

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de fostamatinib (Tavlesse®) en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (PTI) crónica resistente a otros tratamientos

IPT, 55/2021. V1

Fecha de publicación: 12 de noviembre de 2021¹

La trombocitopenia es una reducción en el número de trombocitos o plaquetas circulantes en la sangre, que representan un papel crítico en la hemostasia. La trombopoyetina (TPO), que se sintetiza principalmente en el hígado, es la hormona que estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea, dando lugar a la formación de plaquetas. Las cifras normales de plaquetas en sangre son de 150.000 a 450.000/ μ L, y generalmente se indica que existe trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas en la sangre es menor a 150.000/ μ L.

La trombocitopenia inmune (PTI) primaria es una enfermedad autoinmune adquirida, caracterizada por trombocitopenia aislada, definida como un recuento de plaquetas en sangre periférica inferior a 100.000/ μ L, una tendencia variable a la hemorragia y la ausencia de cualquier causa subyacente. Anteriormente, las siglas PTI hacían referencia a púrpura trombocitopénica idiopática. Esta terminología se ha revisado debido al conocimiento actual del mecanismo inmunitario de la enfermedad, y a la ausencia, o signos mínimos, de sangrado o púrpura en la mayoría de los casos (1).

La PTI se presenta como forma primaria, en ausencia de otras causas o trastornos que puedan estar asociados a la trombocitopenia, o como forma secundaria, asociada a otro trastorno subyacente, generalmente inmune o infeccioso (como por ejemplo lupus eritematoso sistémico o VIH) (2).

La PTI se clasifica según su duración en reciente (< 3 meses), persistente (3-12 meses de duración) y crónica (\geq 12 meses de duración).

En Europa, la incidencia de PTI en adultos es de 1,6 a 3,9 casos por 100.000/año. La incidencia es creciente en edad avanzada e igual para ambos sexos, excepto entre los 30 y 60 años, en ese periodo de edad la enfermedad presenta una prevalencia mayor en mujeres. La PTI infantil tiene una incidencia de entre 1,9 y 6,4 casos por 100.000/año con una distribución igual entre ambos sexos (1). Se estima que hay 50.000 pacientes adultos con PTI crónica en la Unión Europea (3).

La patogénesis de la PTI es compleja, incluye alteraciones en la inmunidad tanto humoral, como celular (2). Los mecanismos fisiopatológicos de la PTI primaria incluyen la destrucción de plaquetas mediada por anticuerpos, la megacariocitopoyesis deteriorada y la destrucción de plaquetas mediada por células T. Cada mecanismo patológico desempeña un papel diferente en cada paciente (3).

Actualmente, el diagnóstico de PTI primaria es de exclusión de otras causas de trombocitopenia, cuando los antecedentes, el examen

físico, y el recuento en sangre periférica no sugieran otra etiología para la trombocitopenia.

El principal problema clínico en pacientes con PTI primaria es un mayor riesgo de hemorragias, aunque los síntomas de sangrado no siempre están presentes. No existe una correlación exacta entre los niveles de plaquetas y las manifestaciones hemorrágicas, aunque estas son más frecuentes en pacientes con niveles < 10.000/ μ L (4). Existen factores adicionales que pueden aumentar el riesgo (por ejemplo, edad avanzada, factores de estilo de vida, medicamentos concomitantes, trastornos hemorrágicos congénitos o adquiridos) y que deben evaluarse antes de determinar el tratamiento adecuado (3).

La tasa de mortalidad es baja, aunque aumenta con la edad, ciertas comorbilidades y en enfermedad grave de larga duración. La mortalidad a los 5 años es del 2,2% para pacientes menores de 40 años y del 47,8% para pacientes mayores de 60 años. La mortalidad debida a una hemorragia constituye una preocupación mayor, siendo la tasa estimada de hemorragia mortal de alrededor de 0,02 a 0,04 casos por paciente adulto durante un año en riesgo (3).

La remisión de la enfermedad ocurre, generalmente, durante el primer año desde el diagnóstico. Datos disponibles reflejan tasas de remisión a los 12 meses superiores en niños que en adultos (5). Mientras que la PTI en adultos generalmente tiene un inicio insidioso, sin enfermedad viral u otra enfermedad anterior y, normalmente, sigue un curso crónico, la PTI en niños habitualmente es de corta duración y al menos dos tercios se recuperan espontáneamente en un periodo de 6 meses (1,3).

El objetivo principal del tratamiento de la PTI se centra en proporcionar un recuento de plaquetas que evite hemorragias graves en lugar de corregir el recuento de plaquetas a niveles dentro del rango de la normalidad. El tratamiento de la PTI debe adaptarse individualmente a cada paciente y rara vez se indica en aquellos con recuentos de plaquetas > 50.000/ μ L en ausencia de sangrado, trauma, cirugía o factores de alto riesgo (por ejemplo, pacientes en tratamiento con anticoagulantes) (3).

El manejo de la PTI primaria varía ampliamente y las guías internacionales actuales recomiendan diferentes opciones de primera y segunda línea, incluidos algunos medicamentos que no han sido autorizados en Europa para esta patología. En la PTI secundaria el tratamiento debe dirigirse a la condición médica subyacente, no requiriéndose la inmunomodulación frecuentemente utilizada para el tratamiento de la PTI primaria (1).

Las opciones de tratamiento de primera línea para la PTI primaria incluyen los corticosteroides, inmunoglobulina intravenosa (Ig i.v.) e inmunoglobulina anti-D intravenosa (anti-D Ig i.v., solo para pacientes no esplenectomizados Rh(D) positivos). Estas dos últimas solas o en combinación con corticoides.

Los pacientes no respondedores, que no toleren los efectos secundarios de los corticoides o que sufran una recaída pueden recibir tratamientos farmacológicos de segunda línea o esplenectomía. No obstante, no existe evidencia sólida que defina la mejor estrategia. Los clínicos deben realizar valoraciones individuales sobre la naturaleza de los tratamientos posteriores basándose en el perfil del paciente (historia de hemorragias, comorbilidades, adherencia al tratamiento), las preferencias del paciente y la disponibilidad de los fármacos.

La esplenectomía proporciona una eficacia a largo plazo en el 60% de los casos aproximadamente. Sin embargo, este procedimiento es invasivo, irreversible, y se asocia con complicaciones postoperatorias. Por tanto, para permitir la posibilidad de remisiones espontáneas o inducidas por terapia, la esplenectomía se suele recomendar, cuando hayan transcurrido 12 meses desde el diagnóstico después del fracaso

¹ Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 22 de septiembre de 2020.

de terapias farmacológicas y según la edad del paciente y comorbilidades (3,6,7,8). Otro tratamiento de segunda línea son los agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO-RA): eltrombopag (Revolade®) (9) y romiplostim (Nplate®) (10). Ambos están autorizados para el tratamiento de la PTI primaria en pacientes con más de 1 año de edad que son refractarios a otros tratamientos (como, por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas). No obstante, los beneficios y los riesgos del tratamiento a largo plazo con TPO-RA se están aún determinando. Entre los riesgos potenciales de ambos fármacos destacan fibrosis medular generalmente reversible, eventos tromboembólicos y progresión de síndromes mielodisplásicos existentes. En el caso de eltrombopag además, se debe tener en cuenta la toxicidad ocular y hepatotoxicidad (9, 10).

En pacientes que continúan con trombocitopenia grave y hemorragia sintomática a pesar de los tratamientos de primera y segunda línea, el diagnóstico de PTI refractaria crónica es apropiado. Entre los tratamientos de tercera línea se incluyen, alcaloides de la vinca, danazol o inmunosupresores como rituximab, ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina o micofenolato de mofetilo. Estos tratamientos carecen de datos robustos de eficacia, presentan toxicidad significativa y se usan fuera de ficha técnica, a excepción de azatioprina (7,8,11-12).

FOSTAMATINIB (TAVLESSE®) (3, 13)

Fostamatinib ha sido autorizado para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

La dosis inicial recomendada es de 100 mg dos veces al día administrados por vía oral. Tras 4 semanas de tratamiento, la dosis puede aumentarse a 150 mg dos veces al día en función del recuento de plaquetas y de la tolerabilidad. No deben superarse dosis diarias de 300 mg. Se debe utilizar la dosis más baja posible para conseguir y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$.

En el caso de algunas reacciones adversas como hipertensión, toxicidad hepática, diarrea o neutropenia puede hacer necesario reducir la dosis, interrumpir o suspender definitivamente la administración de fostamatinib.

