

Fostamatinib

en trombocitopenia inmunitaria crónica

▼TAVLESSE® (*Instituto Grifols*)

Carlos Fernández Moriano

Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org

Resumen

Fostamatinib es un profármaco que ejerce su actividad a través de su metabolito principal en el que se convierte con rapidez a través de la fosfatasa alcalina intestinal: R406 actúa como un inhibidor potente y selectivo de la tirosina cinasa esplénica (SYK) e inhibe la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de Fc, importantes en el inicio y propagación de respuestas autoinmunes celulares inducidas por anticuerpos. Así, el fármaco reduce el aclaramiento –vía fagocitosis– de las plaquetas circulantes mediado por los macrófagos en bazo e hígado. El medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

Su autorización se ha sustentado en los resultados clínicos de dos ensayos pivotales (FIT-1 y FIT-2), aleatorizados, doble ciegos y controlados por placebo (N= 150), que incluyeron una amplia mayoría de pacientes con TIPC crónica, y con respuesta insuficiente a al menos una línea de tratamiento previo con corticoides, inmunoglobulinas, esplenectomía (un tercio) y/o un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO). En el conjunto de la población, un tratamiento diario durante 24 semanas aportó una tasa de respuesta plaquetaria estable (recuento de $\geq 50.000/\mu\text{l}$) significativamente más alta que con placebo: 16,8% (17/101) con fostamatinib frente al 2,1% (1/49) en el grupo placebo. Las variables secundarias relativas a los niveles sanguíneos de plaquetas a las semanas 12 y 24, comparativamente con el momento basal, respaldaron los objetivos primarios de eficacia. Además, la eficacia del fármaco fue consistente y de similar magnitud con independencia del número de líneas de tratamiento previo que hubieran recibido los pacientes (entre quienes habían fracasado a ≥ 3 terapias, se observó una respuesta plaquetaria estable en el 14% de los pacientes tratados con fostamatinib frente al 0% con placebo) y tras el cambio de tratamien-

Fernández Moriano C. Fostamatinib (Tavlesse®) en trombocitopenia inmunitaria crónica. *Panorama Actual Med.* 2021; 45(447): 1060-1068

to en pacientes con placebo inicialmente (en el estudio de extensión FIT-3). La respuesta plaquetaria tuvo una duración de > 1 año en dos tercios de los pacientes respondedores.

El perfil toxicológico para su uso en TIPC es importante, pero se considera clínicamente manejable con ajustes posológicos o farmacoterapia. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso del fármaco fueron trastornos gastrointestinales (sobre todo, diarrea y náuseas), hipertensión, mareo y aumento de niveles de enzimas hepáticas; pero la mayoría fueron leves o moderadas en severidad y se resolvieron espontáneamente o con tratamiento. Las reacciones adversas graves fueron muy poco frecuentes ($\leq 1\%$), y el uso del fármaco no se ha asociado con ninguna muerte ni con un riesgo específico de hemorragias.

En resumen, fostamatinib aporta cierto grado de innovación terapéutica: aunque su mecanismo de acción –inhibición de tirosina cinasa– es ampliamente conocido para muchos principios activos, inaugura una vía terapéutica en la indicación, con una novedosa diana terapéutica (la tirosina cinasa esplénica). Ha mostrado superioridad significativa frente a placebo en términos de respuesta plaquetaria, de especial interés en pacientes con TIPC refractaria que han agotado varias opciones terapéuticas, incluyendo esplenectomía, rituximab o agentes trombopoyéticos. Si bien en estos pacientes un efecto de magnitud incluso modesta se puede considerar importante, se aprecian importantes limitaciones para concluir sobre la relevancia clínica de los hallazgos. En este sentido, la ausencia de comparación con otros fármacos dificulta en gran medida el posicionamiento de fostamatinib: parece que puede tener un papel en el tratamiento de pacientes adultos a partir de una segunda línea de tratamiento inefectiva. Se debe esperar a tener seguimientos más prolongados de su uso para caracterizar el perfil beneficio-riesgo a largo plazo, como ya se conoce para los agonistas de receptores de TPO.

Aspectos fisiopatológicos

En líneas generales, la **trombocitopenia** se define como una **reducción en el número de trombocitos o plaquetas circulantes en la sangre**, las cuales que juegan un papel crítico en la hemostasia, como se indica en el artículo anterior.

El principal factor específico implicado en la **trombopoyesis** –producción de plaquetas– es la trombopoyetina (TPO), que ejerce su influencia en el proceso global de la hematopoyesis manteniendo la proliferación y supervivencia de los progenitores de los megacariocitos en la médula ósea e induce la diferenciación de las células progenitoras hacia megacariocitos capaces de producir plaquetas. Los niveles de TPO en circulación se relacionan inversamente con el número de plaquetas en la sangre y de megacariocitos en la médula ósea. Al menos la mitad de la producción de TPO acontece en el hígado, pero el riñón y el músculo esquelético también pueden producir una parte de los niveles de hormona circulantes. La producción hepática de TPO puede ser potenciada por la IL-6, elevada en estados inflamatorios. En casos de trombocitopenia severa, las células del estroma medular incrementan la producción de TPO. Por otro lado, las plaquetas y los megacariocitos tienen receptores que son capaces de absorber la TPO de la circulación (Cuéllar, 2011).

Los niveles normales de plaquetas en sangre suelen estar entre 150.000 y 450.000 plaquetas/microlitro (μl), y generalmente se habla de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas en sangre es inferior a 150.000/ μl . La trombocitopenia puede tener distintos orígenes. Es, por ejemplo, una complicación frecuente en las personas con cirrosis (independientemente de la etiología de esta), pudiendo aparecer

hasta en casi el 80% de los pacientes y empeorar con la progresión de la insuficiencia hepática.

