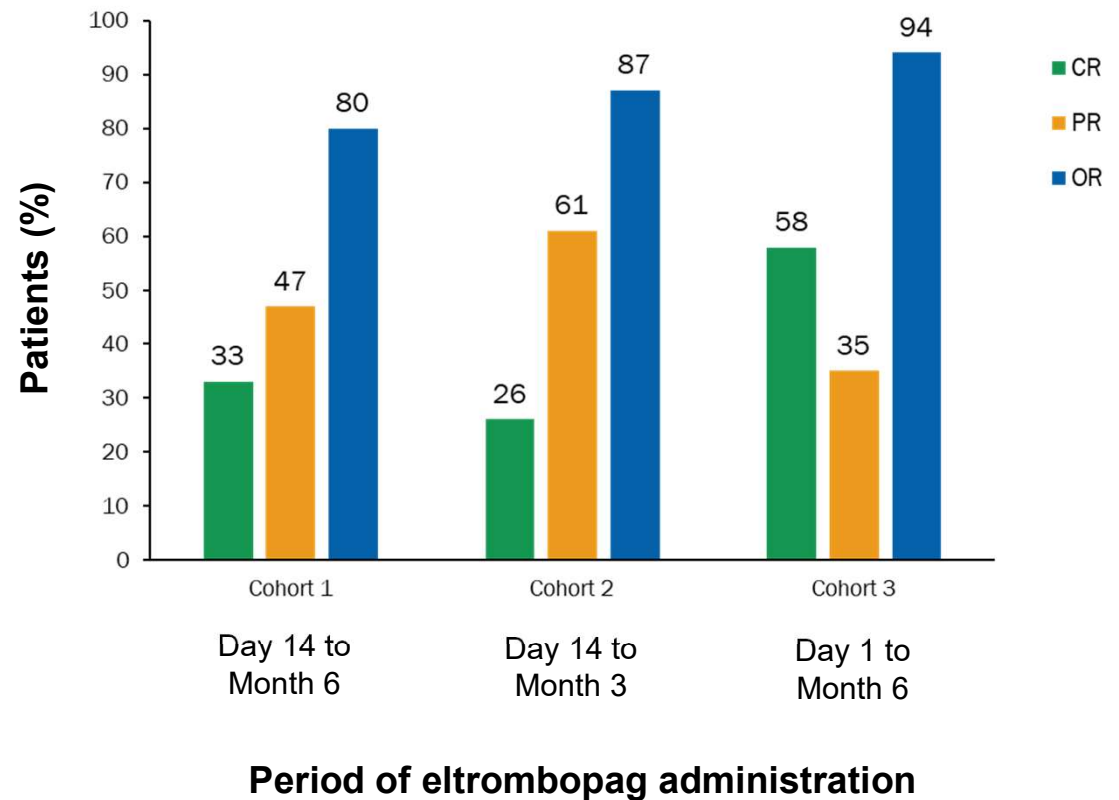
### PR

- Blood counts not meeting criteria for SAA or CR

## Historical controls IST only

CR 17%

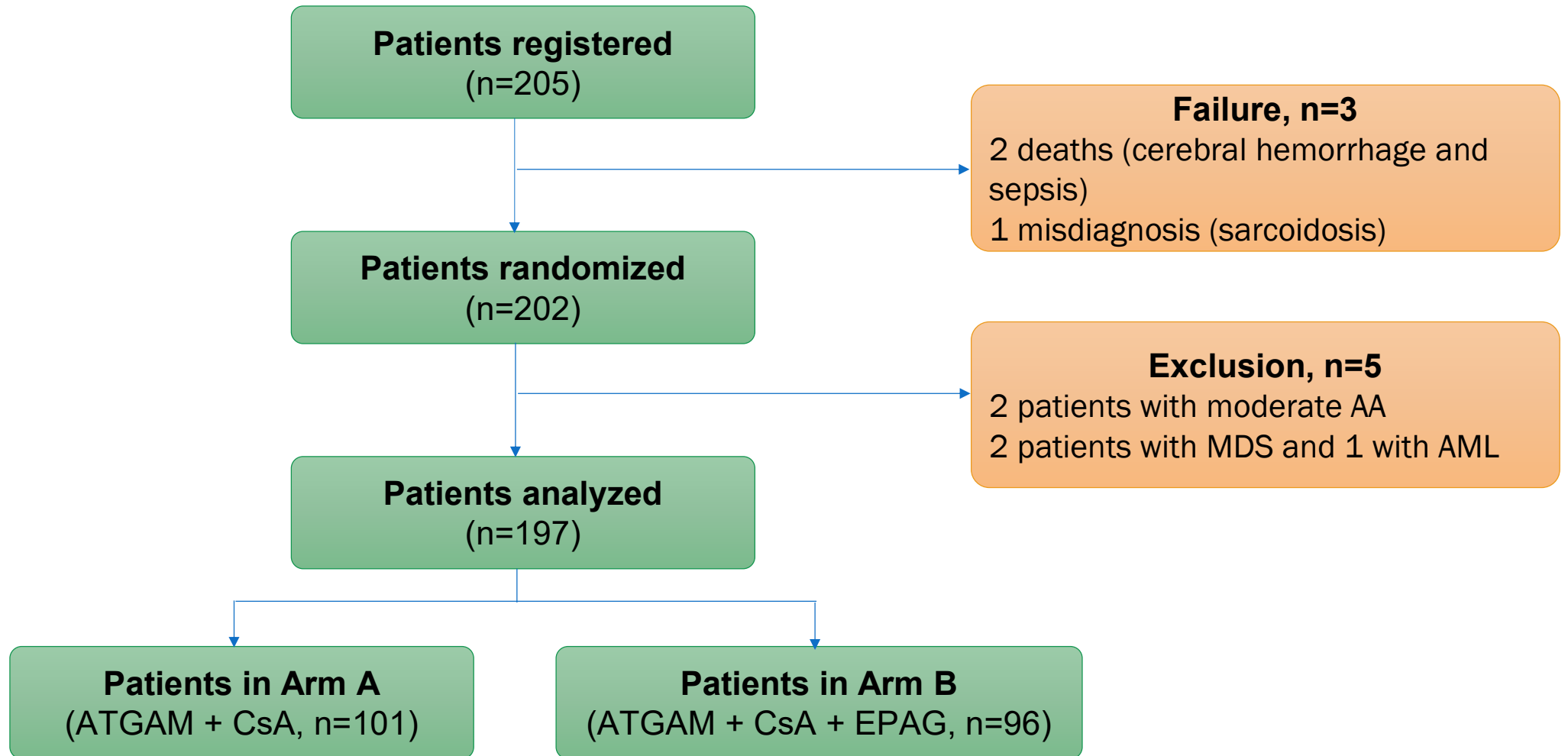
OR 68%



## Results of the EBMT SAAWP Phase III Prospective Randomized Multicenter RACE Study of Horse ATG and Ciclosporin with or without Eltrombopag in naïve SAA patients