Farmacología (3, 13-16)

Fostamatinib es un profármaco que ejerce su actividad a través de su metabolito activo principal, R406, que es un inhibidor potente y relativamente selectivo de la tirosina-cinasa esplénica (SYK). R406 inhibe la transducción de señales de los receptores de los linfocitos B y de los receptores activadores de la región Fc fragmento cristalizabile- de los anticuerpos, los cuales desempeñan una función esencial en las respuestas celulares mediadas por anticuerpos. El metabolito R406 reduce la destrucción de las plaquetas mediada por anticuerpos.

Fostamatinib presenta una farmacocinética proporcional a la dosis dentro del rango terapéutico y hasta dosis de 200 mg dos veces al día, produciéndose un aumento de la exposición a dosis superiores. La biodisponibilidad media absoluta del metabolito R406 tras una única dosis de 150 mg de fostamatinib es del 55% (IC 90%: 42,5-70,3). El amplio intervalo de confianza (IC) indica una alta variabilidad en la biodisponibilidad cuyo rango oscila entre 30% y 85%. Fostamatinib se une en gran medida a las proteínas plasmáticas (98,3%) y se distribuye de forma reversible en las células sanguíneas. Se metaboliza en el intestino por la fosfatasa alcalina, formando el principal metabolito activo, R406, el cual se metaboliza, principalmente mediante oxidación, a través del CYP3A4, o por glucuronidación, a través de UDP glucuronosiltransferasa 1A9. La excreción se produce mayoritariamente a través de las heces (80%) y de forma minoritaria a través de la orina (20%).

La farmacocinética de fostamatinib no se ve alterada en insuficiencia renal, ni en insuficiencia hepática. Sin embargo, debido a que fostamatinib puede causar la elevación de las enzimas hepáticas y toxicidad hepática, fostamatinib no debe usarse en pacientes con PTI

e insuficiencia hepática grave. La función hepática debe monitorizarse en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. En insuficiencia renal, no es necesario el ajuste de dosis.

Eficacia (3, 13, 17-18)

La eficacia de fostamatinib se ha demostrado en 4 ensayos clínicos: un estudio fase II abierto, no controlado, de búsqueda de dosis (N= 18); dos estudios en fase III, multicéntricos y multinacionales, FIT-1 (C788047 - NCT02076399; N=76) y FIT-2 (C788 048 - NCT02076412; N=74); y un estudio de soporte de extensión, FIT-3 (C788 049 - NCT02077192; N=123), abierto, actualmente en marcha, en el que se evalúa la eficacia y seguridad a largo plazo (3).

Estudios pivotaes FIT-1 y FIT-2

FIT-1 y FIT-2 fueron estudios en fase III, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo e idénticos que se realizaron en diferentes países en pacientes ≥ 18 años con PTI primaria persistente o crónica. Se incluyeron un total de 150 pacientes que habían tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo con TPO-RA (romiplostim o eltrombopag), corticosteroides, esplenectomía, o inmunoglobulina intravenosa. Los pacientes debían tener un recuento medio de plaquetas $< 30.000/\mu\text{L}$ en al menos 3 determinaciones basales en los 3 meses anteriores al inicio del estudio, y al menos 2 de los recuentos debían haberse obtenido durante el periodo de cribado en los 14-7 días antes de iniciar el tratamiento. Ninguna determinación debía ser $> 35.000/\mu\text{L}$ a menos que fuera tras una terapia de rescate. La puntuación del índice de Karnofsky debía ser ≥ 70 .

En ambos estudios se excluyeron a pacientes con PTI secundaria asociada a linfoma, leucemia linfocítica crónica, infección viral, trastornos autoinmunes, enfermedad tiroidea, VIH o hepatitis; pacientes con trombocitopenia aloinmune, o con trombocitopenia asociada a mielodisplasia. Se excluyeron, además, sujetos con anemia hemolítica autoinmune y sujetos con trastornos activos clínicamente significativos (respiratorios, gastrointestinales o renales, entre otros) que pudieran alterar el efecto o la farmacocinética del fármaco. No se incluyeron sujetos con algún evento cardiovascular importante en los 6 meses previos a la aleatorización, coagulopatías, hipertensión mal controlada, parámetros de laboratorio con valores fuera del rango de la normalidad, ni sujetos con una puntuación de grado 2 en cualquier localización según la escala hemorrágica de PTI (IBLS) (3).

Los pacientes incluidos en los estudios fueron aleatorizados 2:1 a recibir dos veces al día 100 mg de fostamatinib (n=101) o placebo (n=49) durante 24 semanas. Se aumentó la dosis en no respondedores a 150 mg dos veces al día (o placebo) tras 4 semanas de tratamiento. En función del recuento de plaquetas y de la tolerabilidad, la dosis fue incrementada en el 86 % de los pacientes. Por otra parte, la dosis administrada se podía reducir a 100 mg una vez al día en caso de intolerancia o reacciones adversas. Los pacientes se estratificaron en función de la esplenectomía previa y del grado de trombocitopenia (plaquetas $< 15.000/\mu\text{L}$ o $\geq 15.000/\mu\text{L}$).

Los pacientes tuvieron un periodo de lavado, en el que se suspendió, hasta 8 semanas antes de la aleatorización, toda medicación diferente a la permitida como medicación concomitante. Se permitió el uso de tratamiento concomitante para la PTI con glucocorticoides (en dosis diaria < 20 mg de prednisona o equivalente), azatioprina o danazol. La dosis del tratamiento concomitante debía haber permanecido estable durante al menos los 14 días previos al inicio del estudio y debía mantenerse estable durante el mismo. En caso necesario, se permitió tratamiento de rescate (mayor dosis de la terapia concomitante, Ig i.v., anti-D Ig i.v., corticoides o transfusión de plaquetas) (3, 17).

El objetivo principal de los estudios fue demostrar la superioridad de fostamatinib frente a placebo para alcanzar una respuesta estable a nivel de recuento de plaquetas en pacientes con PTI

persistente/crónica. Como objetivos secundarios se evaluaron la incidencia de complicaciones hemorrágicas, y la seguridad y tolerabilidad.

La variable primaria de eficacia fue la respuesta plaquetaria estable en la semana 24, definida como un recuento plaquetario $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en al menos 4 de las últimas 6 visitas programadas cada dos semanas entre las semanas 14 y 24, ambas inclusive, y sin haber recibido tratamiento de rescate. Todas las variables de eficacia fueron analizadas considerando la población por intención de tratar (ITT) que incluyó a todos los pacientes aleatorizados. Los pacientes podían retirarse del estudio debido a falta de respuesta tras 12 semanas de tratamiento o si se requería tratamiento de rescate después de la semana 10. Se consideraron no respondedores los pacientes que interrumpieron el tratamiento antes de la semana 24 debido a ausencia de eficacia, reacciones adversas o debido a que recibieron tratamiento de rescate después de la semana 10. Se realizó un análisis de sensibilidad en el que se consideraron como pacientes no respondedores, todos los pacientes para los que no había datos de los niveles de plaquetas (3).

Las variables secundarias de eficacia fueron recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en la semana 12 y en la semana 24; en pacientes con un recuento basal de plaquetas $< 15.000/\mu\text{L}$: recuento de plaquetas $\geq 30.000/\mu\text{L}$ y al menos $20.000/\mu\text{L}$ por encima del valor basal en la semana 12 y en la semana 24; y frecuencia y gravedad del sangrado según las escalas IBSL y de la Organización Mundial de la Salud (OMS) durante el período de estudio de 24 semanas (3).

Los pacientes incluidos en los ensayos clínicos aleatorizados (ECAs) pivotaes tenían una mediana de edad de 54 años ($26\% \geq 65$ años, y $10\% \geq 75$ años), siendo el 61% mujeres y el 93% de raza blanca. La mayoría de los pacientes tenía PTI crónica (93%), con una mediana de tiempo transcurrido desde el diagnóstico de PTI de 8,5 años (rango 0,3-53 años), siendo en el 74% la duración de la PTI ≥ 3 años. Los pacientes habían recibido una mediana de 3 tratamientos previos (rango de 1 a 13), los más frecuentes fueron corticosteroides (94%), inmunoglobulinas (53%), TPO-RA (48%), inmunosupresores (44%) y rituximab (32%). El 35% se había sometido a esplenectomía. En el momento basal, la mediana del recuento de plaquetas era de $16.000/\mu\text{L}$ (siendo $< 15.000/\mu\text{L}$ en el 45% de los pacientes). A los sujetos del estudio se les permitió continuar con medicaciones concomitantes para tratar la PTI (corticosteroides, inmunosupresores, inmunoglobulinas y/o danazol) a lo largo del estudio si estaban con una dosis estable de la misma los 14 días antes del reclutamiento, y el 46% de los pacientes ($n=70$) recibió una de esas medicaciones (13,17). De ellos, 59 (39,3%) continuaron con corticosteroides, 5 (3,3%) con inmunoglobulinas, 7 (4,7%) con azatioprina y 2 (1,3%) con danazol (17).