El bajo recuento plaquetario ($< 100.000/\mu\text{l}$) y el riesgo de hemorragias también acontece, con independencia de la funcionalidad hepática, en pacientes que padecen **trombocitopenia inmunitaria primaria crónica** (TIPC), antes conocida como púrpura trombocitopénica idiopática, pero drásticamente diferente de la **púrpura trombocitopénica trombótica** (definida en el artículo anterior) en cuanto a su fisiopatología y manifestaciones.

La TIPC se caracteriza esencialmente por una destrucción incrementada de plaquetas, pero la evidencia científica también apunta a una producción subóptima de plaquetas por una supresión en la función de los megacariocitos. Se manifiesta bajo 3 formas clínicas según su duración: a) de nuevo diagnóstico; b) alteración aguda de carácter transitorio pero persistente, de 3-12 meses de duración, que afecta fundamentalmente a niños que han sufrido recientemente una infección viral (con frecuencia varicela y, menos comúnmente, rubeola, citomegalovirus, hepatitis viral y mononucleosis), quienes suelen recuperarse espontáneamente en los primeros 6 meses (dos tercios de los casos); o b) una forma crónica, de inicio silente o insidioso, que afecta principalmente a adultos de 20 a 50 años, a mujeres jóvenes¹ (ratio 3:1 frente a hombres; el 70% de las mujeres afectadas tiene < 40 años), y se asocia con otras comorbilidades, tales como lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune o alteraciones linfoproliferativas (por ejemplo, linfomas o leucemia linfocítica crónica), no estando típicamente relacionada con infecciones virales.

La patogénesis de las dos formas principales también se ha descrito como diferente: la forma aguda es debida a la formación de complejos inmunes, mientras que la forma crónica se asocia a la presencia de auto-anticuerpos IgG anti-plaquetas específicos, en su mayoría dirigidos frente a epítopos de la glucoproteína IIb/IIIa, que afectan a los megacariocitos y son los responsables de la menor producción de plaquetas y de la destrucción de las mismas; tras la unión de estos anticuerpos a las plaquetas, se produce el aclaramiento plaquetario por fagocitosis, fundamentalmente en bazo, pero también en hígado, mediado por monocitos y/o macrófagos tisulares a través de los receptores de Fc.

Sin una causa o factor desencadenante claramente identificado, la incidencia global de TIPC entre los adultos es de 1,6-3,0 casos por 100.000 personas-año, y la prevalencia se sitúa en torno a 25 casos por 100.000 habitantes. En la UE, se habla de cifras de incidencia entre 1,6 y 4,4 casos anuales por 100.000 (de entre 1,9 y 6,4/100.000 en niños), creciente conforme aumenta la edad de las personas, y una prevalencia de 9,5 casos/100.000. Sin embargo, se cree que la trombocitopenia inmune secundaria constituiría hasta el 20% de los diagnósticos de TIPC. Se considera que la trombocitopenia inmunitaria primaria es crónica cuando tiene una duración igual o superior a 12 meses, y se estima que en torno a 50.000 adultos padecen la enfermedad en la UE.

Desde un punto de vista clínico, la enfermedad tiene una presentación ampliamente variable, con muchos de los pacientes sin síntomas o hematomas mínimos. Las principales anomalías observadas en otros pacientes con TIPC son la existencia de anemia hemolítica

¹ Aproximadamente, el 5% de los casos de trombocitopenia observados durante el embarazo son cuadros de TIPC, que requieren un especial control a lo largo del embarazo y tras su finalización. Hay solo un leve riesgo de que el recién nacido pueda padecer trombocitopenia, especialmente cuando la madre padece una trombocitopenia severa. Por el momento, no se dispone de ninguna prueba diagnóstica confirmatoria que permita distinguir una TIPC de otras formas de trombocitopenia gestacional, si bien la existencia de bajos niveles plaquetarios (< 50.000/ μl) a la semana 28 de embarazo es un elemento altamente sugerente de su presencia.

microangiopática –caracterizada por la fragmentación de los eritrocitos– y de trombocitopenia, pero también puede apreciarse una insuficiencia relativa de la médula ósea, posiblemente asociada al efecto de los anticuerpos sobre los megacariocitos. En los casos sintomáticos, las manifestaciones más comunes son la aparición y el mantenimiento de **hemorragias** en las mucosas y en la piel (en correlación solo parcial con el grado de trombocitopenia, sobre todo cuando hay < 50.000 plaquetas/ μ l), dando lugar a moretones y petequias, hematomas que proporcionan una tonalidad rojiza a la piel, de donde deriva el término “púrpura”.

Como consecuencia de las hemorragias mucosales, son comunes la epistaxis, las hemorragias en la mucosa bucal y las menorrhagias durante la menstruación. En cambio, son infrecuentes las hemorragias graves (< 10% de los pacientes, ocurren si el nivel de plaquetas es < 20-30.000/ μ l), tanto en la forma aguda como en la crónica, aunque la principal complicación –muy rara– de la TIPC es la hemorragia intracraneal. Se ha reportado una tasa de hemorragias fatales en adultos de solo 0,02-0,04 casos por paciente-año y la mortalidad prevista a 5 años ronda el 2,2% en pacientes menores de 40 años, pero crece hasta el 48% en mayores de 60 años. Más allá de los signos asociados a las hemorragias, no hay síntomas específicos del cuadro (ni fiebre, ni esplenomegalia o hepatomegalia) y, de hecho, el diagnóstico suele hacerse por exclusión, cuando no se aprecian otras causas de trombocitopenia a partir de la historia clínica, del examen físico, del recuento sanguíneo completo y del estudio del frotis de sangre periférica (los índices de eritrocitos y de leucocitos son normales).

