

Avatrombopag y lusutrombopag en trombocitopenia

▼DOPTELET® (*Swedish Orphan Biovitrum*)
▼MULPLEO® (*Shionogi BV*)

Carlos Fernández Moriano

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

Resumen

Avatrombopag y lusutrombopag son dos moléculas pequeñas activas por vía oral que actúan como agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO) expresado en megacarocitos humanos y en las células progenitoras de médula ósea: estimulan su proliferación y diferenciación y, en consecuencia, provocan un aumento de la producción de plaquetas (trombopoiesis), sumando su efecto al de la TPO endógena al no competir por su unión al receptor. Los medicamentos con dichos principios activos han sido autorizados para el tratamiento de la trombocitopenia grave en adultos con hepatopatías crónicas (HC) que tengan programada una intervención invasiva. Avatrombopag también ha recibido aprobación para tratar la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

En dos estudios pivotales de fase 3 casi idénticos con pacientes con HC crónica y trombocitopenia grave, un tratamiento de 5 días con avatrombopag indujo un aumento estadísticamente significativo, en comparación con placebo, en el porcentaje de pacientes que no requirió una transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate por hemorragias hasta 7 días después de la intervención invasiva programada (66-88% vs. 23-38% con placebo); además, aumentó notablemente la proporción de pacientes con recuento plaquetario de ≥ 50.000 plaquetas/ μl el día de la intervención. De forma similar, un tratamiento de hasta 7 días con lusutrombopag demostró en dos estudios pivotales de similar diseño (y población de pacientes con características parecidas) que es superior a placebo: casi triplicó la proporción de pacientes que no necesitaba transfusión de plaquetas ni otro tratamiento de rescate hasta 7 días después del procedimiento por tener niveles de > 50.000 plaquetas/ μl (68% vs. 24%); otras variables secundarias relacionadas – porcentaje de sujetos que no necesitó transfusión desde el día 1 hasta el 35 y de pacientes respondedores – también favorecieron al tratamiento experimental. La eficacia de ambos fármacos es consistente en todos los subgrupos de pacientes y se ha estimado que perdura hasta al menos 17 días desde el inicio del tratamiento. Adicionalmente, en un pequeño ensayo

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

de fase 3, avatrombopag ha probado su eficacia en adultos pre-tratados con TIPC grave, habiéndose demostrado que el tratamiento prolonga en casi 12 semanas el tiempo que los pacientes mantienen un recuento de plaquetas de $> 50.000/\mu\text{l}$ sin tratamiento de rescate (media de 12,0 vs. 0,1 semanas con placebo).

Con respecto a la seguridad, son dos fármacos bien tolerados, con un perfil toxicológico más benigno que eltrombopag (el otro agonista del receptor de TPO no peptídico disponible), que se relaciona con un aumento del riesgo trombótico no confirmado para estos fármacos. Se ha notificado una frecuencia baja (< 10%) de reacciones adversas inespecíficas, con incidencia similar respecto a placebo. Para avatrombopag se han descrito como las más frecuentes: cefalea, náuseas, cansancio, mareos, dolor óseo, diarrea y pirexia; para lusutrombopag: cefalea, náuseas, trombosis de la vena porta y exantema. La amplia mayoría fueron leves y reversibles, no provocando discontinuaciones del tratamiento.

En resumen, los dos nuevos fármacos no suponen una innovación reseñable en cuanto a mecanismo de acción, pero pueden superar los inconvenientes clínicos de la transfusión plaquetaria (tratamiento de elección), siendo las primeras opciones farmacológicas en pacientes hepatopatías con trombocitopenia grave que vayan a ser sometidos a un procedimiento invasivo programado a corto plazo. En ausencia de comparaciones directas entre ambos, no hay datos que permitan considerar la superioridad de uno sobre otro, posicionándose como alternativas similares en primera línea, si bien sus IPTs limitan su elección preferente a cuando no pueda hacerse la transfusión o en pacientes con numerosos procedimientos seguidos. En el tratamiento de TIPC, avatrombopag se posiciona como una opción alternativa a romiplostim o eltrombopag en 2^a línea, en pacientes que no responden al tratamiento preferente con corticosteroides o inmunoglobulinas (e incluso esplenectomía), de forma que parece incorporar un menor grado de innovación terapéutica en esta indicación.

Aspectos fisiopatológicos

Las **plaquetas** son fragmentos del citoplasma de los megacariocitos de la médula ósea que salen a la circulación, donde su papel principal está centrado en la hemostasia, encargándose del taponamiento de pequeñas lesiones que pueden producirse en los vasos sanguíneos, constituyendo el primer escalón en la formación del trombo.

En el adulto, la **hematopoyesis** (Figura 1) se desarrolla en la médula ósea debido a que ahí existe el microambiente adecuado para permitir el anidamiento, el crecimiento y la diferenciación de las células germinales hematopoyéticas hacia células maduras. Las células hematopoyéticas proceden de una célula madre (stem cell) pluripotente o totipotencial (HSC), la cual da origen a varias células madre comprometidas o multilinaje –las células progenitoras linfoideas (CPL) y las células progenitoras mieloides (CPM)–, que pierden la capacidad de autorrenovación y se diferencian a células con un grado mayor de maduración, originando a su vez dos líneas germinales: una linfoide productora de linfocitos, y otra mieloides a partir de la cual se producen los eritrocitos, las plaquetas, los monocitos y los granulocitos. En particular, las CPM pueden diferenciarse hacia células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos (MEP) o hacia células precursoras de granulocitos y macrófagos (GM); posteriormente, las MEP se diferencian hacia unidades formadoras de colonias (BFU: burst forming units; o CFU: colony forming units) de eritrocitos (BFU-E y CFU-E) o de megacariocitos (BFU-Meg). Estas últimas producen precursores inmaduros (promegacarioblastos y megacarioblastos), que al madurar forman los megacariocitos, los cuales producen las plaquetas.

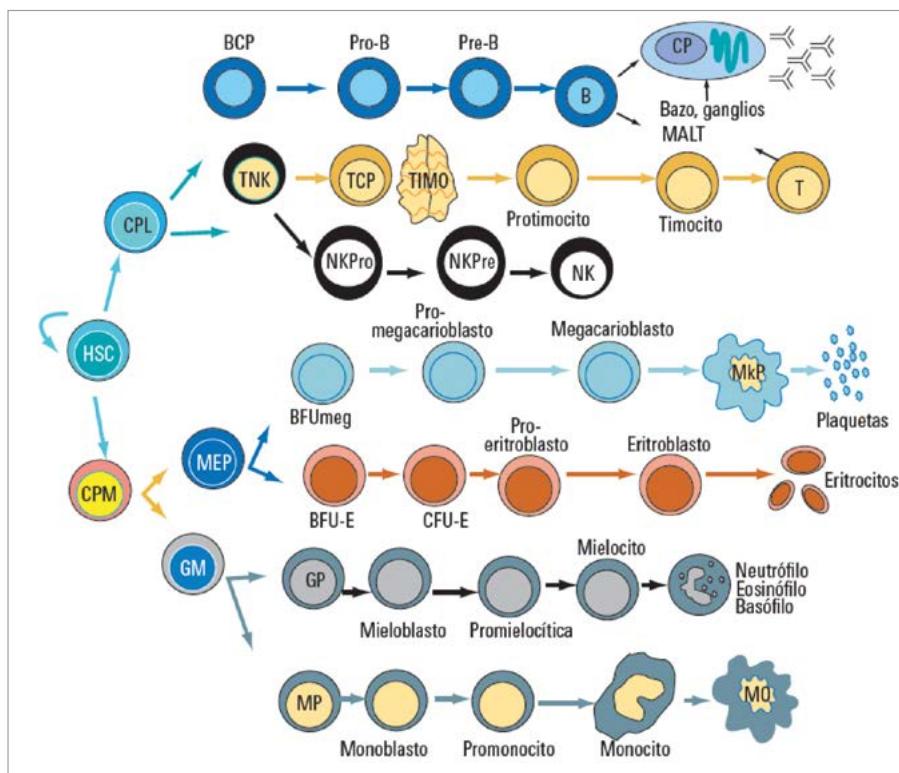
Las células madre HSC se caracterizan por la expresión en su membrana de la molécula CD34+ y por su capacidad de autorrenovación, proliferación y diferenciación. Dicha capacidad es crucial, ya que les permite persistir durante