Las características basales de los pacientes estuvieron bien balanceadas entre los grupos fostamatinib y placebo en cada ECA, a excepción del recuento de plaquetas en el estudio FIT-2, que fue superior en el grupo con placebo frente a fostamatinib (23.958 vs. $15.900/\mu\text{L}$, respectivamente). En relación a las características clínicas basales, los pacientes de FIT-2, en comparación con los pacientes del estudio FIT-1, tuvieron una mayor duración de la PTI; porcentajes inferiores de esplenectomía previa, de uso de Ig i.v./ anti-D Ig i.v., TPO-RA y rituximab; y porcentajes superiores de uso de ciclofosfamida, alcaloides de la vinca y danazol (17).

Los resultados de los estudios FIT-1 y FIT-2 fueron analizados de forma independiente y agrupada al presentar un diseño idéntico (Tabla 1).

Considerando los datos agrupados de los dos ECAs, el 17,8 % de los sujetos logró una respuesta plaquetaria estable en el grupo de fostamatinib frente al 2,1% en el grupo de placebo ($p = 0,0072$). Al retirar del análisis al paciente considerado no respondedor, la

respuesta plaquetaria estable fue del 16,8% vs. 2,1%, respectivamente ($p = 0,0071$) (13).

Tabla 1. Resultados de la variable principal. Datos de cada estudio pivotal y resultados agrupados (13)

Resultados del estudio	Parámetros estadísticos	Estudio C788-047		Estudio C788-048		Estudios agrupados		Población refractaria ²	
		Fosta (N=51)	Placebo (N=25)	Fosta (N=50)	Placebo (N=24)	Fosta (N=101)	Placebo (N=49)	Fosta (N=72)	Placebo (N=23)
Respuesta plaquetaria estable ¹	n%	8 (16)	0 (0)	9 (18)	1 (4)	17 (17)	1 (2)	10 (14)	0 (0)
	IC del 95%	(5,7 y 25,7)	(0,0)	(7,4 y 28,7)	(0 y 12,2)	(9,5 y 24,1)	(0 y 6,0)	(5,9 y 21,9)	(0,0)
	Valor de p	$p^2=0,0471$		NS		$p^2=0,0071$		$p^2=0,0287$	
Candidato a C788-049 ³ en la semana 12 ⁴	n(%)	28 (55)	22 (88)	33 (66)	19 (79)	61 (60)	41 (84)	43 (60)	29 (88)
Estudio completado (semana 24)	n(%)	12 (24)	1 (4)	13 (26)	2 (8)	25 (25)	3 (6)	16 (22)	1 (3)

¹Se incluyen todos los pacientes con recuentos de plaquetas y se excluye a los pacientes cuyos recuentos de plaquetas se midieron tras el tratamiento de rescate después de la semana 10.

²Valor de p de la prueba exacta de Fisher.

³FIT-3: estudio de extensión abierto.

⁴Los pacientes que no habían respondido al tratamiento después de 12 semanas eran candidatos a participar en un estudio de extensión abierto.

⁵La población de pacientes refractarios se define como el subgrupo de pacientes que habían recibido tres o más terapias previas para la PTI.

IC= Intervalo de confianza; NS = no significativo.

En relación a los subgrupos, se estudió la variable principal en los subgrupos pre-especificados al inicio del estudio en base a características demográficas como la edad y el sexo, y según características basales clínicas como el recuento de plaquetas ($< 15.000/\mu\text{L}$ vs. $\geq 15.000/\mu\text{L}$), tratamiento previo con TPO-RA y esplenectomía previa. No obstante, el limitado número de pacientes impide extraer diferencias concluyentes entre subgrupos (3).

Se realizó, además, un análisis de subgrupos en el que se evaluó el recuento plaquetario en los pacientes refractarios, definidos estos como el subgrupo de pacientes que habían recibido previamente tres o más terapias para el tratamiento de la PTI primaria. Los resultados en la variable principal, recuento de plaquetas estable en la población refractaria son comparables a los resultados de la población global (13).

Los resultados de las variables secundarias de eficacia, respuesta plaquetaria $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en las semanas 12 y 24, tanto en la población global, como en pacientes con un recuento de plaquetas basal bajo, se consideran de apoyo al resultado de la variable principal de eficacia (Tabla 2). Por otra parte, los síntomas de sangrado se evaluaron en cada visita utilizando dos escalas, IBSL y la escala de la OMS. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos de tratamiento para las variables secundarias de puntuación de sangrado (Tabla 2). Los resultados en la población por protocolo fueron similares a los resultados obtenidos en la población por ITT para las variables de puntuación de gravedad de las hemorragias en IBSL y en la escala de la OMS (3).

Tabla 2. Resultados de las variables secundarias de eficacia. Datos agrupados de los estudios FIT-1 y FIT-2.

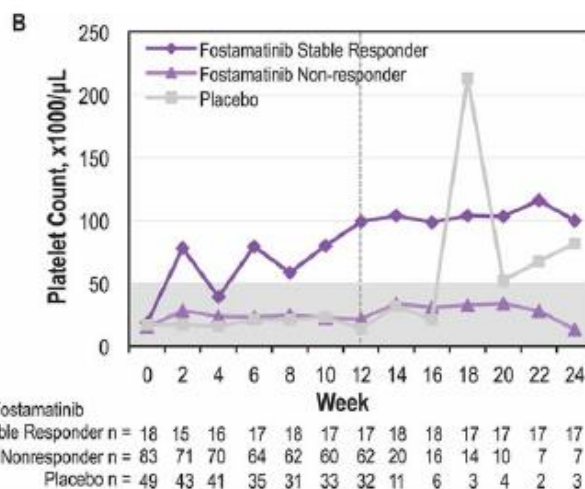
Parámetro	Fostamatinib (N=101)	Placebo (N=49)	Diferencia de tratamiento (IC 95%) ^a
Respuesta plaquetaria $\geq 50.000/\mu\text{L}$			
Semana 12			
N (%)	23 (22,8)	3 (6,1)	16,6 (6,1, 27,2)
Semana 24			
N (%)	16 (15,8)	1 (2,0)	13,8 (5,7, 21,9)
Recuento de $\geq 30.000/\mu\text{L}$ y $\geq 20.000/\mu\text{L}$ por encima del valor basal, en pacientes con un recuento basal de $< 15.000/\mu\text{L}$			
Semana 12			
n/N (%)	10/47 (21,3)	1/21 (4,8)	16,5 (1,7, 31,3)
Semana 24			
n/N (%)	7/47 (14,9)	0/21 (0,0)	14,9 (4,7, 25,1)
Puntuación en escala de sangrado en PTI (IBLS) durante el período de 24 semanas			
Media	0,09	0,1	-0,01 (-0,05, 0,02)
Mediana	0,06	0,09	
DE	0,106	0,095	
Min- máx	0,0 - 0,5	0,0 - 0,3	
Puntuación según la escala de sangrado de la OMS en el período de 24 semanas			
Media	0,43	0,42	0,02 (-0,17, 0,20)
Mediana	0,17	0,17	
DE	0,564	0,515	
Min-máx	0,0 - 2,8	0,0 - 2,0	

DE = desviación estándar; IC= Intervalo de confianza; IBLS= escala hemorrágica de la PTI; OMS= Organización Mundial de la Salud.

^a Diferencia de tratamiento = fostamatinib % - placebo %. Intervalo de confianza calculado basado en distribución-t para variables continuas y en la aproximación normal para variables categóricas.

La variable *post-hoc* respuesta global fue definida como al menos 1 recuento de plaquetas $> 50.000/\mu\text{L}$ dentro de las primeras 12 semanas (esta variable incluye a los respondedores estables). El 43% de los pacientes tratados con fostamatinib en comparación con el 14% del grupo de placebo consiguió una respuesta global ($p = 0,0006$) (17). Otros análisis *post-hoc* incluyeron el tiempo hasta la respuesta y la mediana del recuento de plaquetas según la respuesta (respuesta estable, global o ausencia de respuesta). Se observó una respuesta terapéutica inicial (recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$) en el plazo de 6 semanas en la mayoría de los pacientes con respuesta (11 de 17 pacientes con respuesta) y en el plazo de 12 semanas en todos los pacientes con respuesta estable (Figura A). Entre los pacientes con respuesta estable, la mediana del recuento de plaquetas aumentó a $95.000/\mu\text{L}$, con un máximo de $150.000/\mu\text{L}$. El 30% y el 45% de los pacientes tratados con fostamatinib o placebo, respectivamente, necesitaron medicación de rescate (13).