El **tratamiento** más común de la TIPC, dirigido a alcanzar un recuento plaquetario que prevenga hemorragias graves más que a normalizar los niveles de plaquetas, se basa en procedi-

mientos que reduzcan su destrucción y normalmente se limita a pacientes que tienen presencia de hemorragias, traumatismos, cirugía o factores de alto riesgo, como los anticoagulados. Aunque debe decidirse de forma individualizada, con tal objetivo se utilizan fundamentalmente **corticosteroides** –prednisona o prednisolona, mayoritariamente– o **inmunoglobulinas** por vía intravenosa, como la gammaglobulina o la inmunoglobulina anti-D. Solo uno de cada cinco pacientes (20%) experimenta una respuesta completa a estos tratamientos, mientras que un 30-50% adicional se beneficia de una respuesta parcial, manteniendo unos niveles moderados de trombocitopenia sin necesidad de más tratamiento o solo con mínimas dosis de corticoides. El 30-50% restante de los pacientes, incluyendo algunos de los que respondieron inicialmente de forma parcial al tratamiento farmacológico, acabarán requiriendo una **esplenectomía**², la cual tiene una tasa de respuesta inicial del 90%, aunque un tercio de los pacientes acaba experimentando recaídas a largo plazo (es decir, no superan niveles de 30.000 plaquetas/ μ l). Para quienes no respondan a la esplenectomía o al aumento de dosis de corticoides o inmunoglobulinas en una primera fase de tratamiento, las opciones terapéuticas son escasas y la enfermedad fluctúa a lo largo de los años, requiriendo una monitorización permanente, ya que existe un cierto riesgo de hemorragia cerebral (constituye, de hecho, la principal causa de muerte de estos pacientes).

Dado que la transfusión de plaquetas es ineficaz (a diferencia de los casos de trombocitopenia por hepatopatía), pues las plaquetas transfundidas no sobreviven más que las producidas por el propio organismo, se suele recurrir en segunda línea a agentes citotóxicos o inmunosupresores, incluyendo: cíclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo, derivados de alcaloides de vinca –vincristina–,

danazol e incluso a la administración única off label del anticuerpo monoclonal anti-CD20 **rituximab** (Cuéllar, 2011; EMA, 2020).

Hace aproximadamente una década se comercializó por primera vez en España **romiprostim**, una proteína recombinante de fusión Fc-peptido que actúa sobre el receptor fisiológico de trombopoyetina, activándolo y mimetizando, por tanto, las acciones fisiológicas de la TPO; como medicamento huérfano fue aprobado para el tratamiento de la púrpura trombocitopénica inmune crónica en adultos esplenectomizados que sean refractarios a otros tratamientos. Requiere una inyección subcutánea semanal.

También se comercializó **eltrombopag**, una molécula pequeña no peptídica que también estimula la producción de plaquetas al activar los receptores de TPO presentes en la superficie de los megacariocitos; el medicamento fue autorizado para el tratamiento de la TIPC en pacientes adultos esplenectomizados y refractarios a otros tratamientos (corticosteroides, inmunoglobulinas, etc.), pudiendo también considerarse su uso en 2^a línea de tratamiento en adultos no esplenectomizados en los que la cirugía está contraindicada. Los riesgos potenciales asociados con el uso de eltrombopag son la fibrosis de la médula ósea, la trombosis o las toxicidades oculares o hepáticas.

Más recientemente (en 2021), se ha comercializado en esta indicación por primera vez en España **avatrombopag**, otra molécula pequeña activa por vía oral que actúa como agonista del receptor de la TPO expresado en megacariocitos humanos y en las células progenitoras de la médula ósea, de modo que estimula la proliferación y diferenciación de los mismos y, en consecuencia, provocan un aumento de la producción de plaquetas a través de la trombopoiesis. No compite con la TPO por su unión al receptor, sino

2 La esplenectomía es el único tratamiento que ha demostrado una eficacia a largo plazo en una alta proporción de pacientes (remisión sostenida de la enfermedad tras 1 año en aproximadamente el 60%), pero se trata de un procedimiento invasivo, irreversible y asociado a complicaciones posoperatorias, por lo que suele retrasarse y se prefieren abordajes alternativos.

que se unen al dominio transmembrana del mismo, y suma su efecto al de esta hormona en la producción de plaquetas a través de una señalización bioquímica similar a la usada por la TPO endógena. Ha recibido aprobación para tratar la TIPC en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). Se incorpora al arsenal terapéutico como una opción alternativa a romipristin o eltrombopag en segunda línea, en pacientes que no responden al tratamiento preferente con cor-

ticosteroides o inmunoglobulinas, e incluso esplenectomía.

La última guía de la Sociedad Americana de Hematología recomendaba para el tratamiento de la TIPC lo siguiente (Neunert et al., 2021):

- Esplenectomía para pacientes que hayan fracasado a la corticoterapia.
- Agonistas de los receptores de TPO para pacientes con riesgo de hemorragias que recaen tras esplenectomía, o en quienes ésta

se contraindica y, además, han fracasado a una línea de terapia previa. Estos fármacos pueden considerarse también en pacientes de riesgo que han fracasado a al menos una línea de tratamiento (corticoides o inmunoglobulinas intravenosas) sin haberse sometido a esplenectomía.

- Rituximab puede ser considerado en pacientes con riesgo de hemorragias que han fracasado a una primera línea a base de corticoides, inmunoglobulinas o esplenectomía.