toda la vida en una persona y regenerar la hematopoyesis tras la realización de trasplantes de médula como tratamiento de diversas enfermedades. Se calcula que se necesitan entre 400 y 500 células madre para mantener la hematopoyesis. En su proceso de proliferación y diferenciación intervienen varios factores de crecimiento que, en combinación, influyen en la generación de las diversas líneas celulares. En la fase más indiferenciada, el factor de crecimiento de células madre, también conocido como stem cell factor (SCF) o ligando c-kit (LK), producido por las células del estroma medular, interviene en la supervivencia, la adhesión y la autorrenovación de las células madre. En combinación con otras citocinas, promueve la diferenciación.

Por lo que respecta a las plaquetas, el principal factor específico implicado es la **trombopoyetina** (TPO), que ejerce su

influencia en 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 la 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 trombopenia 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 trombopoyetina de la circulación (Cuéllar, 2012).

Figura 1. Modelo general de hematopoyesis. BCP: células progenitoras de linfocitos B; BFU: unidad formadora de brotes; CFU: unidad formadora de colonias; CPL: células progenitoras linfoideas; CPM: células progenitoras mieloides; GM: células precursoras de granulocitos y macrófagos; GP: células precursoras de granulocitos; HSC: células madre pluripotenciales; MEP: células progenitoras de megacariocitos y eritrocitos; Mkp: megacariocito; MO: macrófago; MP: células precursoras de monocitos; NKPre: células precursoras de células NK; NKPro: células progenitoras de células NK; TCP: células progenitoras de linfocitos T; TNK: células progenitoras de linfocitos T y NK.



En líneas generales, la **trombocitopenia** se define como una **reducción en el número de trombocitos o plaquetas circulantes en la sangre** (que juegan un papel crítico en la hemostasia). Los niveles normales en sangre suelen estar entre 150.000 y 450.000 plaquetas/microlitro (μ l), y generalmente se habla de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas en la sangre es inferior a 150.000/ μ l. La trombocitopenia puede tener distintos orígenes. Es, de hecho, 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.

La cirrosis, con una prevalencia variable en la población general en Europa –suele rondar el 1-2% y afectar en mayor medida a varones–, es el estadio final de la **hepatopatía crónica** o HC¹ (lesión o enfermedad del hígado que se prolonga > 6 meses y cuya etiología más frecuente, aunque no exclusiva, es la alcohólica y la viral), consistente en el desarrollo progresivo de fibrosis y nódulos de regeneración, que resulta en insuficiencia hepatocelular (puede cursar con ictericia, coagulopatía, e hipertensión portal acompañada de ascitis y varices esofágicas) (Mitchell *et al.*, 2016). El daño hepático y las complicaciones asociadas a la HC pueden ser enlentecidas por cambios en el estilo de vida y un adecuado manejo médico-quirúrgico, si bien la mayoría de los pacientes que sobreviven con HC sufren diversas comorbilidades que se controlan solo limitadamente. Por ello, suelen someterse a la realización de múltiples procedimientos diagnósticos y terapéuticos invasivos en el progreso de su hepatopatía (biopsias, endoscopias/colonoscopias, tratamientos dentales, inyecciones, cateterizaciones, etc.); por lo general, de 1 a 3 procedimientos anualmente,

cada uno de ellos comportando un riesgo específico de hemorragia.

En cualquier caso, si bien la **trombocitopenia grave**² con recuento de < 50.000 plaquetas/ μ l es rara, pues afecta solo al 1-3% de los pacientes con HC (prevalencia variable según el grado de enfermedad hepática y de los valores analíticos umbrales usados para definir esta anormalidad hematológica), conlleva un importante incremento del riesgo de hemorragias durante y después de procedimientos diagnósticos o terapéuticos invasivos que pueden ser necesarios en esos pacientes (por ejemplo, la administración de quimioterapia o la realización de una endoscopia), e implicaría la necesidad de retrasarlos poniendo en riesgo su salud.

Esa trombocitopenia grave puede deberse a una disminución tanto de los niveles como de la actividad de TPO (consecuencia del daño hepático), al secuestro esplénico de plaquetas en presencia o no de esplenomegalia (asociado por lo general al desarrollo de hipertensión portal), a su destrucción por causas diversas (como la presencia de autoanticuerpos), o bien a una supresión de la médula ósea. Pero el riesgo de sangrado en cirugías invasivas también depende de otros factores independientes de los niveles bajos de plaquetas o de los componentes de la cascada de coagulación, tales como la existencia de hipertensión portal, el tipo de intervención, la pericia técnica u otras características individuales del paciente (como el índice de masa corporal o comorbilidades).

El **abordaje** terapéutico de los pacientes con HC y trombocitopenia severa que van a someterse a procedimientos invasivos suele ser **profiláctico** mediante **transfusiones de plaquetas** procedentes de donantes, aceptándose como recomendación general la

de alcanzar un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (entre 50-75.000/ μl) antes del procedimiento; el umbral puede cambiar, como en el caso de las biopsias hepáticas, según la técnica empleada. Pero la técnica de la transfusión presenta varios inconvenientes: es un reto logístico y de coordinación entre diferentes servicios en muchos centros (por la necesidad de ingreso previo), las plaquetas transfundidas tienen una vida media corta y su efecto es rápido pero pasajero –dura 24-48 h– pudiendo desaparecer en cuestión de horas, y comportan riesgos de seguridad³, tales como la aparición de lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión (TRALI), complicaciones inmunológicas como el desarrollo de anticuerpos HLA, sobrecarga circulatoria por transfusión (TACO), reacciones alérgicas y febres no hemolíticas, o infecciones por riesgo potencial de contaminación bacteriana y viral (Fortea *et al.*, 2019). Todo ello puede impactar en la necesidad de una trasfusión urgente posterior en otro escenario clínico o incluso en la posibilidad de trasplante.

