

Fostamatinib para el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica

Nuria Claros Barrachina, Hematología, Hospital General, Castellón.

PALABRAS CLAVE: trombopenia, fostamatinib, avatrombopag, lusutrombopag, ozanolixizumab, hepatotoxicidad

KEYWORDS: *thrombocytopenia, fostamatinib, avatrombopag, lusutrombopag, ozanolixizumab, hepatotoxicity*

Especialidades: Hematología y hemoterapia, Medicina General, Urgencias, Medicina Digestiva, Medicina Interna

Enlace revista original: <http://www.bloodjournal.org/content/133/19/2027>

ABSTRACT

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosin quinasa del bazo recientemente aprobado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune crónica (PTI) en pacientes sin respuesta. Se revisa el mecanismo de acción, la seguridad y eficacia de fostmatinib en 2 estudios randomizados controlados fase 3 en América del Norte, Australia y Europa (FIT1 y FIT2). Se discuten costes, así como alternativas en el tratamiento de esta patología.

Fostamatinib is a spleen tyrosine kinase inhibitor recently approved for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in unresponsive patients. We review the mechanism of action, safety and efficacy of fostmatinib in 2 randomized controlled trials in North America, Australia and Europe (FIT1 and FIT2). Costs are discussed, as well as alternatives in the treatment of this pathology

ARTÍCULO

Cuando los anticuerpos (Ac) se dirigen contra las plaquetas aumentando su aclaramiento se produce la trombopenia inmune primaria (PTI) que puede o no producir sintomatología hemorrágica. Hablamos de enfermedad crónica tras 12 meses desde el diagnóstico.

La 1ª línea de tratamiento son los corticoides, que disminuyen la producción de Ac y la depuración plaquetaria por parte de los macrófagos. Es pacientes refractarios a estos, encontramos los análogos de la trombopoyetina (TPO), la esplenectomía o el rituximab.

En abril de 2018, la FDA aprobó el inhibidor de la tirosina quinasa del bazo (fostamatinib) como nueva terapia en pacientes con PTI crónica y respuesta insuficiente, al menos, a 1ª línea previa.

Fostamatinib es un profármaco, con una vida media de 15 horas. Su eficacia y seguridad para el tratamiento de PTI crónica se estudió en dos ensayos fase 3 multicéntricos idénticos patrocinados por la industria, que englobaron 150 pacientes asignados al azar (2:1) para recibir fostamatinib (n 101) o placebo (n 49).

El 18% de los pacientes alcanzó respuesta estable, definida por los investigadores como plaquetas $> 50000 \times 10^9/L$. En el análisis agrupado, el 43% (n 43) de los que recibieron fostamatinib logró respuesta en comparación con el 14% (n 7) en el brazo de placebo. El 46% de los no respondedores estaba con tratamiento concomitante (corticoides, azatioprina, danazol...) mientras que sólo 2 pacientes de los que respondieron llevaban corticoides.

Se realizó un estudio de extensión que incluía 44 pacientes que originalmente había recibido placebo, objetivándose respuesta estable en 27 pacientes. El 78% mantuvo la respuesta a los 12 meses y un 56% a los 24 meses.

Los efectos adversos más comunes con fostamatinib fueron: diarrea (31%) hipertensión (28%) y náuseas (19%), generalmente leves.

Fostamatinib se administra a 100 mg/12h por vía oral, pudiéndose escalar a 150 mg/12h si el recuento de plaquetas permanece $< 50000 \times 10^9/L$ tras 4 semanas de terapia. Dosis más elevadas no se recomiendan por el aumento de la toxicidad. Si a las 12 semanas no hay respuesta, se debe suspender el fármaco.

En cuanto al precio, 1 mes de fostamatinib cuesta 11340\$ US, 1 mes de eltrombopag 9906\$ US para la dosis de 50 mg y 1 mes de romiplostim a dosis semanal de 250 mg unos 8661\$ US.

El fostamatinib por su baja tasa de respuesta estable (18%) es poco probable que reemplace a la esplenectomía, el rituximab o los análogos de la TPO, pero es una alternativa a contemplar en pacientes con contraindicación de las líneas previas. Se necesitan más estudios para evaluar la eficacia del fármaco e incluso la combinación de fostamatinib con otras terapias.