Figura A. Mediana del recuento de plaquetas, de 0 a 24 semanas en respondedores estables, no respondedores y placebo. (17)



Un mayor número de pacientes en el grupo de fostamatinib completaron las 24 semanas de tratamiento en comparación con el grupo placebo. Las causas de interrupción del estudio fueron similares en ambos estudios pivotaes. La mayoría de no respondedores con fostamatinib (55% en FIT-1 y 66% en FIT-2) y la mayoría de los pacientes con placebo (88% en FIT-1 y 79% en FIT-2) interrumpieron el tratamiento en la semana 12, y fueron incluidos en el estudio abierto de extensión FIT-3 (17).

Estudio de extensión FIT-3

La seguridad y la eficacia de fostamatinib a largo plazo se evaluaron en un estudio abierto de extensión, actualmente en marcha y con una duración estimada de 5 años. En este estudio participaron 123 pacientes de los estudios FIT-1 y FIT-2 (44 habían recibido previamente placebo y 79, fostamatinib) que habían completado las 24 semanas de tratamiento en los ECAs pivotaes o que no habían respondido al tratamiento después de al menos 12 semanas, habiendo recibido fostamatinib 150 mg dos veces al día durante ≥ 4 semanas (3, 18). Aproximadamente, el 34% de los pacientes permanecían en el estudio en el momento de corte para el análisis intermedio (marzo 2018) (3). Los pacientes fueron evaluados cada 2 semanas en los ECAs, mientras que, en el estudio de extensión, fueron evaluados con una frecuencia no inferior a mensual durante 18 meses y después, bimensual hasta los 5 años de seguimiento (18). Los pacientes que tenían un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en el momento de la transferencia al estudio de extensión siguieron recibiendo la misma dosis y régimen de fostamatinib. Los pacientes no respondedores en los ensayos pivotaes recibieron en el estudio de extensión una dosis de 100 mg dos veces al día. La dosis podía aumentarse a 150 mg dos veces/día en la semana 4 o posterior si el recuento de plaquetas todavía era $< 50.000/\mu\text{L}$ y si había una buena tolerancia. La dosis podía reducirse si ocurría un evento adverso (EA) dosis-limitante. Al igual que en los estudios pivotaes, se permitió el uso medicación concomitante estable, así como terapia de rescate. En los 2 ECAs, la dosis del tratamiento concomitante no podía cambiarse durante el estudio, mientras que, en el estudio de extensión, la dosis del tratamiento concomitante podía ser reducida cuando se alcanzaba un recuento plaquetario estable $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (3, 18).

El objetivo principal de este estudio fue la evaluación de la seguridad a largo plazo. Los objetivos secundarios estaban relacionados con la eficacia a largo plazo (versión 1 de la variable primaria de eficacia) y la respuesta plaquetaria estable en pacientes que habían recibido previamente placebo (versión 2 de la variable primaria de eficacia), así como con la evaluación del perfil farmacocinético de fostamatinib en PTI primaria persistente / crónica.

En este documento se presentan los resultados observados en un análisis intermedio.

La respuesta plaquetaria estable a largo plazo tenía el objetivo de evaluar la eficacia en todos los pacientes en tratamiento activo tanto en uno de los estudios previos, como en el estudio de extensión o en ambos. Se define como: ≥ 1 recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dentro de las 12 semanas posteriores al comienzo del tratamiento con fostamatinib y

- respuesta plaquetaria estable sostenida definida como ausencia de un recuento plaquetario $< 50.000/\mu\text{L}$ en 2 visitas separadas al menos por 4 semanas, sin terapia de rescate, en un periodo de 12 meses tras haber alcanzado el objetivo de recuento de plaquetas.
- Los pacientes que discontinuaron el tratamiento (por cualquier motivo) o recibieron tratamiento de rescate dentro de los 12 meses posteriores a alcanzar el objetivo inicial de un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ se consideraron no respondedores con respecto a esta variable (3).

El 15,4% de los pacientes (19/123) (IC 95%: 9,6% - 23,1%) lograron una respuesta plaquetaria en 12 semanas y mantuvo la respuesta plaquetaria estable durante al menos 12 meses.

La respuesta plaquetaria estable en sujetos tratados previamente con placebo tenía el objetivo de alcanzar y mantener recuentos plaquetarios estables y de evaluar la respuesta intra-sujeto en pacientes que habían sido aleatorizados a placebo en los estudios pivotaes y posteriormente habían iniciado fostamatinib en el estudio de extensión, en el que cada paciente actúa como su propio control. Esta versión de la variable primaria de eficacia se define con los dos siguientes criterios:

- ≥ 1 recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ dentro de las 12 semanas posteriores al comienzo del tratamiento y
- respuesta plaquetaria estable sostenida definida como ausencia de un recuento plaquetario $< 50.000/\mu\text{L}$ en 2 visitas separadas al menos por 4 semanas, sin terapia de rescate, en un periodo de 12 semanas tras haber alcanzado el objetivo de recuento de plaquetas (3).

Como variable secundaria de eficacia se determinó la duración de la respuesta plaquetaria que se definió como el tiempo transcurrido desde la primera visita con un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ hasta el uso de medicamentos de rescate o hasta la primera de dos visitas consecutivas (al menos con 4 semanas de diferencia) con recuentos de plaquetas $< 30.000/\mu\text{L}$ (18). Se consideraron no respondedores los pacientes que interrumpieron el tratamiento o que recibieron medicación de rescate dentro de las 12 semanas posteriores tras conseguir un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ (3).

El 22,7% (10/44) de los pacientes tratados con placebo en los estudios aleatorizados lograron una respuesta plaquetaria estable a fostamatinib en el estudio de extensión, incluido un sujeto que había alcanzado respuesta estable con placebo en uno de los ECAs (3, 18). La diferencia (fostamatinib - placebo) en la proporción de respuesta fue del 20,5% (IC 95%: 8,5% - 32,4%).

Entre los pacientes que lograron una respuesta estable, 18 mantuvieron el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ durante ≥ 12 meses (13, 18).

El 44% (64/146) de los pacientes que recibió fostamatinib, incluidos los pacientes que tuvieron una respuesta estable, logró una respuesta plaquetaria global. En pacientes con respuesta global, la mediana del recuento de plaquetas fue de $63.250/\mu\text{L}$ (14.500 - $277.000/\mu\text{L}$) en todas las visitas de tratamiento, con la mediana mantenida en valores $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en cada visita (18).

Seguridad (3, 13; 17-18)

Un total de 4.699 sujetos ha sido expuesto a fostamatinib en 53 estudios, los cuales incluyen voluntarios sanos, y pacientes con PTI, artritis reumatoide o cáncer. El desarrollo clínico de fostamatinib en PTI incluye un total de 146 pacientes expuestos a este fármaco, tratados con dosis de 150-300 mg/día.

Los datos principales de seguridad se derivan de los 2 estudios en fase III (FIT-1 y FIT-2) y del ensayo de extensión (FIT-3). La exposición al fármaco en los ECAs fue de una mediana de 2,8 meses (18). Mientras que, en el período de exposición a fostamatinib (ensayos pivotaes más estudio de extensión), 98 pacientes recibieron fostamatinib ≥ 24 semanas (168 días) con una mediana de 204 días (3).

En los estudios FIT-1 y FIT-2, el 83% y 75% de los pacientes en los grupos de fostamatinib y placebo, respectivamente, experimentaron al menos un EA. Durante el período de exposición a fostamatinib, el 87% de los pacientes presentó al menos un EA.

En los ECAs, la mayoría de los casos de eventos adversos EAs fueron leves (32% con fostamatinib y 42% con placebo) o moderados (35% con fostamatinib y 19% con placebo). Durante el período de exposición a fostamatinib los EAs fueron moderados y leves en el 41% y 22% de los pacientes, respectivamente. El 59% y el 27% de los EAs se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento con fostamatinib y placebo, respectivamente, en los estudios aleatorizados. Mientras que, durante el período de exposición a fostamatinib, el 66% de los EAs se consideraron posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento con fostamatinib. No se notificaron EAs nuevos o con mayor frecuencia debido a una administración de fostamatinib más prolongada durante el estudio de extensión FIT-3 (3).