Además, las transfusiones de plaquetas aportan una efectividad variable: por causas inmunes (más frecuentes) o no inmunes, no todos los pacientes responden alcanzando el recuento plaquetario umbral y en aproximadamente el 25% de los pacientes hematológicos puede aparecer refractariedad (respuesta del recuento plaquetario menor de lo esperado tras ≥ 2 transfusiones). Conviene subrayar, no obstante, que en los pacientes con HC no se realiza comprobación postransfusión del nivel de plaquetas alcanzado, de modo que la detección de pacientes refractarios es excepcional y desconocida. Todo lo anterior justifica que la situación clínica de pacientes con hepatopatía crónica y trombocitopenia grave que van a someterse cirugía invasiva represente una **necesidad**

1 Se estima que hasta 29 millones de personas en Europa (de un total de unos 742 millones de habitantes) padecen enfermedad hepática crónica, con independencia de su causa. El crecimiento de la incidencia de cirrosis se cree responsable de unas 170.000 muertes anuales.

2 Entre 50-100.000 plaquetas/ μl se considera trombocitopenia moderada y entre 100-150.000/ μl se considera trombocitopenia leve. Ambas situaciones no se consideran clínicamente relevantes como para incrementar el riesgo de sangrado con procedimientos invasivos.

3 Los concentrados de plaquetas representan cerca del 10% de todos los componentes sanguíneos lábiles, pero son responsables de más del 25% de los eventos adversos reportados.

médica no cubierta, no existiendo ninguna alternativa farmacológica. En España, hasta ahora se disponía de dos agonistas del receptor de TPO, el trombopag (Revolade®) y romiplostim (Nplate®), pero que están autorizados para indicaciones diferentes.

Por otra parte, conviene recordar que 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. Esta enfermedad se caracteriza por la destrucción de plaquetas y se manifiesta bajo 2 formas clínicas posibles: a) una alteración aguda de carácter transitorio de no más de 6 meses, que afecta fundamentalmente a niños que han sufrido recientemente una infección viral (frecuentemente varicela y, menos comúnmente, rubéola, citomegalovirus, hepatitis viral y mononucleosis); o b) una forma crónica, de inicio silente o insidioso, que afecta principalmente a adultos de 20 a 50 años, a mujeres jóvenes⁴ (ratio 3:1 frente a hombres; el 70% de las mujeres afectadas tiene < 40 años), y se asocia con otras comorbilidades (por ejemplo, lupus eritematoso sistémico, anemia hemolítica autoinmune o alteraciones linfoproliferativas, como linfomas o leucemia linfocítica crónica), no estando típicamente relacionada con infecciones virales.

La patogénesis de las dos formas también se ha descrito como ligeramente diferente: la forma aguda es debida a la formación de complejos inmunes, mientras que la forma crónica se asocia concretamente 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 (aclaramiento plaquetario fundamentalmente en bazo, pero también en hígado, mediado por 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. Se considera que la TIPC 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 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 parcial con el grado de trombocitopenia, sobre todo cuando hay < 50.000 plaquetas/ μl), 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 menorragias durante la menstruación. Son infrecuentes las hemorragias graves (ocurren si el nivel de plaquetas es de $< 20.000/\mu\text{l}$), tanto en la forma aguda como en la crónica, aunque la principal complicación –muy infre-

cuente– de la TIPC es la hemorragia intracranial. Se ha reportado una tasa de hemorragias fatales en adultos de solo 0,02-0,04 casos por paciente-año. Más allá de los signos asociados a las hemorragias, no hay síntomas específicos del cuadro (ni fiebre, ni esplenomegalia) y, de hecho, el diagnóstico suele hacerse por exclusión, cuando no se aprecian otras causas de trombocitopenia a partir de la historia clínica, el examen físico, el recuento sanguíneo completo y del estudio del frotis de sangre periférica.

El **tratamiento** más común de la TIPC, enfocado a alcanzar un recuento plaquetario que prevenga hemorragias graves (más que a normalizar los niveles de plaquetas), se basa en procedimientos que reduzcan la destrucción de plaquetas, para lo cual se utilizan fundamentalmente **corticosteroides** –prednisona o prednisolona, mayoritariamente– o **inmunoglobulinas** por vía intravenosa, como la gammaglobulina IV o la inmunoglobulina anti-D. Pero 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 corticosteroides. El 30-50% restante de los pacientes, incluyendo algunos de los que respondieron inicialmente de forma parcial al tratamiento farmacológico, acabarán requiriendo una **esplenectomía**, la cual tiene una tasa de respuesta inicial del 90%, aunque un tercio de los pacientes acaba experimentando recaídas (es decir, no superan niveles de 30.000 plaquetas/ μl). Para quienes no respondan a la esplenectomía o al aumento de dosis de corticosteroides o inmunoglobulinas en una primera fase de tratamiento, las opciones terapéuticas son escasas y la enfermedad

4 Aproximadamente, el 5% de los casos de trombocitopenia observados durante el embarazo son cuadros 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 ($< 50.000/\mu\text{l}$) a la semana 28 de embarazo es un elemento altamente sugerente de su presencia.

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, 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: ciclofosfamida, ciclosporina, azatioprina, micofenolato de mofetilo, derivados de alca-

loides de vinca –vincristina–, danazol e incluso al anticuerpo monoclonal anti-CD20 rituximab (Cuéllar, 2012; EMA, 2020). Hace aproximadamente una década se comercializó por primera vez en España **romiprolistim**, una proteína recombinante de fusión Fc-péptido 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 trata-

mientos. 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 púrpura trombocitopénica inmune crónica 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.

Acción y mecanismo

Avatrombopag y lusutrombopag son dos moléculas pequeñas activas por vía oral que comparten mecanismo de acción: actúan como agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO) –principal citocina implicada en la trombopoyesis– expresado en megacariocitos humanos y en las células progenitoras de la médula ósea, de modo que estimulan la proliferación y diferenciación de los mismos y, en consecuencia, provocan un aumento de la producción de plaquetas (trombopoyesis). No compiten con la TPO por su unión al receptor, sino que se unen al dominio transmembrana del receptor, y suman 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.

En base a ello, los medicamentos con ambos principios activos han sido autorizados para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva. El que incluye avatrombopag también ha recibido autorización para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos

(por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

Se ha descrito ampliamente que la TPO induce la diferenciación y el crecimiento de células madre hematopoyéticas y de células progenitoras de megacariocitos, promoviendo la maduración de los megacariocitos y, posteriormente, conduciendo a la liberación de las plaquetas funcionales a circulación periférica a partir de ellos. Las dos vías implicadas en la transducción de señales hasta la producción de plaquetas cuando la TPO o uno de estos fármacos se unen al receptor de TPO (también llamado c-Mpl) son, por un lado, la mediada por cinasas Janus (JAK) y el transductor y activador de la transcripción (STAT), y por otro, la ruta mediada por la proteína cinasa activada por mitógeno Ras-p44/42 (MAPK). En respuesta a la activación del receptor, estas tirosina cinasas –que no forman parte propiamente de dicho receptor– son rápidamente fosforiladas y dan lugar a una activación celular en cascada que determina la aparición de cambios en la expresión génica de las células afectadas.