**Régis Peffault de Latour, MD, PhD**<sup>1,2\*</sup>, Judith C.W. Marsh, MD, FRCPath<sup>3</sup>, Simona Iacobelli<sup>2,4\*</sup>, Sofie R. Terwel, MSc<sup>2\*</sup>, Anita Hill, MD PhD<sup>5\*</sup>, Constantijn J.M. Halkes, MD<sup>6</sup>, Christian Recher, MD, PhD<sup>7</sup>, Fiorenza Barraco, MD<sup>8\*</sup>, Edouard Forcade, MD<sup>9</sup>, Juan Carlos Vallejo Llamas<sup>10\*</sup>, Beatrice Drexler, MD<sup>11\*</sup>, Jean-Baptiste Mear, MD<sup>12\*</sup>, Maria Teresa van Lint<sup>13\*</sup>, Reinier A.P. Raymakers, MD PhD<sup>14\*</sup>, Marco R De Groot, MD, PhD<sup>15</sup>, Etienne Daguindau<sup>16\*</sup>, Erfan Nur, MD, PhD<sup>17</sup>, Wilma Barcellini<sup>18\*</sup>, Nigel H. Russell, MD<sup>19</sup>, Louis Terriou, MD<sup>20\*</sup>, Anna Paola Iori, MD<sup>21\*</sup>, Isabel Sánchez-Ortega<sup>22\*</sup>, Blanca Xicoy, MD, MSc<sup>23\*</sup>, Isidro Jarque<sup>24\*</sup>, James Cavenagh<sup>25</sup>, Flore Sicre de Fontbrune<sup>1\*</sup>, Austin Kulasekararaj, MD, MBBS, MRCP, FRCPath<sup>3</sup>, Serena Marotta<sup>26\*</sup>, Talha Munir, MD<sup>5\*</sup>, Jennifer M.L. Tjon, MD, PhD<sup>6\*</sup>, Suzanne Tavitian, MD<sup>7\*</sup>, Aline Praire<sup>8\*</sup>, Laurence Clement<sup>9\*</sup>, Florence Rabian, MD<sup>27\*</sup>, Alexander E Smith, PhD<sup>3\*</sup>, Riley Cook, MD<sup>3\*</sup>, Luana Marano<sup>26\*</sup>, Morag Griffin, MD<sup>5\*</sup>, Elena Palmisani<sup>28\*</sup>, Petra Muus, MD, PhD<sup>3</sup>, Fabiana Cacace<sup>26\*</sup>, Jakob R. Passweg, MD, MS<sup>11</sup>, Gerard Socie, MD, PhD<sup>1</sup>, Ghulam J. Mufti, MBBS, FRCP, FRCPath, DM<sup>3\*</sup>, Carlo Dufour<sup>2,28</sup> and Antonio M. Risitano, MD, PhD<sup>2,26</sup>