Acción y mecanismo

Fostamatinib es un profármaco que ejerce su actividad a través de su metabolito principal, R406, en el que se convierte con rapidez, presumiblemente a través de enzimas intestinales (fosfatasa alcalina). R406 actúa como un inhibidor potente y relativamente selectivo de la tirosina cinasa esplénica (SYK) e inhibe la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de Fc, reduciendo la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

La señalización del receptor Fcγ (FcγR) en monocitos y macrófagos juega un papel importante en el inicio y propagación de respuestas autoinmunes celulares inducidas por anticuerpos. Dicho receptor se asocia con una subunidad de señalización cuya fosforilación posactivación da como resultado el reclutamiento y la activación de la tirosina cinasa del bazo (SYK)³, que es un componente importante del sistema de señalización de los receptores Fc activados, como también lo es el

receptor de células B (BCR). La agregación de los receptores Fc, inducida por complejos anticuerpo-antígeno, puede desencadenar una multitud de funciones celulares según el tipo celular (desgranulación, metabolismo del ácido araquidónico, citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, fagocitosis, secreción de citocinas, etc.), dando lugar a daño tisular y a la propagación de respuestas inflamatorias. Se ha implicado también este mecanismo en la destrucción inmunitaria de plaquetas: se cree que en la TIPC existe un aclaramiento acelerado –vía fagocitosis– de las plaquetas circulantes recubiertas por IgG mediado por los macrófagos en bazo e hígado. Se comprende, entonces, que la inhibición por fostamatinib de la señalización por SYK puede prevenir la destrucción plaquetaria debida a la absorción por macrófagos que media el receptor Fc.

Todos los ensayos preclínicos *in vitro* se desarrollaron con R406, y no con fostamatinib, por el hecho de que éste se convierte rápidamente *in vivo* en su componente activo. En estudios bioquímicos se ha probado que la inhibición por R406 de la actividad enzimática de la SYK humana es potente,

con una IC₅₀ de 25 nM, junto con un bloqueo de la activación por el receptor de Fcε en mastocitos humanos en cultivo que es dosis-dependiente (con una EC₅₀ aproximada de 43 nM). La inhibición de la enzima es de carácter competitivo, ya que R406 se une al sitio de unión del enzima y desplaza al ATP, mostrando una inhibición *in vitro* 5-100 veces más potente que frente a otras muchas cinasas evaluadas. Las acciones farmacológicas comentadas se pusieron de manifiesto en un modelo murino de TIPC, en que el tratamiento oral con fostamatinib protegió significativamente a los animales de la inducción de aclaramiento plaquetario por una inyección de anticuerpos anti-glicoproteína IIb.

Además, se ha postulado que el fármaco y su metabolito ejercen un efecto antiinflamatorio que previene la trombosis y las hemorragias asociadas a la inflamación, posiblemente mediante la reducción del efecto proinflamatorio local de los inmunocomplejos y la reducción dosis-dependiente de la permeabilidad vascular; así, por ejemplo, redujo los síntomas clínicos de la artritis reumatoide en ratas (EMA, 2019).

³ La enzima SYK está presente en una amplia variedad de células, desde células hematopoyéticas (como mastocitos, basófilos, células B y T, neutrófilos, células dendríticas, macrófagos, eritrocitos y plaquetas) a células no hematopoyéticas (como osteoclastos, células epiteliales, fibroblastos, hepatocitos y células vasculares endoteliales).

Aspectos moleculares

El nombre químico de fostamatinib es 6-({5-fluoro-2-[{(3,4,5-il)amino}-2,2-dimetil-3-oxo-2,3-dihidro-4H-trimetoxifenil]amino}pirimidin-4-pirido[3,2-b]-1,4-oxazin-4-il] metil fosfato, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{23}H_{24}FN_6Na_2O_9P \cdot 6H_2O$ y un peso molecular relativo de 732,52 g/mol en su forma disodio hexahidrato (y 580,46 g/mol en su forma de ácido libre). Se presenta como un polvo de color blanco a blanquecino no higroscópico, prácticamente insoluble o muy poco soluble en tampones acuosos ácidos, ligeramente soluble en etanol, escasamente soluble en tampones acuosos neutros-alcalinos y soluble en metanol. Tiene un coeficiente de partición de -0,6, y se han determinado 3 valores de pK_a : $pK_a_1=1,7$, $pK_a_2=4,2$, y $pK_a_3=6,5$. Solo se ha descrito y aislado una forma cristalina del fármaco (forma A), que es aquiral por no presentar centros estereogénicos.

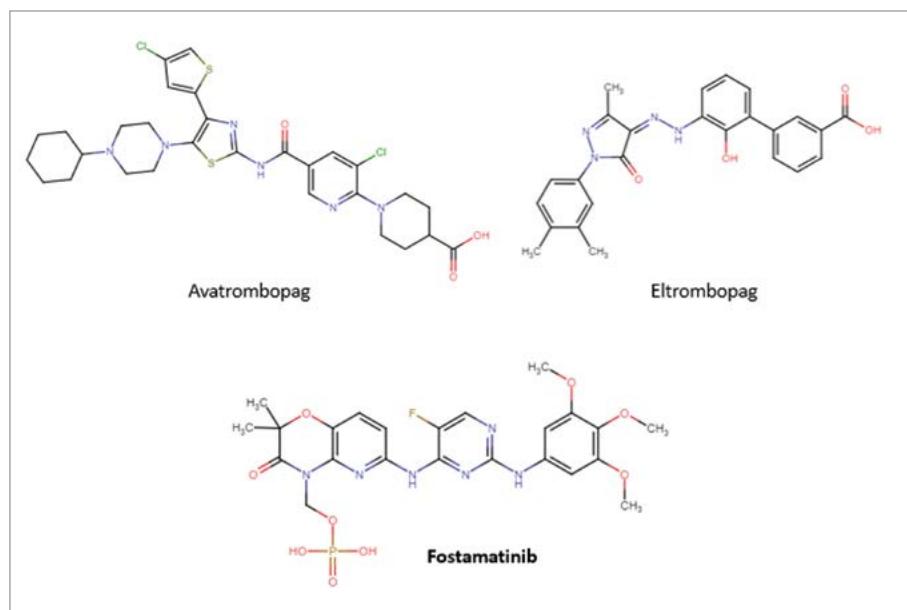
Se trata del primer fármaco que actúa sobre la vía de señalización de la tirosina cinasa del bazo (SYK) y, como primer representante del grupo, guarda escasa relación estructural con otros fármacos usados en trombocitopenia inmune crónica, como es

el caso de los agonistas de receptores de trombopoyetina (eltrombopag o avatrombopag) (**Figura 1**).