Dado su mecanismo de acción –estimulación directa de la producción de

plaquetas en la médula ósea–, avatrombopag y lusutrombopag tienen a priori potencial de ser útiles en el tratamiento de la trombocitopenia de cualquier etiología, en una variedad de indicaciones y poblaciones de pacientes. En estudios clínicos se ha observado, por ejemplo, que el recuento de plaquetas generalmente aumenta en el plazo de 1 semana tras el inicio del tratamiento con avatrombopag, disminuyendo entre 1 y 2 semanas tras su interrupción.

Además, parece demostrado que ninguno de los fármacos afecta a la diferenciación o proliferación de células hematopoyéticas progenitoras de otros linajes no megacariocíticos. Conviene subrayar también que los estudios *in vitro* e *in vivo* han permitido probar que avatrombopag tiene una especificidad única hacia el receptor de TPO humano (aunque también actúa sobre el receptor de chimpancés), y no estimula la producción de plaquetas en modelos animales (por ejemplo, ratones, ratas, monos o perros), no pudiendo usarse estos modelos para definir completamente su potencial toxicidad. En cambio, lusutrombopag sí ha demostrado que aumenta el recuento de plaquetas en ratas (EMA, 2018; EMA, 2019).

Aspectos moleculares

El nombre químico de **avatrombopag** es maleato del ácido 1-(3-cloro-5-[(4-(4-clorotiofen-2-il)-5-(4-ciclohexilpirazin-1-il)-1,3-tiazol-2-il]carbamoil]piridin-2-il)piperidina-4-carboxílico, el cual se corresponde con la fórmula molecular $C_{33}H_{38}Cl_2N_6O_7S_2$ ($C_{29}H_{34}Cl_2N_6O_3S_2 \cdot C_4H_4O_4$) y con una masa molecular relativa de 765,73 g/mol. Se presenta como un polvo blanco-blanquecino, no higroscópico, libremente soluble en solventes como 1,3-dimetil-2-imidazolidinona, dimetilsulfóxido y N-metilpirrolidona, ligeramente soluble en metanol y etanol y prácticamente insoluble en agua, acetonitrilo, acetona, etilacetato, hexano y tert-butil metiléter. La molécula tiene una estructura aquiral y presenta polimorfismos, habiéndose identificado tres formas de cristales anhidros y una maleato.

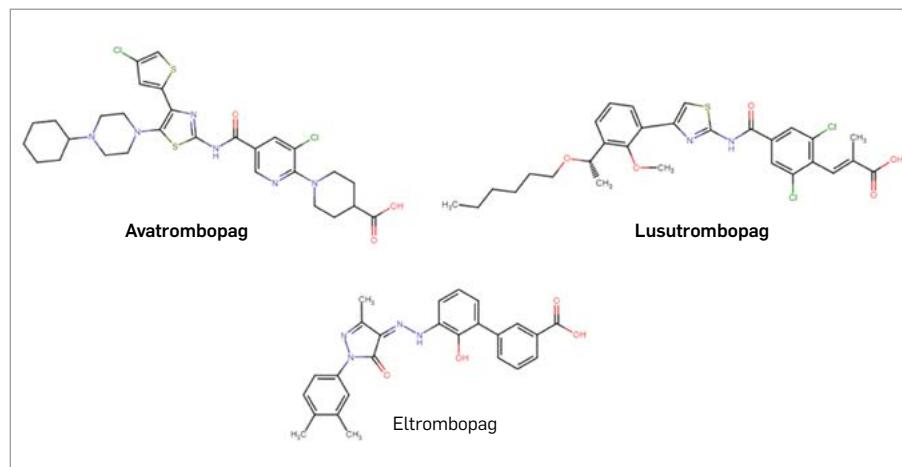
Por otro lado, **lusutrombopag** tiene como nombre químico el de ácido (2E)-3-{2,6-dicloro-4-[(4-{3-[(1S)-1-(hexiloxi)-ethyl]-2-metoxifenil}-1,3-tiazol-2-il)carbamoil]fenil}-2-metilprop-2-enoico, que se corresponde con la fórmula molecular $C_{29}H_{32}Cl_2N_2O_5S$ y un peso molecular de 591,54 g/mol. Se trata de un polvo cristalino no higroscópico de color blanco a

blanquecino ligeramente amarillento, que es prácticamente insoluble en medios acuosos a pH entre 1 y 9, ligeramente soluble en solventes alcohólicos y libremente soluble en dimetilformamida. Es también un compuesto polimórfico (la forma 1 es la más estable termodinámicamente y la que se comercializa) y tiene un centro quiral con configuración (S).

Eltrombopag, el primer fármaco de este grupo, formaba parte de una serie de biarilhidrazonas activas sobre los receptores de trombopoyetina (TPO). A diferencia de otros posibles agonistas

de los receptores de TPO de carácter peptídico (romiplostin), su pequeño tamaño molecular y la ausencia de enlaces peptídicos u otros fácilmente atacables por enzimas hidrolíticas digestivas facilitaban su absorción inalterada en el tracto digestivo humano. Ese mismo fundamento molecular lo siguen avatrombopag y lusutrombopag (**Figura 2**), que presentan como modificaciones principales, comparativamente con el-trombopag, la eliminación del grupo hidrazone y la introducción de un núcleo central derivado de tiazol, además de la inclusión de dos átomos de cloro en su estructura (EMA, 2018; EMA, 2019).

Figura 2. Estructuras químicas de los tres agonistas no peptídicos de los receptores de trombopoyetina disponibles en España.



Eficacia y seguridad clínicas

AVATROMBOPAG

La aprobación de avatrombopag para su uso en **pacientes adultos con hepatopatía crónica (HC) y trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas/ μ l) que tenían programada una intervención invasiva** se basó en dos ensayos pivotales de fase 3 (ADAPT-1 y ADAPT-2) que presentaron un diseño idéntico: multicéntricos y multinacionales, aleatorizados (2:1), doblemente ciegos y

controlados por placebo. En ambos se estratificó a los pacientes (N= 435 en total) según niveles basales de plaquetas en sangre (cohorte 1 – niveles bajos de < 40.000/ μ l, y cohorte 2 – recuento “alto” entre 40.000 y 50.000/ μ l) y se les asignó al azar (2:1) a recibir diariamente avatrombopag (60 mg en la cohorte 1 y 40 mg en la cohorte 2) o un placebo equivalente durante 5 días.

Para su inclusión, los pacientes debían de tener una HC definida por una

puntuación inicial en la escala MELD (Model for End-Stage Liver Disease) de ≤ 24 puntos (se excluían aquellos con la hepatopatía más grave o en estado terminal), no tener antecedente de trombosis venosa o arterial, no presentar una tasa de velocidad de flujo sanguíneo de la vena portal < 10 cm/s ni encefalopatía hepática, y no haber recibido transfusión de plaquetas o farmacoterapia con anticoagulantes o antiagregantes en los 7 días previos. La variable principal evaluada en los estudios fue la proporción

de pacientes que no requirió transfusión de plaquetas ni ningún tratamiento de rescate por hemorragias desde la aprobación y hasta 7 días tras la intervención programada; y se consideraron variables secundarias la proporción de respondedores (pacientes con ≥ 50.000 plaquetas/ μl el día de la intervención) y el cambio en el recuento de plaquetas desde el estado basal.