Durante el período de exposición a fostamatinib, el 2,1% de los pacientes falleció debido a un EA. Se notificaron 3 muertes durante el desarrollo clínico de fostamatinib en pacientes con PTI primaria en los estudios FIT-1, FIT-2 y FIT-3. Las muertes fueron por sepsis (en el brazo de placebo) neumonía lobar y por mieloma múltiple (en el brazo de fostamatinib). Se consideró poco probable que las muertes por sepsis y neumonía bilateral estén relacionadas con el tratamiento con fostamatinib, mientras que, respecto a la muerte por mieloma, la relación causal con fostamatinib se consideró incierta.

En relación a las neoplasias, por una parte, no se notificaron con mayor frecuencia en el grupo de fostamatinib en comparación con placebo. Sin embargo, esto puede ser debido al corto período de tratamiento y seguimiento en los ensayos en PTI. Por otra parte, en los ensayos de fostamatinib en artritis reumatoide, se notificaron 19 neoplasias (n= 2.205) en pacientes tratados con fostamatinib a dosis de 200-300 mg/día y 12 neoplasias (n= 1.232) con dosis de fostamatinib de 100-150 mg/día. En el programa de desarrollo clínico de fostamatinib para la artritis reumatoide, se determinó que la tasa de incidencia de mortalidad por cualquier causa fue de 0,6 por 100 personas-año (IC 95%: 0,40 - 0,88); la tasa de incidencia de mortalidad cardiovascular fue de 0,22 por 100 personas-año (IC 95%: 0,11 - 0,41); y la tasa de mortalidad por infección fue de 0,20 por 100 personas-año (IC 95%: 0,09 - 0,38) (3).

En los ECAs, la incidencia de hemorragias fue del 29% y 37% en los pacientes de los grupos de fostamatinib y placebo, respectivamente. La incidencia de EAs (9,9% vs. 16,3%) y EAs graves (5% vs. 10,2%) relacionados con hemorragias moderadas o intensas fue de aproximadamente la mitad con fostamatinib que con placebo. Solo un sujeto tratado con fostamatinib experimentó un acontecimiento hemorrágico intenso (contusión), mientras que tres sujetos tratados con placebo sufrieron acontecimientos intensos (hemorragia gastrointestinal, menorragia y petequias). Aunque se observó una tendencia a la reducción de los eventos adversos

hemorrágicos con fostamatinib en comparación con el placebo, las diferencias no fueron estadísticamente significativas (13).

El 13% y el 21% de los pacientes tratados con fostamatinib y placebo en los ECAs presentaron EAs graves. Durante el periodo de exposición a fostamatinib, los EAs graves fueron notificados en el 27% de los pacientes. Los EAs graves más frecuentes fueron trombocitopenia (4,8%) y epistaxis (3,4%). Otros EAs graves reportados en más de un paciente fueron neumonía, sepsis, diarrea, hemorragia gastrointestinal, incremento de transaminasas. Los EAs graves se consideraron relacionados con el tratamiento con fostamatinib en 9 pacientes (3).

Se observó heterogeneidad entre los dos ECAs en relación a las retiradas del tratamiento como consecuencia de EAs, con un mayor porcentaje de retiradas con fostamatinib en el estudio FIT-1 (16% frente a 8% con placebo) y menor con fostamatinib en el FIT-2 (4% frente a 9% con placebo) (17). Durante el periodo de exposición a fostamatinib, el 41% de los pacientes, los EAs llevaron a la reducción de dosis, interrupción o retirada del tratamiento con fostamatinib. En el 19% de los pacientes el tratamiento se suspendió debido a un EA. Los EAs más frecuentes que derivaron en la retirada del tratamiento fueron diarrea (4,1%) y neutropenia (2,1%). Por otra parte, los EAs más comunes que derivaron en una reducción de la dosis (diarrea y aumento de enzimas hepáticas) o en la interrupción del tratamiento (diarrea, aumento niveles ALT) en pacientes con PTI estuvieron en línea con los EAs conocidos (3). Tres EAs graves relacionados con el tratamiento (neutropenia febril, crisis hipertensiva y fibrilación auricular) llevaron a la interrupción del mismo y 4 EAs graves relacionados con el tratamiento llevaron a la retirada del mismo (neumonía, diarrea, sepsis e incremento transaminasas) (3).

Durante el periodo de exposición a fostamatinib, entre los principales EAs de intensidad elevada se observaron, litiasis en los conductos biliares, diarrea, disnea, disminución del recuento de plaquetas, neumonía, y nefrolitiasis (3). Los EAs de especial interés (EAs gastrointestinales, hipertensión, neutropenia, infecciones y hepatotoxicidad), aunque están en línea con los EAs de especial interés descritos anteriormente en estudios de artritis reumatoide, presentaron una mayor frecuencia en los estudios pivotaes de PTI, especialmente la hipertensión, los EAs hepáticos y la neutropenia (3).

Los EAs notificados con mayor frecuencia en los ECAs fueron eventos gastrointestinales como diarrea de origen no infeccioso, náuseas, vómitos y dolor abdominal (41% con fostamatinib vs. 21% con placebo); hepatotoxicidad como elevación de transaminasas > 3 veces por encima del límite superior de la normalidad (LSN) (9% vs. 0%; sin daño hepático inducido por el fármaco en ninguno de los grupos); hipertensión (28% vs. 13%); infecciones (30% vs. 21%); y neutropenia (7% vs. 0%). En los ECAs, los EAs más frecuentes que fueron considerados posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento en el grupo con fostamatinib fueron diarrea (27%), náuseas (15%), hipertensión (16%), mareos (9%), incremento de ALT (10%) e incremento de AST (7%). Durante el periodo de exposición a fostamatinib, la diarrea fue el EA relacionado con el tratamiento más frecuentemente reportado.

En general, la incidencia de EAs fue mayor en la población de edad más avanzada. En relación a los EAs graves, se observaron en el 21% de los pacientes \geq 65 años vs. el 9% entre los pacientes < 65 años tratados con fostamatinib. En cuanto a los EAs que provocaron la retirada de fostamatinib, éstos se observaron en el 18% de los pacientes \geq 65 años frente al 7% de los pacientes < 65 años. En los pacientes \geq 65 años, el 39% con fostamatinib presentó hipertensión arterial frente al 18% con placebo. Mientras que entre los pacientes < 65 años, la hipertensión se observó en el 23% con fostamatinib frente al 11% con placebo (13).

Tanto en el plan de gestión de riesgos, como en ficha técnica, se ha incluido como riesgo potencial importante el posible efecto perjudicial sobre la osteogénesis en pacientes menores de 18 años de edad que no han alcanzado la madurez esquelética completa, así como en la osificación de cualquier paciente después de haber sufrido una fractura.

El Comité de Medicamentos de Uso Humano, CHMP por sus siglas en inglés, ha solicitado al laboratorio titular de la autorización de comercialización la realización de un estudio de seguridad posautorización (PASS por sus siglas en inglés), con el objetivo de recopilar información sobre la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de fostamatinib en la práctica clínica (3, 13). Los principales problemas que se evaluarán en el estudio posautorización serán infecciones graves y oportunistas; fracturas óseas y cicatrización de fracturas; osteoporosis; eventos que llevan a la reducción de la dosis administrada o a suspender el tratamiento; EAs graves; embarazo; mortalidad por cualquier causa y EAs de especial interés como diarrea, hipertensión, infecciones, neutropenia y hepatotoxicidad.

DISCUSIÓN

Fostamatinib es un inhibidor de la tirosina-cinasa con actividad demostrada frente a SYK que ha sido autorizado para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

Los datos principales de eficacia y seguridad para esta indicación derivan principalmente de dos ensayos fase III (FIT-1 (C788047; N=76) y FIT-2 (C788048; N=74)), y un estudio de extensión a largo plazo, actualmente en marcha (FIT-3 - C788049; N=123) en los que se incluyeron pacientes adultos con PTI primaria persistente o crónica (mediana de tiempo desde diagnóstico de 8,5 años) tratados previamente con un régimen de tratamiento estándar que incluyeron TPO-RA (romiplostim o eltrombopag), corticosteroides con o sin esplenectomía, e inmunoglobulinas intravenosas.

Los dos estudios fase III de fostamatinib fueron multicéntricos, aleatorizados, doble ciego y controlados por placebo. Los estudios se diseñaron de manera idéntica, presentaban los mismos criterios de inclusión y exclusión y analizaron las mismas variables. Sin embargo, las poblaciones no fueron totalmente comparables entre ambos ECAs al diferir en algunas características basales como en la edad media de los pacientes que fue más avanzada (en 7,5 años) en los pacientes del estudio FIT-1. Además, también existen diferencias entre los dos estudios en relación a la duración de la PTI, recuento de plaquetas, porcentajes de esplenectomía o tratamientos previos.