# RACE flow chart

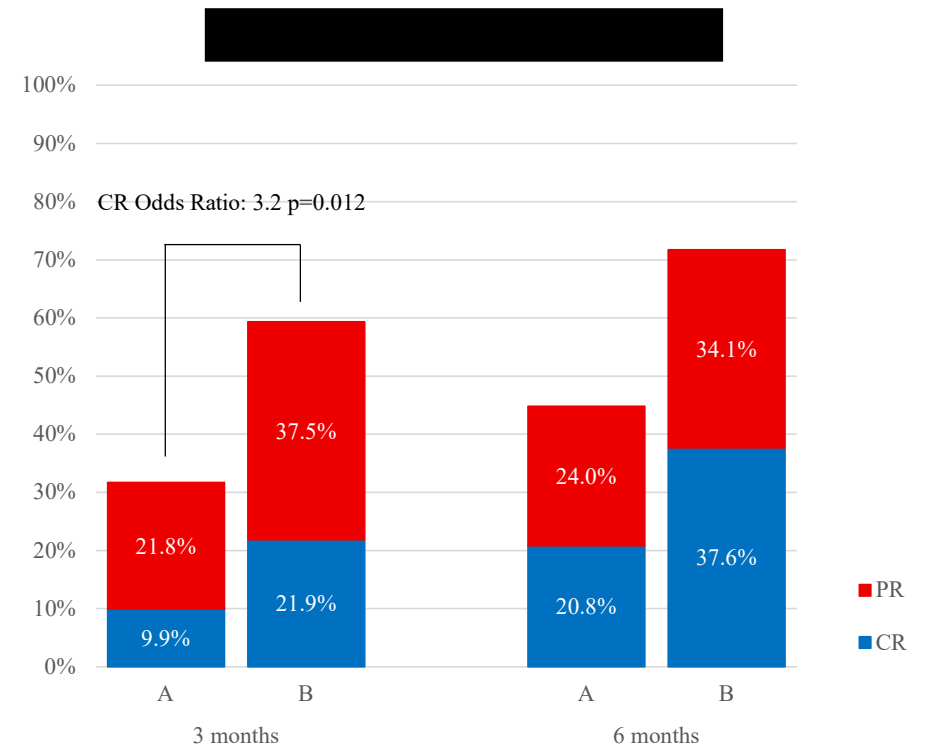


# Baseline characteristics

|   | Arm A       | Arm B      | Total       |
|---|-------------|------------|-------------|
| <b>No. of patients</b>                  | 101 (51.3%) | 96 (48.7%) | 197 (100%)  |
| <b>Age (median, min-max)</b>            | 52 (15-81)  | 55 (16-77) | 53 (15-81)  |
| <b>Age categories (n, %)</b>            |             |            |             |
| <18 y                                   | 7 (6.9%)    | 2 (2.1%)   | 9 (4.6%)    |
| 18-<40                                  | 29 (28.7%)  | 27 (28.1%) | 56 (28.4%)  |
| 40-<65                                  | 43 (42.6%)  | 43 (44.8%) | 86 (43.7%)  |
| >65                                     | 22 (21.8)   | 24 (25.0%) | 46 (23.4%)  |
| <b>Sex (n, %)</b>                       |             |            |             |
| Male                                    | 52 (51.5%)  | 56 (58.3%) | 108 (54.8%) |
| Female                                  | 49 (48.5%)  | 40 (41.7%) | 89 (45.2%)  |
| <b>Severity of AA (n, %)</b>            |             |            |             |
| SAA                                     | 67 (66.3%)  | 62 (64.6%) | 129 (65.5%) |
| vSAA                                    | 34 (33.7%)  | 34 (35.4%) | 68 (34.5%)  |
| <b>PNH granulocytes &gt;1.0% (n, %)</b> | 44 (44.9%)  | 33 (35.5%) | 77 (40.3%)  |

# Hematological response

- The **RACE study** was powered to detect an increase in CR from 7% in arm A to 21% in arm B at 3 months (primary endpoint).
- **CR at 3 months\*:**
  - Arm A: 9.9% & Arm B: 21.9%
  - Pooled Odds Ratio 3.2,  $p=0.012$
- **OR at 6 months (preliminary analysis n=181)\*:**
  - Arm A: 44.8% & Arm B: 71.8%
  - Pooled Odds Ratio: 3.7



*\*Prior transplantation, clonal evolution or death were considered as no response at 3 and 6m*