Las poblaciones de pacientes presentaron características demográficas y clínicas basales similares entre las distintas cohortes, destacando que la edad media fue de 58 años (25% con ≥ 65 años), había un 66% de hombres, 61% de raza blanca y 34% de raza asiática, la HC tenía etiología viral por

hepatitis C en el 57% y alcohólica en el 15%, la mediana de la puntuación MELD fue de 11 puntos (un 56% de pacientes se incluían en la clase A -la más leve- según la escala Child-Pugh), y un 27% tenía hepatocarcinoma. Entre las intervenciones programadas, destaca que un 61% eran de bajo riesgo de hemorragias (como endoscopias y colonoscopias), un 17% eran de riesgo medio (biopsias y quimioembolización) y un 22% eran de riesgo alto (intervenciones odontológicas o ablación por radiofrecuencia). El recuento plaquetario medio era similar en los dos brazos de tratamiento, en torno a 31.700 plaquetas/ μl en los pacientes de la cohorte 1 y de unas 44.500 plaquetas/ μl en la cohorte 2.

Los resultados de eficacia obtenidos para las distintas cohortes y grupos de tratamientos tras un análisis combinado de los datos de ADAPT-1 (N= 231) y ADAPT-2 (N= 204) se muestran en la **Tabla 1**. Todas las comparaciones fueron estadísticamente significativas a favor de avatrombopag. En general, hubo un aumento en el recuento de plaquetas en todos los pacientes tratados con avatrombopag durante y posteriormente al tratamiento, con un pico en el día 10-13 y mantenimiento de niveles de plaquetas $> 50.000/\mu\text{l}$ al día 17. La eficacia del fármaco fue consistente en todos los subgrupos analizados, con independencia de factores como edad, sexo, raza, región geográfica, etiología, gravedad de la hepatopatía y tipo de intervención.

Tabla 1. Principales resultados de eficacia obtenidos con el tratamiento con avatrombopag en los estudios ADAPT-1 y -2 (Poordad *et al.*, 2020).

| COHORTE 1: pacientes con nivel basal de plaquetas bajo ($< 40.000/\mu\text{l}$) | | | | |
|---|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| Estudio | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
| Brazo de tratamiento | Avatrombopag 60 mg/día (N= 90) | Placebo (N= 48) | Avatrombopag 60 mg/día (N=70) | Placebo (N= 43) |
| VARIABLE PRIMARIA | | | | |
| Pacientes que no requirieron transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate por hemorragias (%; IC _{95%}) | 66% (56-75) | 23% (11-35) | 69% (58-79) | 35% (21-49) |
| Valor de p | < 0,0001 | | 0,0006 | |
| VARIABLES SECUNDARIAS | | | | |
| Pacientes con recuento plaquetario de $\geq 50.000/\mu\text{l}$ el día de la intervención (%; IC _{95%}) | 69% (59-79) | 4% (0-10) | 67% (56-78) | 7% (0-15) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Aumento en el recuento plaquetario por μl desde el estado basal hasta el día de la intervención (Media, DE) | 32.000 (25.500) | 800 (6.400) | 31.300 (24.100) | 3.000 (10.000) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

COHORTE 2: pacientes con nivel basal de plaquetas "alto" (40.000-50.000/ μl)

| Estudio | ADAPT-1 | | ADAPT-2 | |
|---|-----------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----------------|
| Brazo de tratamiento | Avatrombopag 40 mg/día (N= 59) | Placebo (N= 34) | Avatrombopag 40 mg/día (N=58) | Placebo (N= 33) |
| VARIABLE PRIMARIA | | | | |
| Pacientes que no requirieron transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate por hemorragias (%; IC _{95%}) | 88% (80-96) | 38% (22-55) | 88% (80-96) | 33% (17-49) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| VARIABLES SECUNDARIAS | | | | |
| Pacientes con recuento plaquetario de $\geq 50.000/\mu\text{l}$ el día de la intervención (%; IC _{95%}) | 88% (80-96) | 21% (7-34) | 93% (87-100) | 39% (23-56) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Aumento en el recuento plaquetario por μl desde el estado basal hasta el día de la intervención (Media, DE) | 37.100 (27.400) | 1.000 (9.300) | 44.900 (33.000) | 5.900 (14.900) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | |

Por otro lado, la eficacia del fármaco en **adultos con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica** (TIPC) se contrastó adecuadamente en un ensayo pivotal de fase 3 (Estudio 302), multicéntrico, aleatorizado, doble ciego y controlado por placebo. Los pacientes incluidos (N= 49), quienes debían de haber recibido al menos un tratamiento previo para la TIPC y tener trombocitopenia grave (recuento basal medio de < 30.000 plaquetas/ μ l), fueron asignados al azar (2:1) a recibir avatrombopag (20 mg/día con ajuste posológico según respuesta plaquetaria) o placebo durante 6 meses. La duración de la exposición fue de 26 semanas (mediana) para los pacientes tratados con avatrombopag y de 6 semanas para los tratados con placebo. Se permitía suspender los fármacos concomitantes para la enfermedad o recibir tratamientos de rescate.

Las características demográficas y clínicas al inicio estaban bien balanceadas entre los distintos grupos de tratamiento. Sobresalen las siguientes: edad mediana de 44 años (8% con \geq 65 años), el 63% eran mujeres, 94% de raza blanca, recuento medio de plaquetas en torno a 14.000/ μ l, más de la mitad de los pacientes de cada grupo había recibido \geq 3 tratamientos previos para la TIPC y un 29-34% de los pacientes se habían sometido a una esplenectomía. Como variable principal de eficacia se evaluó el número acumulado de semanas, dentro de un periodo de tratamiento de 6 meses, en que los pacientes se mantenían con recuentos de \geq 50.000 plaquetas/ μ l en ausencia de tratamiento de rescate.

Los resultados del estudio revelan que, en comparación con placebo, el tratamiento con avatrombopag prolongó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,0001$), en casi 12 semanas, el tiempo que los pacientes mantuvieron un recuento de plaquetas por encima de 50.000/ μ l sin tratamiento de rescate: media de 12,0 semanas vs. 0,1 semanas. Un mayor porcentaje de pacientes del grupo experimental alcanzó ese recuento plaquetario al día 8 en comparación

con los del grupo placebo: 66% frente a 0% (IC_{95%} 47-86; $p < 0,0001$). Adicionalmente, aunque pocos pacientes recibían al inicio farmacoterapia concomitante para la TIPC, la proporción de pacientes en el brazo de avatrombopag que pudo reducir el uso de dichos medicamentos para la TIPC fue mayor que en el brazo placebo: 33% frente a 0% (IC_{95%} 12-62; $p = 0,1348$) (AEMPS, 2019).

Finalmente, la **seguridad** del fármaco ha sido caracterizada fundamentalmente en base a los datos de 274 pacientes con hepatopatías crónicas y trombocitopenia que tenían programada una intervención y de 128 pacientes con TIPC que recibieron avatrombopag a corto plazo y a más largo plazo, respectivamente, durante los ensayos controlados; no obstante, hasta 1.100 sujetos han recibido el fármaco en su desarrollo clínico.