En el análisis agrupado de los dos estudios, la proporción de pacientes que lograron una respuesta plaquetaria estable fue del 16,8% (17/101) en el grupo de fostamatinib y del 2,1% (1/49) en el grupo de placebo ($p=0,0071$) tras retirar a un paciente por considerarse no respondedor. La respuesta se mantuvo estadísticamente significativa, pero con unos IC 95% muy amplios y con el límite inferior del IC muy próximo a cero. Esto implica que no se puede descartar la posibilidad de observar un número muy limitado de respondedores en la práctica clínica. Al analizar el subgrupo de población refractaria, definida como pacientes que han sido tratados previamente con 3 o más terapias para la PTI, los resultados de la respuesta plaquetaria estable (14% vs 0%; $p=0,0287$) fueron similares a los de la población global.

El estudio de extensión FIT-3 es un estudio abierto y con un número reducido de pacientes. El tamaño muestral no se seleccionó para detectar una diferencia predefinida y las variables no se ajustaron por multiplicidad, por lo que los resultados se consideran únicamente de apoyo (3). Los resultados obtenidos en FIT-3 corroboran los resultados obtenidos con los estudios FIT-1 y FIT-2 y la eficacia se mantuvo durante toda la duración del estudio de extensión. La segunda versión de la variable primaria de eficacia (respuesta plaquetaria estable en sujetos que habían recibido previamente

placebo) apoya el resultado de la variable principal de eficacia de los estudios pivotaes, al lograr el 22,7% de los pacientes una respuesta plaquetaria estable. La diferencia (fostamatinib - placebo) en la respuesta fue del 20,5% (IC 95%: 8,5% - 32,4%). Entre los pacientes que lograron una respuesta estable en los ensayos FIT-1, FIT-2 y FIT-3, 18 mantuvieron el recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ durante ≥ 12 meses.

Las variables secundarias de eficacia de los estudios pivotaes como el recuento de plaquetas en la semana 12 y 24 para toda la población y para el subgrupo de pacientes con un recuento de plaquetas basal $< 15.000/\mu\text{L}$ apoyaron el resultado de la variable primaria. No obstante, los datos disponibles no permiten extraer conclusiones claras con respecto a un efecto clínicamente relevante de fostamatinib en la prevención de hemorragias. Esto no es inesperado, dado que los pacientes con un IBLs alto fueron excluidos del estudio. Cabe destacar, que hubo una diferencia en IBLs entre los dos estudios (mayor en ambos brazos en el estudio FIT-1), lo que puede relacionarse con una media de edad más avanzada de los pacientes incluidos en el estudio FIT-1.

Por otra parte, en los ECAS, el 43% de los pacientes en el grupo de fostamatinib alcanzó una respuesta global frente al 14% en el grupo placebo ($p = 0,0006$). No obstante, se debe tener en cuenta que esta variable fue definida de forma *post-hoc*. Otro análisis *post-hoc* incluyó el tiempo hasta la respuesta. Se observó una respuesta terapéutica inicial (recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$) en el plazo de 6 semanas en la mayoría de los pacientes con respuesta (11 de 17 pacientes con respuesta) y en el plazo de 12 semanas en todos los pacientes con respuesta estable. El 30% y el 45% de los pacientes tratados con fostamatinib o placebo, respectivamente, necesitaron medicación de rescate. Hay que tener en cuenta que los análisis *post hoc* no ofrecen fiabilidad para la toma de decisiones.

La evaluación de la eficacia de fostamatinib se basa principalmente en el recuento de plaquetas como variable intermedia. La falta de datos robustos sobre el tiempo hasta respuesta, duración de la respuesta, reducción del tratamiento concomitante de PTI, la necesidad de medicación de rescate o calidad de vida relacionada con la salud supone una limitación del desarrollo clínico del fármaco y la existencia de lagunas de evidencia sobre la eficacia del medicamento en la indicación evaluada.

Otra de las limitaciones del desarrollo clínico de fostamatinib es que se ha incluido un porcentaje muy reducido (6/101; 6%) de pacientes con PTI persistente (3-12 meses desde el diagnóstico) en los ensayos pivotaes, por lo que no hay datos suficientes que avalen la eficacia de fostamatinib en pacientes con PTI primaria persistente. La indicación de autorización está limitada únicamente a PTI primaria crónica (más de 12 meses desde el diagnóstico) (3).

Según la guía de la Sociedad Americana de Hematología (ASH - *American Society of Hematology 2019*, Neunert, et. al) y la guía publicada por el grupo de trabajo internacional (IWG - *International Working Group 2019*, Provan, et. al), a pesar del aumento en el número de terapias disponibles para tratar a pacientes con PTI, no existe evidencia sólida que permita determinar una secuencia de tratamiento en pacientes que hayan fracasado al tratamiento habitual de primera línea (corticosteroides y/o Ig i.v. o anti-D Ig i.v.), ya que los datos procedentes de ensayos aleatorizados son muy limitados. Se enfatiza la toma de decisiones compartidas, especialmente, en lo que respecta a la elección del tratamiento de segunda línea, según la frecuencia de hemorragias que requieren hospitalización o tratamiento de rescate, duración de la PTI, comorbilidades, edad del paciente, adherencia a las terapias o preferencias del paciente (7, 8, 12).

En los estudios pivotaes, fostamatinib únicamente se compara con placebo, esto representa una limitación importante ante la falta de comparación directa entre fostamatinib y otras opciones terapéuticas

(como romiplostim y eltrombopag) usadas en pacientes con PTI primaria refractarios a tratamientos previos. Tampoco existen comparaciones indirectas ajustadas entre ellos. Tanto romiplostim como eltrombopag están indicados en pacientes con PTI crónica con más de un año de edad que son refractarios a otros tratamientos (9,10).

Existen datos limitados de la combinación de fostamatinib con otros tratamientos para la PTI. Aunque aproximadamente un 40% recibió corticosteroides concomitantes en los estudios pivotaes, menos de un 10% recibió inmunoglobulinas, inmunosupresores o danazol. No hay datos de uso concomitante de fostamatinib con TPO-RA dado que los pacientes sin respuesta previa a TPO-RA suspendieron dicha medicación a la entrada en los estudios pivotaes, de acuerdo a la recomendación establecida en sus fichas técnicas de suspender el tratamiento en caso de falta de respuesta tras 4 semanas (9,10).

La eficacia de romiplostim se evaluó en dos ensayos (20030212 y 20030105) controlados con placebo, aleatorizados 2:1, doble ciego, en pacientes mayores de 18 años, que habían presentado una respuesta insuficiente o intolerancia como mínimo a un tratamiento previo. En estos estudios pivotaes se observó una respuesta plaquetaria global (duradera o transitoria) en el 88% (IC 95%: 74-96%) de los pacientes no esplenectomizados que recibieron el fármaco vs. el 14% (IC 95%: 3-36%) en el grupo placebo, y en el 79% (IC 95%: 63-90%) de los pacientes refractarios a la esplenectomía tratados con romiplostim vs. 0% (IC 95%: 0-16%) con placebo. Adicionalmente, del 50% al 70% de los pacientes con romiplostim en comparación con el 0% - 7% en el grupo placebo mantuvieron recuentos de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ durante el periodo de seis meses de tratamiento. Un porcentaje significativamente mayor de pacientes que recibieron romiplostim logró una respuesta plaquetaria duradera en comparación con los pacientes que recibieron placebo en ambos estudios (10,19).

Por otra parte, la eficacia y seguridad de eltrombopag, se evaluó en dos estudios fase III (RAISE y TRA100773B), aleatorizados 2:1, doble ciego, controlados por placebo. En el ensayo pivotal RAISE, se observó en el 54% de los pacientes con tratamiento activo frente al 13% de pacientes con placebo una respuesta plaquetaria ≥ 50.000 e $\leq 400.000/\mu\text{L}$, en ausencia de medicación de rescate, tras 6 semanas de tratamiento. El 52% vs. 16% de los pacientes, respectivamente, respondieron al final del periodo de tratamiento de 6 meses. El otro estudio pivotal de eltrombopag (TRA100773B) mostró resultados de eficacia similares en el porcentaje de pacientes que consiguieron un recuento plaquetario $\geq 50.000/\mu\text{L}$ tras 6 semanas de tratamiento (59% vs. 16%) (20).

En relación a los eventos hemorrágicos, no se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia general de eventos hemorrágicos entre los pacientes tratados con romiplostim y placebo (10, 19). Por otra parte, con el tratamiento con eltrombopag, se ha observado una reducción en los eventos hemorrágicos en los análisis secundarios de ambos estudios de fase III (20).