Fostamatinib es el primer inhibidor de tirosina cinasas que se autoriza en el tratamiento de TIPC. Se pueden vislumbrar ciertas características estructurales con otros miembros de la amplia serie de inhibidores de proteína cinasas, los cuales son el resultado de

la optimización funcional mediante modelización molecular a partir de una serie de 2-fenilaminopirimidinas, de donde surgió el imatinib, cabeza de serie del grupo. Todos ellos guardan –en mayor o menor grado– una familiaridad química con la molécula de ATP (o, en su caso, con la de GTP, como sucede en las cinasas MAPK), con la que compiten para provocar el bloqueo de la cinasa correspondiente.

Figura 1. Estructura química de fostamatinib. Respecto a los agonistas de receptores de trombopoyetina, la mayor similitud estructural se refiere quizás a la presencia heterociclos nitrogenados.



Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas del uso de fostamatinib por vía oral en pacientes adultos pretratados con trombocitopenia inmune se ha contrastado adecuadamente mediante dos estudios pivotales aleatorizados de fase 3 –FIT-1 (N= 76) y FIT-2 (N= 74)–, multicéntricos y multinacionales (87 centros de 16 países), con idéntico diseño doble ciego, de grupos paralelos y controlado por placebo.

En conjunto, los estudios asignaron al azar (2:1) a 150 pacientes con trombo-

citopenia inmune crónica (> 12 meses desde el diagnóstico) o persistente (3-12 meses) que habían tenido respuesta insuficiente al tratamiento –corticoïdes, inmunoglobulinas, esplenectomía y/o un agonista del receptor de TPO– a recibir fostamatinib a la dosis inicial de 100 mg/2 veces al día (N= 101) o un placebo equivalente (N= 49) durante 24 semanas. Los pacientes fueron estratificados según antecedentes de esplenectomía y la severidad de la trombocitopenia. El tratamiento con fostamatinib podía aumentarse

progresivamente hasta 150 mg/12 h en la semana 4 o posteriormente (lo que ocurrió en el 86% de los pacientes), según recuento plaquetario y tolerabilidad, y, además, se permitió el tratamiento concomitante estable para la TIPC (en casi la mitad de la población) e incluso tratamiento de rescate.

Entre las características basales de los pacientes se puede destacar que tenían una mediana de edad de 54 años (rango 20-88, 27% con ≥ 65 años), un 61% eran mujeres y un 93% de raza

blanca, la mediana del recuento de plaquetas era de 16.000/ μ l (45% con < 15.000/ μ l), y habían tenido una mediana de 3 tratamientos previos (intervalo 1-14), más frecuentemente corticosteroides (94%), inmunoglobulinas (53%) y agonistas del receptor de la trombopoyetina (48%). Para la práctica totalidad de los pacientes la enfermedad se consideró crónica (93%), con una mediana del tiempo desde el diagnóstico de 8,5 años; en torno a 1 de cada 3 pacientes se había sometido a una esplenectomía. La variable principal de eficacia en ambos estudios fue la respuesta plaquetaria estable (recuento de \geq 50.000 plaquetas/ μ l) en \geq 4 de las 6 visitas bisemanales entre las semanas 14 y 24, sin necesidad de terapia de rescate. Los principales resultados de eficacia divulgados, relativos a la población por intención de tratar, se recogen en la **Tabla 1**.

De forma reseñable, se observó una respuesta terapéutica en el plazo de las 6 primeras semanas en la mayoría de los pacientes respondedores al fármaco (11 de 17 pacientes con respuesta), que fue del 100% si se consideraba el plazo de 12 semanas en aquellos con respuesta estable. En ese subgrupo, la mediana del recuento de plaquetas aumentó a 95.000/ μ l, con un máximo de 150.000/ μ l. Requirieron medicación

de rescate el 30% de los pacientes tratados con fostamatinib, frente al 45% de quienes recibieron placebo. Es preciso subrayar que, entre quienes habían recibido 3 o más terapias previas (población refractaria), la proporción de respondedores fue similar a la población general, con una respuesta plaquetaria estable que se verificó en el 14% (10/72) de los tratados con fostamatinib, frente al 0% con placebo ($p=0,0287$); el 60% de los pacientes en el brazo de fostamatinib fueron candidatos al estudio de extensión a la semana 12 (vs. 88% con placebo) y el 22% completaron los estudios (vs. 3% con placebo).

De igual modo, para todos los parámetros relativos al recuento de plaquetas, los resultados del tratamiento con fostamatinib fueron consistente en la población conjunta de los dos estudios pivotaless y en el subgrupo de población refractaria. Así, a la semana 12, el 22,8% de los pacientes del primer grupo y el 19,4% de los pacientes refractarios alcanzaron respuestas plaquetarias (recuento de \geq 50.000/ μ l), con una variación mediana en el recuento de +4.000 plaquetas/ μ l en la población conjunta y de +3.000/ μ l en la población refractaria; al finalizar los estudios, la mediana del recuento de plaquetas había crecido en +22.000 y +16.750 plaquetas/ μ l, respectivamente.