En la primera indicación, más de la mitad de pacientes tratados con avatrombopag notificó algún evento adverso, en proporción similar a placebo (54% vs. 55%). La gran mayoría fueron leves y destacan, por su frecuencia, la pirexia (9,9% vs. 9%), dolor abdominal (6,6% vs. 6,4%), náuseas (6,6% vs. 7,1%) y cefalea (5,5% vs. 6,4%). Solo se relacionaron con el tratamiento en menos de 1 de cada 10 pacientes (9,5% vs. 13% con placebo); entre estos, destacan (< 2%): cefalea, náuseas, cansancio, mareos, dolor óseo, diarrea y pirexia. Entre las reacciones adversas de especial interés se consideraron: eventos hemorrágicos, cuya incidencia con avatrombopag fue baja y similar a placebo (10,6% vs. 11,5%) y en su mayoría leves; la recurrencia de la trombocitopenia, que no se observó en ningún paciente tratado con el fármaco; y los eventos tromboembólicos, de los cuales solo un evento de la vena porta (< 0,5%) se consideró posiblemente relacionado con el fármaco. De las 4 muertes registradas durante los estudios pivotales, todas se consideraron más probablemente asociadas con la progresión de la enfermedad subyacente. No se han descrito problemas específicos de seguridad relativos a una

posible hepatotoxicidad. Por otro lado, para los tratamientos más prolongados con el fármaco en pacientes con TIPC, se ha observado una mayor incidencia de trombocitopenia cuando suspendía el tratamiento (hasta el 8,6% de pacientes).

LUSUTROMBOPAG

La eficacia y seguridad clínicas de lusutrombopag han sido adecuadamente contrastadas en dos ensayos pivotales de fase 3: el estudio L-PLUS1 (N= 96), desarrollado en Japón, y el estudio L-PLUS2 (N= 215), multinacional. Ambos tuvieron un diseño similar –aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y comparados con placebo– e incluyeron pacientes con hepatopatía crónica de clase A o B de Child-Pugh y trombocitopenia (niveles de < 50.000 plaquetas/ μ l) que tenían programado un procedimiento invasivo, mayoritariamente ablación hepática por radiofrecuencia/terapia de coagulación por microondas, ligadura endoscópica de varices o endoscopia gastrointestinal. Con estratificación según recuento de plaquetas basal y tipo de intervención, fueron asignados al azar (1:1) a recibir lusutrombopag (3 mg/día) o placebo hasta 7 días⁵, realizándose el procedimiento invasivo entre los días 9 y 14. Además de pacientes con hepatopatía de clase C, se excluyeron aquellos que iban a someterse a intervenciones de mayor riesgo (como laparotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección de órganos) o los que tenían antecedentes de eventos trombóticos. Más de la mitad de los pacientes (56%) habían sido transfundidos previamente a la inclusión.

La variable principal de eficacia evaluada en los estudios fue la proporción de pacientes que no necesitó transfusión de plaquetas desde la inclusión y hasta el procedimiento invasivo por haber alcanzado niveles de al menos 50.000 plaquetas/ μ l, con la salvedad de que el ensayo L-PLUS2

5 El tratamiento se interrumpía al día 5, determinando el recuento plaquetario entre los días 5 y 7 previamente a la administración del fármaco, a fin de evitar aumentos excesivos que pudieran aumentar el riesgo de trombosis.

la amplió a que no requirieran tampoco un tratamiento de rescate para el sangrado hasta 7 días después del procedimiento principal. Entre las variables secundarias, los investigadores consideraron el porcentaje de pacientes que no necesitó una transfusión desde el día 1 hasta el día 35 y el porcentaje de pacientes respondedores (nivel de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ con un aumento de $\geq 20.000/\mu\text{l}$ desde el valor basal).

Para poder realizar una comparación global de resultados en ambos estudios se re-analizaron post-hoc los datos del estudio L-PLUS1 según el criterio principal empleado en L-PLUS2. Tanto en los análisis individuales como en el combinado, lusutrombopag demostró una eficacia significativamente superior a placebo (**Tabla 2**). En conjunto, los resultados fueron consistentes en los distintos subgrupos pre-especificados, con independencia

de factores como la edad, sexo, raza, peso corporal, nivel basal de plaquetas y clasificación Child-Pugh (A o B). Cabe destacar que el recuento plaquetario medio alcanzó niveles máximos de entre 87.000 y 90.000 plaquetas/ μl en los pacientes que recibieron lusutrombopag (sin transfusión adicional); el tiempo hasta alcanzar dichos niveles estuvo entre 12 y 14 días de mediana, siendo esperable que el recuento disminuya a partir de entonces.

Tabla 2. Principales resultados de eficacia obtenidos para lusutrombopag en los dos ensayos pivotales (AEMPS, 2021). Los resultados que se muestran para el estudio L-PLUS1 derivan de un análisis post-hoc.

| Estudio (análisis) | L-PLUS1 | | L-PLUS2 | | GLOBAL | |
|---|--------------------------------------|--------------------|---------------------------------------|---------------------|---------------------------------------|---------------------|
| Brazo de tratamiento | Lusutrombopag 3 mg/día (N= 49) | Placebo (N= 48) | Lusutrombopag 3 mg/día (N= 108) | Placebo (N= 107) | Lusutrombopag 3 mg/día (N= 157) | Placebo (N= 155) |
| VARIABLE PRIMARIA | | | | | | |
| Pacientes que no requirieron transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate por hemorragias hasta 7 días después del procedimiento invasivo (% N) | 75,5% (37) | 12,5% (6) | 64,8% (70) | 29,0% (31) | 68,2% (107) | 23,9% (37) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| VARIABLES SECUNDARIAS | | | | | | |
| Pacientes que no requirieron transfusión de plaquetas durante el estudio (del día 1 al 35)* (% N) | 77,6% (38) | 12,5% (6) | 63,0% (68) | 29,0% (31) | 67,5% (106) | 23,9% (37) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Pacientes respondedores (recuento plaquetario $\geq 50.000/\mu\text{l}$ con aumento de $\geq 20.000/\mu\text{l}$ desde el valor basal) (% N) | 75,5% (38) | 6,3% (3) | 64,8% (70) | 13,1% (14) | 68,2% (107) | 11,0% (17) |
| Valor de p | < 0,0001 | | < 0,0001 | | < 0,0001 | |
| Duración del recuento plaquetario en niveles de $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (Mediana en días, Q1-Q3) | 21,1 (13,7-25,5) | 3,4 (0,0-11,3) | 15,1 (6,6-23,9) | 1,0 (0,0-9,2) | 17,3 (9,7-24,4) | 1,8 (0,0-9,5) |
| Valor de p | 0,0197 | | 0,0002 | | < 0,0001 | |

* Además de los sujetos que realmente recibieron transfusiones de plaquetas, se consideró que también la habían recibido aquellos pacientes que no se sometieron a ningún procedimiento invasivo por cualquier causa.