Se ha demostrado que el cambio de un TPO-RA a otro, así como la terapia secuencial tiene un efecto positivo sobre la respuesta y tolerabilidad (8). Eltrombopag y romiplostim no presentan resistencia cruzada entre ellos, por lo que el fracaso con uno de ellos, no impide alcanzar una respuesta con el otro (12).

Aunque los estudios de fostamatinib fueron similares a los estudios pivotaes de romiplostim y eltrombopag, existen diferencias potenciales de diseño y poblaciones estudiadas y en la definición de las variables de respuesta. Teniendo en cuenta esto y los sesgos de las comparaciones indirectas no ajustadas, no es posible asegurar que la eficacia de fostamatinib alcance el nivel de los TPO-RA en comparación con placebo. Los pacientes incluidos en los ECAS pivotaes de fostamatinib habían recibido una media de 3 tratamientos previamente y aproximadamente la mitad de los pacientes incluidos

(48%) había recibido TPO-RA. Por lo tanto, se podría considerar que los pacientes tratados con romiplostim y/o eltrombopag en los que exista refractariedad al tratamiento podrían obtener beneficio del tratamiento con fostamatinib y este fármaco podría representar una opción de tratamiento en tercera línea en pacientes que no han respondido a TPO-RA. Fostamatinib ha resultado moderadamente eficaz en pacientes con PTI primaria crónica cuando otros tratamientos no han funcionado adecuadamente y cuando no hay tratamiento alternativo.

La esplenectomía se asocia con respuestas en torno al 60% con remisiones a largo plazo sin tratamiento, considerándose hasta ahora como terapia quirúrgica en segunda línea de tratamiento. Actualmente, al ser un procedimiento invasivo, irreversible y con complicaciones postoperatorias (mayor riesgo de tromboembolismo e infecciones), las guías de práctica clínica actuales (7,8) recomiendan su uso tras 12 meses desde el diagnóstico después del fracaso de terapias farmacológicas, tales como los TPOTPO-RA, para permitir remisiones espontáneas o inducidas por terapia. Antes de una esplenectomía deben valorarse la edad y comorbilidades del paciente, así como otras opciones terapéuticas disponibles (3,6, 7).

Por otra parte, rituximab es medicamento usado fuera de las condiciones autorizadas en ficha técnica para el tratamiento de la PTI en pacientes adultos. Evidencia disponible de múltiples ensayos no controlados y ECAs muestran una mejora la respuesta plaquetaria a los 6 meses y una respuesta plaquetaria en torno al 60% de los pacientes (8). Se han realizado dos estudios aleatorizados, controlados con placebo en pacientes con TPI (21,22). Los resultados del ensayo RITP (N=112) mostraron una respuesta global del 81% en rituximab versus 73% en placebo (P=0.15) y una respuesta completa del 58% con rituximab versus el 50% con placebo, aunque no se observaron diferencias estadísticamente significativas (22). Además, el tratamiento con rituximab no se asoció con reducciones en los eventos hemorrágicos (22). Por otra parte, los datos de seguimiento a largo plazo mostraron que el 20-30% de los pacientes adultos se mantuvo en remisión durante un periodo de al menos 5 años (11,23). En relación al perfil de seguridad, se han observado EAs graves con el tratamiento de rituximab que incluyen leucoencefalopatía multifocal progresiva, hipogammaglobulinemia, reacciones graves y mortales relacionadas con la perfusión, reactivación de la hepatitis B, y reacciones cutáneas graves (11). En consecuencia, el tratamiento con rituximab se puede considerar como una potencial alternativa de tercera línea tras esplenectomía y/o TPO-RA (8, 12).

Por último, otros tratamientos usados en tercera línea engloban otros inmunosupresores aparte del rituximab, como ciclofosfamida, azatioprina, ciclosporina o micofenolato de mofetilo; y danazol y dapsona. La evidencia disponible sobre la eficacia de estos tratamientos es poco robusta. Los resultados provienen de estudios con un tamaño muestral relativamente pequeño, y con poblaciones heterogéneas en relación a la duración de la PTI, su gravedad, y tratamientos previos. Los alcaloides de la vinca no son una opción en terapia crónica en pacientes con PTI debido a su toxicidad neurológica (7,8,11,12).

Respecto de la seguridad de fostamatinib, con una exposición al fármaco de una mediana de 5,9 meses en el estudio de extensión y 2,8 meses en los ECAs, la frecuencia de EAs fue del 87% en el periodo de exposición a fostamatinib y similar en los ECAs (83% con fostamatinib y 75% con placebo). Por un lado, fostamatinib muestra un perfil de reacciones adversas significativas, aunque en los ensayos clínicos, la mayoría de los EAs fueron leves-moderados, pudieron detectarse mediante monitorización clínica y, en general, se resolvieron mediante la reducción de la dosis, interrupción del tratamiento y/o medicación secundaria.

Tres pacientes fallecieron durante el desarrollo de los ECAs y el estudio de extensión debido a sepsis, neumonía lobar, y mieloma

múltiple. En cuanto a la relación causal, se considera poco probable que el tratamiento con fostamatinib esté relacionado con las muertes en dos de los casos (sepsis y neumonía), mientras que la relación causal se considera incierta respecto a la tercera muerte (mieloma).

Las infecciones leves fueron algo más frecuentes en pacientes con fostamatinib que con placebo. Sin embargo, las tasas de infecciones moderadas o graves fueron similares entre ambos grupos (8% vs. 6%). Dado que la tasa de mortalidad por infección determinada en los ensayos clínicos de fostamatinib para la artritis reumatoide fue de 0,20 por 100 personas-año (IC 95%: 0,09 – 0,38), se debe monitorizar en los estudios de seguridad posautorización la incidencia de infecciones oportunistas e infecciones graves.

Los EAs de especial interés (gastrointestinales, hipertensión, trastornos hepáticos, neutropenia e infección) en PTI están en línea con los descritos anteriormente en estudios de artritis reumatoide. No se identificaron nuevos EAs de especial interés. Sin embargo, la incidencia de EAs de especial interés es mayor en los estudios pivotales de PTI.

Por otra parte, el 59% de los EAs observados en los 102 pacientes que recibieron fostamatinib en los ECAs se establecieron como posiblemente o probablemente relacionados con el tratamiento. Los EAs relacionados con el tratamiento más frecuentes fueron diarrea, náuseas, hipertensión, mareos, incremento de ALT e incremento de AST. La diarrea fue el EA relacionado con el tratamiento más frecuente en el estudio de extensión. En general, no se detectaron discrepancias importantes en el perfil de EAs observado en el periodo de exposición a fostamatinib. Por otro lado, no se observaron eventos tromboembólicos, mientras que se observó una tendencia a la reducción de los EAs hemorrágicos con fostamatinib en comparación con placebo. No obstante, estas diferencias no fueron significativas.

Además, en estudios preclínicos, se ha detectado un posible efecto perjudicial de fostamatinib sobre la remodelación y formación ósea (debido a su carácter inhibitor del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF/ VEGFR por sus siglas en inglés) (3,24-26). Es difícil estimar con precisión el riesgo que conlleva el efecto de fostamatinib sobre el metabolismo óseo, especialmente en la administración a largo plazo en pacientes de riesgo (ancianos, pacientes con fracturas, pacientes tratados concomitantemente con corticoides, pacientes con osteoporosis o adultos jóvenes en los que aún no se ha producido la fusión epifisaria) ya que no se ha investigado específicamente durante los ensayos pivotales. Por ello, este aspecto se ha incluido como riesgo potencial importante en el plan de gestión de riesgos (3).

El carácter inhibitor antiangiogénico de VEGFR de fostamatinib parece ser también el responsable de varios hallazgos en estudios de fertilidad, desarrollo y reproducción peri/postnatal durante los estudios preclínicos, lo cual contraindica el uso de fostamatinib durante en el embarazo (3).

Por otro lado, la seguridad a largo plazo en PTI no ha sido establecida, dado que durante el periodo de exposición a fostamatinib solo 98 pacientes recibieron fostamatinib \geq 24 semanas y el estudio de extensión está actualmente en marcha con una duración estimada de 5 años. Por esta razón, se han considerado los datos de seguridad de los estudios realizados en artritis reumatoide en los que un total de 217 pacientes recibieron fostamatinib a dosis de 200-300 mg/día durante \geq 3 años con una mediana de 483 días. En general, el perfil de seguridad en la población con PTI puede considerarse consistente con el reportado para la población con artritis reumatoide. Para intentar solventar la incertidumbre sobre la seguridad y tolerabilidad a largo plazo de fostamatinib para el tratamiento de la PTI primaria durante la práctica clínica en pacientes adultos que han recibido \geq 3 terapias previas, el laboratorio titular de la autorización de comercialización debe realizar un estudio posautorización (3). En dicho estudio, adicionalmente, se abordarán otros problemas de seguridad como son

la mortalidad por cualquier causa; EAs graves; desarrollo de infecciones graves y oportunistas; fracturas óseas y curación de fracturas; osteoporosis; EAs relacionados con el tratamiento que conlleven reducción de la dosis o interrupción de fostamatinib; y embarazo.