# Hematological response (NIH criteria)

**NIH criteria = PR: transfusion independency not needed**

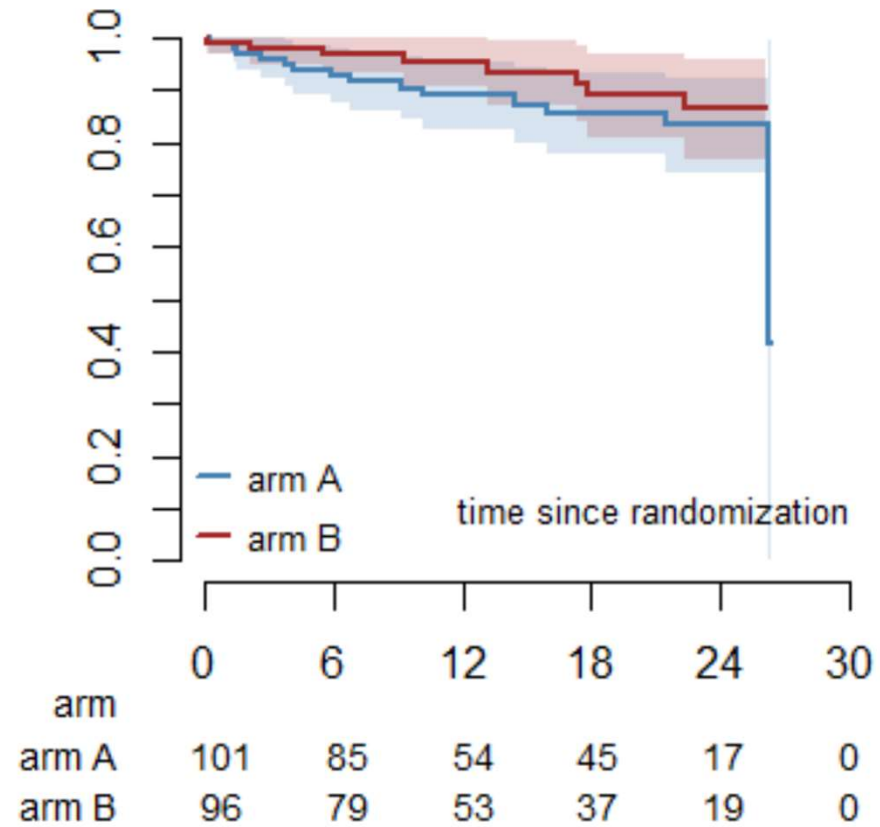
|              |  | Response at 3 months  |                                 |                                   | Response at 6 months  |                                 |                                   |
|--------------|--|-----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|-----------------------|---------------------------------|-----------------------------------|
|              |  | hATG + CsA<br>(Arm A) | hATG + CsA<br>+ EPAG<br>(Arm B) | OR<br>(95%CI)*<br>(p-value)       | hATG + CsA<br>(Arm A) | hATG + CsA +<br>EPAG<br>(Arm B) | OR<br>(95%CI)*<br>(p-value)       |
| CR           |  | 10 (9.9%)             | 21 (21.9%)                      | <b>3.2 (1.3-7.8)</b><br>(p=0.012) | 20 (19.8%)            | 30 (31.6%)                      | <b>2.3 (1.1-4.7)</b><br>(p=0.019) |
| PR           |  | 55 (54.5%)            | 51 (53.1%)                      |                                   | 47 (46.5%)            | 44 (46.3%)                      |                                   |
| No response  |  | 33 (32.7%)            | 22 (22.9%)                      |                                   | 34 (33.7%)            | 20 (21.1%)                      |                                   |
| Unclassified |  | 3 (3.0%)              | 2 (2.1%)                        |                                   | 0 (0.0%)              | 1 (1.0%)                        |                                   |
| CR+PR (OR)   |  | 65 (66.3%)            | 72 (76.6%)                      | <b>2.2 (1.1-4.4)</b><br>(p=0.033) | 67 (66.3%)            | 74 (78.7%)                      | <b>2.2 (1.1-4.3)</b><br>(p=0.026) |