COMENTARIO

El diagnóstico de la PTI es de exclusión y consiste en la combinación de síntomas y el hallazgo de trombocitopenia. Se debe iniciar tratamiento si el conteo de plaquetas es $< 20-30 \times 10^9/l$ y/o hay manifestaciones hemorrágicas¹. La primera línea son los corticoides y las inmunoglobulinas intravenosas. La segunda línea, en España, incluye esplenectomía y administración de análogos de la TPO. Si no responde a los previos (tras esplenectomía) se considera refractaria y se opta por el rituximab, la quimioterapia o el tratamiento inmunosupresor².

La esplenectomía ha sido el tratamiento más ampliamente utilizado por respuestas de hasta el 80%, pero con una mortalidad de hasta el 1% y complicaciones del 10% durante la intervención. Es por esto que está siendo sustituida por los análogos de la TPO, que presentan respuestas superiores al 70%³, pero su inconveniente es un mayor riesgo de trombosis venosa portal en pacientes con hepatopatía crónica con romiplostim y aumento de riesgo de tromboembolismo y hepatotoxicidad con eltrombopag. Pese a las buenas respuestas de los

fármacos mencionados, cuando dejan de funcionar o bien el paciente padece hepatopatía crónica concomitante, nos encontramos ante una encrucijada.

Se están estudiando nuevos análogos de la TPO como avatrombopag, lusutrombopag y hetrombopag, los dos primeros aprobados recientemente por la FDA para el tratamiento de PTI. Avatrombopag parece ofrecer una alternativa atractiva a los análogos de TPO ya que no presenta hepatotoxicidad significativa y es un fármaco vía oral⁴. Lusutrombopag se ha estudiado en pacientes con hepatopatía crónica y cirrosis que van a ser sometidos a intervención o procedimiento objetivándose una buena respuesta, así como un perfil de seguridad aceptable⁵. Otro fármaco en estudio es el ozanolixizumab, un anticuerpo monoclonal humanizado, desarrollado con el objetivo de reducir los niveles de IgG en enfermedades autoinmunes y aloinmunes, pero con resultados aún muy preliminares⁶.

Fostamatinib pese a presentar respuestas modestas (18% mantenidas), utiliza una vía alternativa para aquellos pacientes refractarios que han fracasado a la esplenectomía, agentes trombopoyéticos y/o rituximab, por lo que podría ser útil en este perfil de pacientes⁷.

Por el momento parece que los fármacos de los que disponemos son la mejor alternativa por sus buenas respuestas con efectos adversos infrecuentes y leves. Aun así, seguimos teniendo pacientes refractarios. Es por ello que son necesarios más estudios que valoren el perfil de toxicidad de estos nuevos fármacos, así como que evalúen su respuesta.

BIBLIOGRAFÍA

1. Červinek L. Diagnosis and treatment of immune thrombocytopenia. *Vnitr Lek. Summer 2018;64(5):526-529.*
2. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de Consenso. SEHH.
3. Liebman HA, Pullarkat V. Diagnosis and management of immune thrombocytopenia in the era of thrombopoietin mimetics. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program. 2011;2011:384-390.*
4. Długosz-Danecka M1, Zdziarska J1, Jurczak W1. Avatrombopag for the treatment of immune thrombocytopenia. *Expert Rev Clin Immunol. 2019 Apr;15(4):327-339. doi: 10.1080/1744666X.2019.1587294. Epub 2019 Mar 8.*
5. Peck-Radosavljevic et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology. 2019 Feb 14. doi: 10.1002/hep.30561*
6. Tadeusz Robak, Isidro Jarque, Vasile Musteata, Peter Kiessling, Ute Massow, James Higginson, Rose Snipes and Stephen Jolles. Phase II, Multiple-Dose Study of Anti-FcRn Antibody, Rozanolixizumab (UCB7665), in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia: Interim Analysis. *Blood 2017 130:15*
7. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol. 2018;93(7):921-930.*