Por otra parte, se recomienda suspender fostamatinib en pacientes en los que el recuento de plaquetas no aumenta hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente importantes (> 30.000/ μ L y que al menos se duplique desde situación basal (27)) tras 12 semanas de tratamiento, y habiendo recibido dosis de fostamatinib de 150 mg dos veces al día durante \geq 4 semanas.

CONCLUSIÓN

Fostamatinib ha sido autorizado para el tratamiento de la PTI crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

En pacientes adultos con PTI primaria crónica y que han recibido otros tratamientos previos (corticoides, inmunoglobulinas, esplenectomía o TPO-RA), fostamatinib ha demostrado frente a placebo, de forma estadísticamente significativa, conseguir una modesta respuesta plaquetaria estable con niveles de plaquetas \geq 50.000/ μ L, aunque no ha demostrado una disminución significativa del riesgo de hemorragias.

No existe evidencia sólida sobre el impacto del tratamiento con fostamatinib en pacientes adultos con PTI crónica en variables relevantes como el tiempo hasta respuesta, duración de la respuesta, reducción del tratamiento concomitante de PTI, necesidad de medicación de rescate o calidad de vida relacionada con la salud. No existe evidencia sobre la remisión de la PTI a largo plazo tras el tratamiento con fostamatinib.

No se dispone de resultados robustos sobre la eficacia de fostamatinib en PTI primaria persistente. El uso de fostamatinib queda limitado a pacientes con PTI primaria crónica (\geq 12 meses desde el diagnóstico).

No se dispone de estudios comparativos directos con romiplostim o eltrombopag, ni de comparaciones indirectas ajustadas.

El perfil de eventos adversos a corto plazo precisa manejo clínico mediante monitorización clínica y reducción de la dosis, mientras que la no existencia de datos a largo plazo constituye una incertidumbre importante.

Fostamatinib no se ha estudiado en población pediátrica. En esta población presenta riesgos potenciales debido a un posible efecto perjudicial sobre la remodelación y formación ósea. También existen riesgos potenciales con el tratamiento en pacientes con fracturas, pacientes con osteoporosis o adultos jóvenes en los que aún no se ha producido la fusión epifisaria.

Debido a que fostamatinib puede causar la elevación de las enzimas hepáticas y hepatotoxicidad, no debe usarse en pacientes con PTI e insuficiencia hepática grave.

Fostamatinib representa una alternativa de tratamiento en pacientes con PTI crónica que recaen después del tratamiento con corticoides y/o inmunoglobulinas i.v, esplenectomía (si fuese considerada, como una posible tercera línea tras el fracaso de TPO-AR, tanto de eltrombopag como de romiplostim. En esta población refractaria por fracaso, la eficacia observada con fostamatinib es modesta, limitada y presenta incertidumbre, aunque podría tener utilidad para el manejo clínico de algunos pacientes. Harían falta más estudios para comprobar el impacto del fármaco sobre las complicaciones hemorrágicas.

No hay datos del uso concomitante de fostamatinib con TPO-RA (romiplostim o eltrombopag). Dado que fostamatinib se utilizaría tras fracaso a TPO-RA, y que hay que suspender el tratamiento con TPO-RA en caso de falta de respuesta de acuerdo a la ficha técnica, no es

esperable ni recomendable el uso de fostamatinib en combinación con TPO-RA.

La continuidad de tratamiento deberá valorarse en el caso de que el recuento de plaquetas no aumente hasta un nivel suficiente que evite hemorragias clínicamente importantes (> 30.000/ μ L y que al menos se duplique desde situación basal (27)) tras 12 semanas de tratamiento.

CONSIDERACIONES FINALES DE REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha emitido resolución de financiación para TAVLESSE® (fostamatinib) para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) crónica en pacientes adultos que son resistentes a otros tratamientos.

La elección entre TAVLESSE® (fostamatinib) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia

REFERENCIAS

1. European Medicines Agency. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. EMA/CHMP/153191/2013. Disponible en: . (acceso Abril 2020).
2. Kistangari, G, McCrae, KR. Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am. 2013;27:495-520.
3. European Medicines Agency. Informe Público de Evaluación Europeo de Tavlesse (fostamatinib). Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf. (acceso Abril 2020).
4. Monteagudo. E, Astigarraga I, Cervera A, Dasí MA, Sastre A., et al. Protocolo de estudio y tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria: PTI-2018. An Pediatr (Barc). 2019;91:127e.1-127e.10..
5. . Schifferli A, Holbro, A, Chitlur, M, Coslovsky, M, Imbach, P. et al. .A comparative prospective observational study of children and adults with immune thrombocytopenia: 2-year follow-up. Am J Hematol 2018;93:751–59
6. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR. Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. Blood. 2018;131:1172-1182.
7. Neunert, C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3: 3829–3866
8. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019;3:3780–3817.
9. European Medicines Agency. Ficha Técnica Revolade® (eltrombopag). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612002/FT_10612002.html (acceso Abril 2020).
10. European Medicines Agency. Ficha Técnica Nplate® (romiplostim). Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497005/FT_08497005.html (acceso Abril 2020).

11. Samson, M, Fraser, W, Lebowitz D. Treatments for Primary Immune Thrombocytopenia: A Review. *Cureus*. 2019;11: e5849.
12. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl Wolfgang, et al. Immune Thrombocytopenia - Current Diagnostics and Therapy: Recommendations of a Joint Working Group of DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH, and DGTI. *Oncol Res Treat*. 2018;41 Suppl 5:1–30
13. European Medicines Agency. Ficha técnica Tavlesse. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_en.pdf. (acceso Abril 2020).
14. Martin P, Oliver S, Gillen M, Marbury T, Millson D. Pharmacokinetic Properties of Fostamatinib in Patients With Renal or Hepatic Impairment: Results From 2 Phase I Clinical Studies. *Clin Ther*. 2015;37:2823-36.
15. Baluom M, Grossbard EB, Mant T, Lau DT. Pharmacokinetics of fostamatinib, a spleen tyrosine kinase (SYK) inhibitor, in healthy human subjects following single and multiple oral dosing in three phase I studies. *Br J Clin Pharmacol*. 2013;76:78-88.
16. Sweeny DJ, Li W, Clough J, Bhamidipati S, Singh R, et al. Metabolism of fostamatinib, the oral methylene phosphate prodrug of the spleen tyrosine kinase inhibitor R406 in humans: contribution of hepatic and gut bacterial processes to the overall biotransformation. *Drug Metab Dispos*. 2010; 38:1166-76.
17. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelínski J, 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: 921-930.
18. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol*. 2019; 94:546-553.
19. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Nplate® (romiplostim) (Internet) Londres: EMA; 2008. Procedure number: EMEA/654269/2008. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/nplate-epar-public-assessment-report_en.pdf
20. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report. Revolade® (eltrombopag) (Internet) Londres: EMA; 2010. Procedure number: EMA/CHMP/279276/2010. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf (acceso Abril 2020).
21. Arnold DM, Heddle NM, Carruthers J, Cook DJ, Crowther MA, et al. A pilot randomized trial of adjuvant rituximab or placebo for nonsplenectomized patients with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119:1356–1362.
22. Ghanima W, Khelif A, Waage A, Michel M, Tjønnfjord GE, et al. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015;385:1653–1661.
23. Patel VL, Mahévas M, Lee SY, Stasi R, Cunningham-Rundles S. Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. *Blood*. 2012;119: 5989–5995.
24. Hu K, Olsen BR. Osteoblast-derived VEGF regulates osteoblast differentiation and bone formation during bone repair. *J Clin Invest*. 2016;12:509-26.
25. Liu Y, Olsen BR. Distinct VEGF functions during bone development and homeostasis. *Arch Immunol Ther Exp (Warsz)*. 2014;62:363-8.
26. Liu Y, Berendsen AD, Jia S, Lotinun S, Baron R, et al. Intracellular VEGF regulates the balance between osteoblast and adipocyte differentiation. *J Clin Invest*. 2012;122:3101-13.
27. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM et al . Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group *Blood* (2009) 113 (11): 2386–2393.



GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

Comunidad Autónoma de Andalucía

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, el Foro Español de Pacientes, Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes y han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el Grupo de Coordinación de la RevalMed.