**Cohort 2 NIH (EPAG day 14 > 3 months): CR 26%, PR 61%, OR 87% at 6 months**

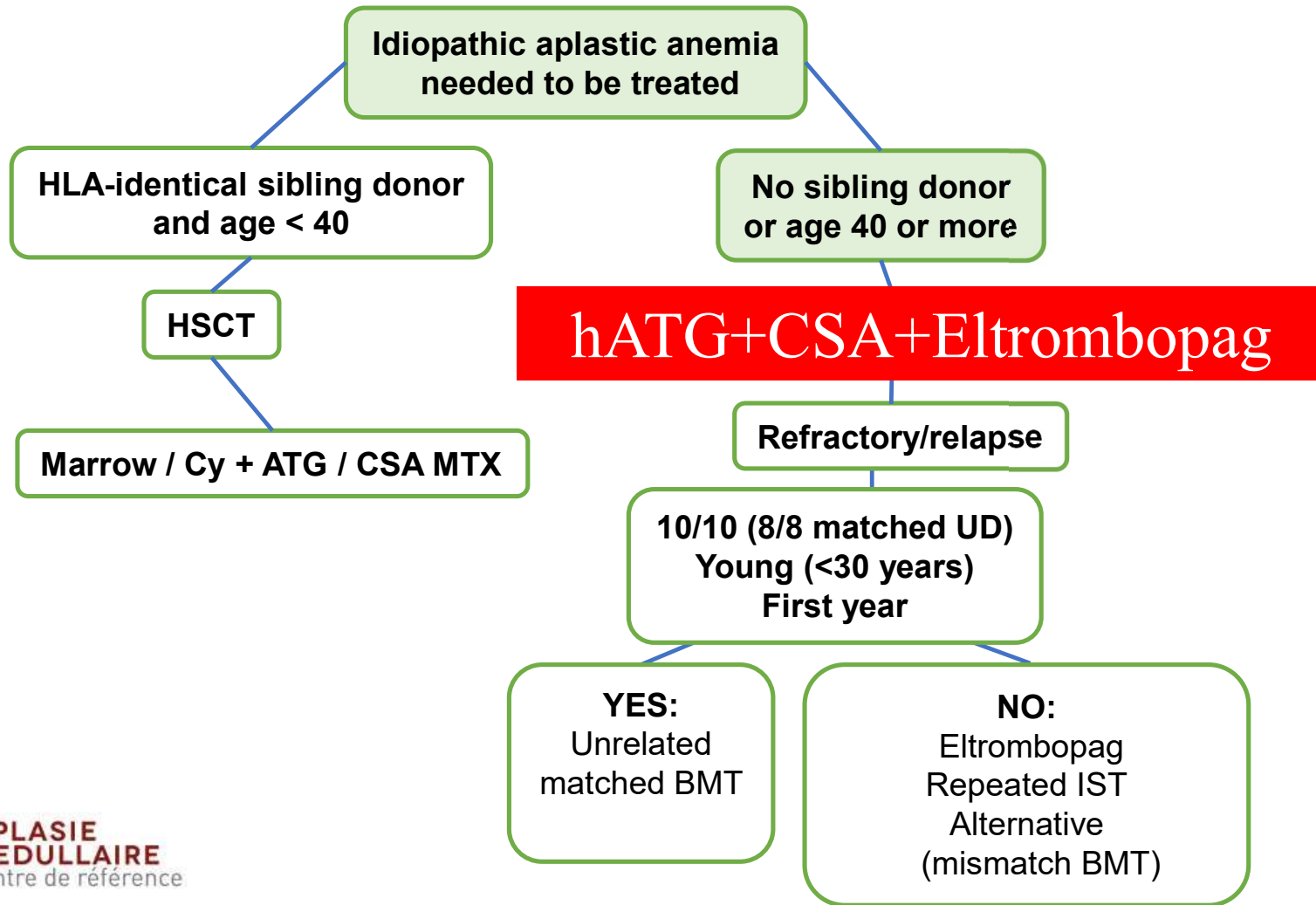


# Overall Survival

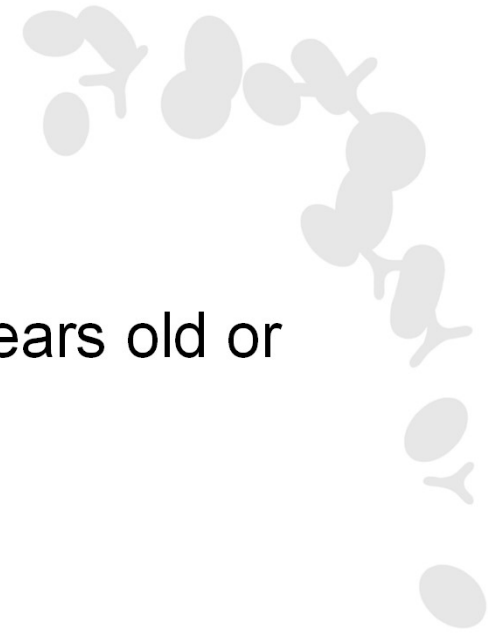
Median Follow-up: 18 months



# Treatment (guidelines)



## Conclusion – French guidelines



### • **First line treatment:**

- MRD = choice treatment 1st line for patients of 40 years old or less
- MUD 1st line is still experimental (only pediatric)
- hATG+CSA+Eltrombopag for the others

### • **Refractory patients:**

- MUD for patients with refractory AA of 30 years old or less is standard of care
- Alternative BMT mainly for young patients (20 year or less)
- Eltrombopag for the others (if no already used first line)



## Hur är det med andra TPO-receptoragonister?

---

- Mer begränsade data
- Romiplostim –fas II studie. Trelinjära svar hos 39% av 31 refraktära patienter (Jang et al; Brit. J. Haematol 2021)
- Avatrombopag – 56% ORR i fas 2 studie (25 pat som var refraktära/relapsade/intoleranta) (Wan et al, Ann Med 2023)



**Karolinska  
Institutet**



---

Do you know the difference between education and experience?

Education is what you get when you read the fine print; experience is what you get when you don't

Pete Seeger



Karolinska  
Institutet



# Tack för uppmärksamheten!

---



Tack till Regis Peffault de Latour  
och Antonio Risitano för att de  
delade med sig av sina bilder!