Finalmente, nos debemos referir al ensayo FIT-3, un estudio de extensión en el que se permitió participar a todos los pacientes de los dos ensayos pivotaless que completaron las 24 semanas de tratamiento o no habían respondido al tratamiento tras 12 semanas, de modo que incluyó un total de 123 pacientes (79 aleatorizados previamente a fostamatinib y 44 a placebo). La dosis inicial del fármaco se basó en el último recuento de plaquetas previamente al inicio. Los resultados revelan que, entre los 44 pacientes que habían recibido placebo anteriormente, la tasa de respuesta plaquetaria estable con fostamatinib fue del 22,7% (10/44); dado que uno de ellos había sido clasificado como respondedor a placebo en uno de los ensayos pivotaless, la diferencia en la respuesta entre fostamatinib y placebo se estimó en el 20,5% ($IC_{95\%}$ 8,5-32,4), muy similar a lo mostrado en la Tabla 1. Entre los 27 pacientes que lograron respuesta estable en los ensayos FIT-1, FIT-2 y FIT-3, hasta 18 mantuvieron el recuento de plaquetas superior a 50.000/ μ l durante 12 meses o más.

Con respecto a la **seguridad** clínica, en los ensayos controlados con pacientes con TIPC, los eventos adversos notificados con mayor frecuencia fueron: diarrea (31% con fostamatinib vs. 15% con placebo), hipertensión (28%

Tabla 1. Principales resultados de eficacia obtenidos en los estudios pivotaless con fostamatinib (Bussel *et al.*, 2019; AEMPS, 2020).

Estudio	FIT-1		FIT-2		Estudios agrupados	
Brazo de tratamiento	Fostamatinib (N= 51)	Placebo (N= 25)	Fostamatinib (N= 50)	Placebo (N= 24)	Fostamatinib (N= 101)	Placebo (N= 49)
VARIABLE PRIMARIA						
Proporción de pacientes con respuesta plaquetaria estable ($IC_{95\%}$: N)	15,7% (5,7-25,7; 8)	0% (0)	18,0% (7,4-28,7; 9)	4,2% (0-12,2; 1)	16,8% (9,5-24,1; 17)	2,1% (0-6,0; 1)
Valor de p	0,0471*		0,1519 (NS)		0,0071*	
VARIABLES SECUNDARIAS						
Nº de pacientes candidatos al estudio de extensión en la semana 12 [#] (%)	28 (55%)	22 (88%)	33 (66%)	19 (79%)	61 (60%)	41 (84%)
Nº de pacientes que completaron el estudio – 24 semanas (%)	12 (24%)	1 (4%)	13 (26%)	2 (8%)	25 (25%)	3 (6%)

NS: no significativo.

[#] Los pacientes que no habían respondido al tratamiento después de 12 semanas eran candidatos para participar en el estudio de extensión abierto FIT-3.

* Diferencia estadísticamente significativa entre fostamatinib y placebo respecto a la respuesta plaquetaria estable (se definió como un recuento de plaquetas de \geq 50.000/ μ l en al menos 4 de las 6 visitas entre las semanas 14 y 24).

vs. 13%), náuseas (19% vs. 8%), mareo (11% vs. 8%), y elevaciones de las transaminasas hepáticas (11% vs. 0%). La mayoría de dichos eventos fueron leves o moderados en severidad y se resolvieron espontáneamente o con tratamiento farmacológico (antihipertensivo o anti-motilidad gastrointestinal). Las reacciones adversas graves fueron muy poco frecuentes ($\leq 1\%$ de los pacientes tratados con fostamatinib); entre ellas se observaron las siguientes: neutropenia febril, diarrea, neumonía y crisis hipertensiva. Las

escasas muertes notificadas durante los estudios se han considerado como probablemente no relacionadas con el tratamiento (EMA, 2019; AEMPS, 2020).

En particular, la incidencia de hemorragias fue del 29% y 37% en los pacientes de los grupos de fostamatinib y placebo, respectivamente. Así, con fostamatinib se observó una tendencia a la reducción de los eventos adversos hemorrágicos, si bien la tasa de eventos moderados o intensos considerados en relación con el tratamiento fue casi 2 veces superior

con el uso de fostamatinib (16,3% vs. 9,9% con placebo), notificándose como graves en el 10% de los pacientes que recibieron el fármaco (vs. 5% con placebo). Por último, dado el efecto del fármaco sobre la vía del VEGF –factor de crecimiento vascular endotelial– detectado en estudios *in vivo*, permanecen incertidumbres sobre un posible riesgo de afectación del sistema esquelético (desarrollo, recuperación de fracturas u osteoporosis) que contraindican su uso en mujeres gestantes o lactantes o en población pediátrica.

Aspectos innovadores

Fostamatinib es un profármaco que ejerce su actividad a través de su metabolito principal, R406, en el que se convierte con rapidez a través de la fosfatasa alcalina intestinal. R406 actúa como un inhibidor potente y selectivo de la tirosina cinasa esplénica (SYK) e inhibe la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de Fc. Ambos receptores juegan un papel importante en el inicio y propagación de respuestas autoinmunes celulares inducidas por anticuerpos, y se ha postulado que la inhibición de sus acciones por el fármaco reduce el aclaramiento –vía fagocitosis– de las plaquetas circulantes mediado por los macrófagos en bazo e hígado. En base a ello, el medicamento ha sido autorizado para el tratamiento por vía oral de la trombocitopenia inmunitaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

La autorización de fostamatinib en su indicación se ha sustentado fundamentalmente en los resultados clínicos de dos ensayos pivotales (FIT-1 y FIT-2), multicéntricos y multinacionales, doblemente ciegos, de grupos paralelos y controlados por placebo (N= 150), que incluyeron una amplia mayoría de pacientes con TIPC crónica, y con respuesta insuficiente a al menos una línea de tratamiento previo con corticoides, inmunoglo-

bulinas, esplenectomía (un tercio) y/o un agonista del receptor de trombopoyetina (TPO); casi la mitad de ellos recibió, además, tratamiento concomitante estable para la TIPC e incluso tratamiento de rescate.