Por último, se ha desarrollado un estudio adicional de fase 3b (estudio M0633), con diseño abierto, de grupos paralelos, que incluyó pacientes japoneses con HC y trombocitopenia grave que tenían programado un procedimiento invasivo. El estudio constó de 3 brazos y comparó la eficacia del fármaco según los criterios de parada del tratamiento (a 3, 5, 6 y 7 días) usados en los estudios L-PLUS1 y L-PLUS2, que se emplearon en el brazo no naïve (N= 8), con la eficacia obtenida con un criterio menos restrictivo –parada en el día 6– en un brazo naïve (N= 47) y un tercer brazo sin parada (N= 47) hasta 7 días. Los resultados en este estudio fueron

similares a los obtenidos en el estudio L-PLUS1: la proporción de pacientes en cada uno de los brazos que no necesitó transfusión de plaquetas durante el procedimiento invasivo (variable principal) fue del 80,9% (IC_{95%} 66,7-90,9), del 83,0% (IC_{95%} 69,2-92,4) y del 75% (IC_{95%} 34,9-96,8), respectivamente.

En términos de **seguridad**, lusutrombopag también ha sido bien caracterizado según los datos de 653 sujetos que lo recibieron en su desarrollo clínico, incluyendo 171 pacientes con hepatopatía crónica en estudios aleatorizados y controlados que recibieron la dosis y duración de tratamiento aprobadas.

Los eventos adversos notificados con más frecuencia (dolor, fiebre) eran representativos del posoperatorio tras los procedimientos invasivos y de la patología subyacente, describiéndose como reacciones adversas –en relación con la medicación– más incidentes las siguientes: cefalea (4,7% con lusutrombopag vs. 3,5% con placebo), náuseas (2,3% vs. 4,1%), trombosis de la vena porta (1,2% vs. 1,2%) y exantema (1,2% vs. 0%). La amplia mayoría fueron leves y reversibles, no provocando discontinuaciones del tratamiento. La incidencia de eventos tromboembólicos con el fármaco fue baja (1,8% vs. 2,4%), como también lo fue la tasa

de empeoramiento persistente de la función hepática. De las 4 muertes notificadas entre los pacientes tratados

con lusutrombopag, todas ocurrieron al menos 13 días después de finalizar el tratamiento, y ninguna se relacionó

con el mismo, siendo atribuibles a la condición médica o las complicaciones del procedimiento.

Aspectos innovadores

Avatrombopag y lusutrombopag son dos moléculas pequeñas activas por vía oral que comparten mecanismo de acción: actúan como agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO) expresado en megacariocitos humanos y en las células progenitoras de la médula ósea, de modo que estimulan la proliferación y diferenciación de los mismos y, en consecuencia, provocan un aumento de la producción de plaquetas (trombopoyesis). No compiten con la TPO por su unión al receptor, sino que se unen al dominio transmembrana del receptor y activan la trombopoyesis mediante una señalización bioquímica similar a la usada por la TPO endógena, sumando su efecto al de esta hormona. En base a ello, los medicamentos con cada uno de estos principios activos han sido autorizados para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva. Además, avatrombopag también ha recibido autorización para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica (TIPC) en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

En dos estudios pivotales de fase 3 de idéntico diseño con pacientes con hepatopatía crónica y trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas/ μ l) que tenían programada una intervención invasiva, avatrombopag ha probado su eficacia significativamente superior a placebo. Así, un tratamiento de 5 días con el fármaco aumentó de forma estadísticamente significativa a más del doble el porcentaje de pacientes que no requirió una transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate por hemorragias hasta una semana tras la intervención, tanto en la cohorte de

pacientes con recuento de plaquetas bajo (66-69% vs. 23-35% con placebo) como en aquellos con recuento más alto (88% vs. 33-38%). De igual modo, incrementó la proporción de pacientes que alcanzaba recuento plaquetario de ≥ 50.000 plaquetas/ μ l el día de la intervención (67-69% vs. 4-7% en la cohorte con recuento plaquetario bajo y 88-93% vs. 21-39% entre aquellos pacientes con mayor recuento); el aumento del nivel plaquetario, con un pico entre los días 10-13, parece mantenerse tras 17 días desde el inicio del tratamiento.

Sin embargo, cabe destacar que no se ha estudiado la influencia del fármaco sobre variables clínicas finales relacionadas con morbilidad o con la reducción de la tasa de hemorragias, cuya aparición en estos pacientes depende de una serie de factores añadidos al recuento plaquetario. Otras limitaciones de estos estudios se refieren a: los datos obtenidos del escaso número de pacientes con hepatopatía más grave (clase C de Child Pugh), quienes también serían potenciales candidatos a recibir el fármaco en la práctica clínica y que requerirán un mayor control clínico; al hecho de que ningún paciente fue sometido a las intervenciones de mayor riesgo de hemorragia (por ejemplo, laparotomía, toracotomía, cirugía a corazón abierto o resección de órganos); o a la exclusión de pacientes con antecedentes trombóticos, quienes podrían tener mayor riesgo de trombosis.

Adicionalmente, un pequeño ensayo de fase 3 contrastó la eficacia y seguridad clínicas de avatrombopag en adultos pre-tratados con trombocitopenia inmunitaria primaria crónica (TIPC) grave. Sus resultados revelan que, en comparación con placebo, el

tratamiento con el fármaco prolonga significativamente, en casi 12 semanas, el tiempo que los pacientes mantienen un recuento de plaquetas por encima de $50.000/\mu$ l sin tratamiento de rescate (media de 12,0 vs. 0,1 semanas); dos tercios de los pacientes alcanzaron ese recuento plaquetario al día 8, frente a ninguno en el grupo placebo.

Por otra parte, el empleo de lusutrombopag en pacientes con hepatopatía crónica y trombocitopenia grave programados para un procedimiento invasivo se sustenta fundamentalmente en los datos de dos ensayos pivotales de fase 3 de diseño similar, en los que se evaluó un tratamiento a la dosis autorizada y durante un máximo de 7 días consecutivos. Tanto en los análisis individuales como en el combinado, el fármaco demostró una eficacia consistente en los diferentes subgrupos (independiente de factores como edad, sexo, raza, peso corporal, recuento plaquetario basal y clasificación Child-Pugh) y superior a placebo. Globalmente, casi triplicó la proporción de pacientes que no necesitó transfusión de plaquetas ni otro tratamiento de rescate hasta 7 días después del procedimiento invasivo por tener niveles de plaquetas $>50.000/\mu$ l, que superaba los dos tercios de los pacientes (68% vs. 24%). Otras variables secundarias relativas al aumento en el recuento de plaquetas –porcentaje de sujetos que no necesitó transfusión desde el día 1 hasta el 35 y porcentaje de pacientes respondedores– también favorecieron al tratamiento experimental, y se estimó una duración promedio de la elevación de dicho recuento superior a 17 días (vs. < 2 días con placebo). Los resultados de un pequeño estudio adicional de fase 3b sugieren que una duración del tratamiento variable de 4 a 7 días no tendría un efecto diferencial

sobre la eficacia del fármaco, respecto a una duración de 7 días. Las limitaciones de la evidencia disponible para lusutrombopag son muy similares a las comentadas para avatrombopag.

Con respecto a la seguridad, se trata de dos fármacos que presentan una buena tolerabilidad, cuyo perfil toxicológico, bien definido, parece más benigno que el del otro agonista del receptor de trombopoyetina no peptídico disponible previamente, eltrombopag, que se relaciona con un aumento del riesgo trombótico (consecuencia de su mecanismo de acción) no confirmado para estos fármacos⁶. La mayoría de los eventos adversos descritos durante el tratamiento con avatrombopag y lusutrombopag eran representativos del posoperatorio tras los procedimientos invasivos y de la patología subyacente, notificándose solo algunas reacciones adversas –de tipo inespecífico– como relacionadas con la medicación (< 10%), que tienen una incidencia similar con los dos nuevos fármacos y con placebo. Para avatrombopag se han descrito como las más frecuentes: cefalea, náuseas, cansancio, mareos, dolor óseo, diarrea y pirexia; y para lusutrombopag: cefalea, náuseas, trombosis de la vena porta (1,2% vs. 1,2% con placebo) y exantema. La amplia mayoría fueron leves y reversibles, no provocando discontinuaciones del tratamiento. Las pocas muertes registradas durante los estudios pivotales se consideraron asociadas con la progresión de la enfermedad subyacente o con complica-

ciones del procedimiento, no habiéndose descrito problemas específicos de seguridad relativos a una posible hepatotoxicidad o a un aumento del riesgo de hemorragias.

Conviene recordar que el tratamiento de elección para aumentar el recuento plaquetario hasta un margen de seguridad que evite hemorragias ($\geq 50.000/\mu\text{l}$) en aquellos pacientes hapatópatas con trombocitopenia grave que vayan a ser sometidos a un procedimiento invasivo programado a corto plazo era hasta ahora la transfusión de plaquetas. No obstante, a pesar de haber sido bien protocolizada y ampliamente usada, esta técnica no está exenta de riesgos ni es eficaz en todos los pacientes⁷. Por ello, los dos nuevos fármacos, que no suponen una innovación reseñable en cuanto a mecanismo de acción (la vía terapéutica fue inaugurada por eltrombopag), sí pueden superar los inconvenientes clínicos de la transfusión plaquetaria, siendo las primeras opciones farmacológicas en esta indicación. Ante la ausencia de comparaciones directas entre ambos, y teniendo en cuenta los sesgos inherentes a las posibles comparaciones indirectas, no hay datos que permitan considerar la superioridad de uno sobre otro, posicionándose como alternativas similares en primera línea.

A pesar de que el número de pacientes que podrá beneficiarse de ellos parece bajo si se considera que la necesidad médica de aumentar los niveles de

plaquetas en pacientes con cirrosis afecta a menos de 10.000 personas en Europa, el aumento de la prevalencia de esteatohepatitis e hígado grado no alcohólico con el aumento de la obesidad, la diabetes y el síndrome metabólico, así como el alto número de intervenciones anuales que cada paciente puede necesitar, sugieren una más amplia utilidad terapéutica a futuro. Los IPT de avatrombopag y lusutrombopag recogen que su uso debe valorarse especialmente en: pacientes que no puedan recibir transfusión de plaquetas (por criterios de refractariedad o tolerabilidad a la misma) o en quienes, aun pudiendo recibir dicho tratamiento habitual, vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma), dado que se mantiene un nivel estable de plaquetas durante varios días y se evitan transfusiones repetidas. Se excluyen, por el momento, pacientes que vayan a ser sometidos a las intervenciones de mayor riesgo de hemorragia.

En el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria primaria crónica, avatrombopag se incorpora al arsenal terapéutico como una opción alternativa a romiplostim o eltrombopag en segunda línea, en pacientes que no responden al tratamiento preferente con corticosteroides o inmunoglobulinas (e incluso esplenectomía), de forma que parece incorporar un menor grado de innovación terapéutica en esta indicación.

6 El ajuste posológico según nivel basal de plaquetas para avatrombopag, así como la limitación de la duración del tratamiento y la exclusión de los pacientes con antecedentes de trombosis en los estudios con ambos fármacos parecen medidas efectivas para minimizar el riesgo.

7 Véase el apartado "Aspectos fisiopatológicos" del presente artículo.

Valoración

Avatrombopag

▼ Doptelet® (Swedish Orphan Biovitrum)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BX08. Otros hemostáticos sistémicos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva. Tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas).

INNOVACIÓN MODERADA (**)

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

Lusutrombopag

▼ Mulpleo® (Shionogi BV)

Grupo Terapéutico (ATC): B02BX07. Otros hemostáticos sistémicos.

Indicaciones autorizadas: Tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos.

INNOVACIÓN MODERADA (**)

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

Fármacos relacionados registrados en España

| Fármaco | Medicamento® | Laboratorio | Año |
|-------------|--------------|-------------|------|
| Eltrombopag | Revolade | Novartis | 2010 |
| Romiplostim | Nplate | Amgen | 2010 |

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Doptelet® (avatrombopag). 2019a. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1191373/FT_1191373.pdf.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Ficha técnica Mulpleo® (lusutrombopag). 2019b. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181348001/FT_1181348001.html.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lusutrombopag (Mulpleo®) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos. IPT, 27/2021. V1. Publicación a 20 de mayo de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_27-2021-Mulpleo.pdf?x60265.

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Informe de Posicionamiento Terapéutico de Doptelet® (avatrombopag) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos. IPT, 13/2021. V1. Publicación a 14 de abril de 2021. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_13-2021-Doptelet.pdf?x74012.

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

European Medicines Agency (EMA). Doptelet®. European Public Assessment Report (EPAR). 2019. EMEA/H/C/004722/0000. Disponible en:

https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf.

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). Mulpleo®. European Public Assessment Report (EPAR). 2018. EMEA/H/C/004720/0000. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Fortea JL, Puente A, Ezcurra I, Cuadrado A, Arias-Loste MT, Cabezas J et al. Management of haemostatic alterations and associated disorders in cirrhosis in Spain: A national survey. *Dig Liver Dis.* 2019; 51: 95-103.

Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med.* 2016; 8: 39-50.

Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M.

Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol.* 2020; 2020: 5421632.

PROGRAMA FORMATIVO 2021

Nueva actividad formativa

Online

CURSO

Terapéutica anticoagulante en el paciente con fibrilación auricular

Del 25 oct 2021 al 24 ene 2022

Plazo de inscripción: hasta el 18 de oct 2021

INTRODUCCIÓN

Los tromboembolismos, tanto cerebrales (ictus isquémico) como periféricos son complicaciones graves de la fibrilación auricular, ya que favorece la formación de trombos. El tratamiento anticoagulante en la prevención y tratamiento de estas situaciones mejora el pronóstico de estos pacientes y su supervivencia.

OBJETIVOS

Esta actividad formativa está orientada a actualizar el conocimiento de los farmacéuticos sobre las opciones empleadas en la terapéutica anticoagulante en la fibrilación auricular y su manejo.

Duración de la actividad formativa: 40 horas.

Cuota de inscripción: 10 € Colegiados | 100 € No Colegiados.

PROGRAMA⁽¹⁾

Capítulo 1

Introducción a la fibrilación

Capítulo 2

Terapéutica de la fibrilación auricular

Capítulo 3

Criterios de elección del tratamiento anticoagulante

Capítulo 4

Situaciones en la práctica clínica

Capítulo 5

Reversión en la práctica clínica real

¡Inscríbete!
Portalfarma.com