Los datos en la población por intención de tratar se consideraron agrupados para los dos estudios pivotales. Con un tratamiento diario –dosis ajustables de fostamatinib– durante un total de 24 semanas, los resultados revelan una tasa de respuesta plaquetaria estable (recuento de $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en ≥ 4 de las 6 visitas entre las semanas 14 y 24) significativamente más alta con el uso del fármaco: el 16,8% (17/101) de los pacientes tratados con fostamatinib frente a solo el 2,1% (1/49) en el grupo placebo ($p= 0,0071$). La respuesta global (≥ 1 recuento de $\geq 50.000/\mu\text{l}$ en las primeras 12 semanas) también se verificó en una proporción de pacientes mayor entre los que recibieron el fármaco (43% vs. 14% con placebo; $p= 0,0006$), detectándose una mediana del tiempo hasta la respuesta al fármaco de 15 días. Se acepta que las variables secundarias relativas a los niveles sanguíneos de plaquetas a las semanas 12 y 24, comparativamente con el momento basal, respaldaron los objetivos primarios de eficacia.

Cabe destacar que la eficacia del fármaco fue consistente con indepen-

dencia del número de líneas de tratamiento previo que hubieran recibido los pacientes: entre quienes habían fracasado a 3 o más terapias, se observó una respuesta plaquetaria estable en el 14% de los pacientes tratados con fostamatinib frente al 0% con placebo. Una magnitud similar del efecto se comprobó en el estudio de extensión FIT-3, donde el cambio de tratamiento a los pacientes sin respuesta a la semana 12 en los estudios pivotales aportó una diferencia de +20,5% de respuesta estable en quienes habían sido tratados inicialmente con placebo. En el conjunto de los estudios, se observó que la respuesta plaquetaria tenía una duración de > 1 año en dos tercios de los pacientes respondedores.

En términos de seguridad, el perfil toxicológico de fostamatinib para su uso en TIPC es importante, en línea con el ya conocido en los estudios de artritis reumatoide, pero se considera clínicamente manejable con ajustes posológicos o farmacoterapia. Las reacciones adversas más frecuentemente notificadas en relación con el uso del fármaco fueron: diarrea (31% vs. 15% con placebo), hipertensión (28% vs. 13%), náuseas (19% vs. 8%), mareo e incremento de los niveles sanguíneos de transaminasas. La mayoría de ellas fueron leves o moderadas en severidad y se resolvieron espontáneamente o con tratamiento. Las reacciones adver-

sas graves fueron muy poco frecuentes con fostamatinib ($\leq 1\%$), destacando la neutropenia febril, diarrea, neumonía y crisis hipertensiva. No se ha asociado su uso con ninguna muerte ni con un riesgo específico de hemorragias.

Entre las limitaciones de la evidencia, sobresale el uso de una variable surrogada en la evaluación de la eficacia, que no ha sido apoyada por variables relevantes desde el punto de vista clínico (como la prevención de hemorragias o la reducción de tratamientos concomitantes), lo cual limita las conclusiones sobre el beneficio con fostamatinib (EMA, 2019). El hecho de que la diferencia en la edad media de los pacientes en los dos estudios pivotales fuera de 7,5 años también puede poner en entredicho la comparabilidad o la consideración conjunta de sus datos clínicos. Tampoco debe subestimarse la amplitud de los intervalos de confianza (IC95%) en la proporción de pacientes con respuesta plaquetaria estable, que se aproximan a 0, y podrían sugerir una baja tasa de respuesta en la práctica

clínica. Además, la seguridad a largo plazo en una indicación que requerirá un tratamiento prolongado no ha sido bien caracterizada.

A modo de recordatorio, el tratamiento de primera línea de la TIPC incluye el uso de corticosteroides e inmunoglobulinas intravenosas, pero muchos pacientes no muestran remisión duradera o presentan una toxicidad inaceptable de la corticoterapia prolongada. Por ello, en segunda línea se consideran tratamientos de administración única (como rituximab o la esplenectomía) o de administración crónica (continuación con corticosteroides, agentes inmunosupresores o agonistas del receptor de TPO) que buscan una efectividad prolongada. Por tanto, se identifica una necesidad médica no cubierta en pacientes que se mantienen refractarios tras este tipo de terapias.

En ese contexto, fostamatinib aporta cierto grado de innovación terapéutica: aunque su mecanismo de acción –inhibidor de tirosina cinasa– es ampliamente conocido para otros

muchos principios activos, inaugura una vía terapéutica en la indicación, con una novedosa diana terapéutica (la tirosina cinasa esplénica). Ha demostrado superioridad significativa frente a placebo en términos de respuesta plaquetaria, de especial interés en pacientes con TIPC refractaria que han agotado varias opciones terapéuticas, incluyendo esplenectomizados o pretratados con rituximab o agentes trombopoyéticos. Si bien en estos pacientes un efecto de magnitud incluso modesta se puede considerar importante, se aprecian importantes limitaciones para concluir sobre la relevancia clínica de los hallazgos. En este sentido, la ausencia de comparación con otros fármacos dificulta en gran medida el posicionamiento de fostamatinib: parece que puede tener un papel en el tratamiento de pacientes adultos a partir de una segunda línea de tratamiento inefectiva. Se debe esperar a tener seguimientos más prolongados de su uso para caracterizar el perfil beneficio-riesgo a largo plazo, como ya se conoce para los agonistas de receptores de TPO.

Valoración

Fostamatinib

▼ Tavlesse® (*Instituto Grifols*)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BX09. Otros hemostáticos sistémicos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

Aporta algunas mejoras, pero no implica cambios sustanciales en la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Tavlesse® (fostamatinib). 2020. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191405001/FT_1191405001.pdf.

Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H et al.

Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. Am J Hematol. 2019; 94(5): 546-53. DOI: 10.1002/ajh.25444.

Cuéllar Rodríguez S. Eltrombopag (Revolade®): púrpura trombocitopenia inmune. Panorama Actual Med. 2011; 35(340): 46-52.

European Medicines Agency (EMA). Doptelet®. European Public Assessment Report (EPAR) - Variation. 2020. EMEA/H/C/004722/II/0004/G. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

European Medicines Agency (EMA). Tavlesse®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMEA/H/C/005012/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fernández Moriano C. Avatrombopag (Doptelet®) y lusutrombopag (Mulpleo®) en trombocitopenia. Panorama Actual Med. 2021; 45(446): 898-910.

Markham A. Fostamatinib: First Global Approval. Drugs. 2018; 78(9): 959-63. DOI: 10.1007/s40265-018-0927-1.

Neunert C, Lim W, Crowther M, Cohen A, Solberg L Jr, Crowther MA. The American Society of Hematology 2011 evidence-based practice guideline for immune thrombocytopenia. Blood. 2011; 117(16): 4190-207. DOI: 10.1182/blood-2010-08-302984.

3 - 4 marzo 2022

Museo de las Ciencias Príncipe Felipe. Valencia
Auditorio Santiago Grisolía.

Plazas limitadas

Programa científico

Jueves, 3 de marzo 2022

16:30 h

Acto
inaugural

16:45 h

Redes sociales y
divulgación en salud

Marián García García

@boticariagarcia

Doctora en Farmacia, Grado de
Nutrición Humana y Dietética y
Óptica y Optometría.

17:45 h

Pausa
café

18:15 h

Psicología del comportamiento
alimentario. Emociones básicas
en el alimento

Nicolás García-Máiquez López

@COFCadiz

Experto universitario en Inteligencia Emocional
por la Universidad de La Rioja. Vocal de Oficina de
Farmacia del Colegio de Farmacéuticos de Cádiz.

19:15 h

Cóctel de
bienvenida

Viernes, 4 de marzo 2022

09:00 h

Innovaciones de la industria en
alimentación y farmacia

Últimos avances en nutrición
personalizada de precisión

Fermín Milagro Yoldi

Investigador del Centro de Investigación
en Nutrición de la Universidad de Navarra.

Ponencia patrocinada por:

LABORATORIOS CINFA, S.A.

Identificación de la sarcopenia
en la práctica clínica mediante
bioimpedancia

Carolina García-Barroso

Departamento científico y formativo
de Microcaya.

Ponencia patrocinada por:

MICROCYA

El uso de probióticos en
el control de las dislipemias

Ana Izquierdo Ortiz

Departamento científico y formativo de Stada.

Ponencia patrocinada por:

STADA

10:30 h

Papel de los fármacos en el estado
de hidratación. ¿Qué se puede y se
debe hacer?

Teresa Partearroyo Cediel

@TPartearroyo

Profesora Adjunta en el Departamento
de Ciencias Farmacéuticas y de la Salud
en la Facultad de Farmacia de la
Universidad CEU San Pablo.

11:30 h Pausa café

12:00 h

Vocalía Nacional de Alimentación
Trabajos de la Vocalía Nacional
de Alimentación

Aquilino García Perea

@AquilinoGarciaP

Doctor en Ciencias Farmacéuticas y Grado
en Nutrición Humana y Dietética.
Vocal Nacional de Alimentación.

Plenumar 7

Mª Jesús Moreno Aliaga

@COF_Navarra

Catedrática de Fisiología. Universidad
de Navarra. CIBEROBN. Vocal
de Alimentación del Colegio de
Farmacéuticos de Navarra.

Grupo de trabajo sobre

hidratación

Fermín Jaraíz Arias

@FerminJaraiz

Farmacéutico comunitario. Dietista
Nutricionista. Vocal de Alimentación del
Colegio de Farmacéuticos de Cáceres.

Grupo de trabajo interacciones
alimento/medicamento

Carmen del Campo Arroyo

@COF_CiudadReal

Farmacéutica comunitaria. Dietista
Nutricionista. Vocal de Alimentación del
Colegio de Farmacéuticos de Ciudad Real.

14:00 h Almuerzo

16:00 h

El bodegón en la pintura europea

Cecilio Venegas Fito

@BadajozCof

Doctor en Farmacia. Presidente del Colegio
de Farmacéuticos de Badajoz.

17:00 h

Conferencia de clausura

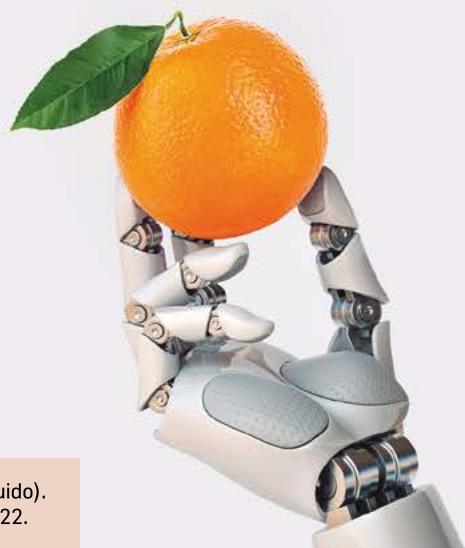
Vida perinatal y obesidad infantil

Josep Tur Marí

@COFBalears

Catedrático de Fisiología de la Universidad
de las Islas Baleares. CIBEROBN. Vocal de
Alimentación del Colegio de Farmacéuticos
de Baleares.

18:00 h Clausura



Inscríbete en: www.farmaceuticos.com

90€ hasta el 31 de enero 2022 (IVA incluido).
120€ a partir del 1 de febrero de 2022.

Patrocinadores:

