

Manejo de la PTI crónica en la práctica clínica actual **EXPERIENCIA 5 AÑOS DESPUES**

Dra. Blanca Sánchez González

Hematología Clínica

Grup de recerca clínica aplicada en neoplàsies hematològiques

Hospital del Mar-IMIM, Barcelona

Miembro de la Junta Directiva del Grupo Español de PTI (GEPTI)

Barcelona, 3 de Febrero 2016



DEFINICIÓN Y NUEVA NOMENCLATURA

- Trombopenia inmune (ITP, **i**mmune **t**hrombocytopenia) es una enfermedad autoinmune que debuta con plaquetas $<100 \times 10^9/L$. El umbral de plaquetas difiere en el caso de trombopenias asociadas al embarazo.
- Fases de la PTI:
 - PTI reciente: <3 meses del diagnóstico
 - PTI persistente: 3-12 meses del diagnóstico
 - PTI crónica: >12 meses del diagnóstico
- PTI refractaria: no alcanzar respuesta o perderla tras esplenectomía con necesidad de mantener tratamiento continuado para disminuir el riesgo de hemorragia

INTRODUCCIÓN

- En los últimos años, y tras **incorporación de los nuevos fármacos agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TRAs)**, la evolución y el manejo farmacológico del paciente con PTI crónica ha cambiado radicalmente.
- El **perfil de seguridad y efectividad de los TRAs** aportado en los ensayos clínicos con un seguimiento de 5 años, ha sido muy favorable.
- La experiencia en la práctica clínica habitual desde su aprobación conlleva a ciertas **dudas/controversias** en el manejo del enfermo con PTI crónica.

ORDEN DEL DÍA

- **GUÍAS**. PTI CRÓNICA. ¿Cuándo tratar?
- **ESPLENECTOMÍA**
 - ¿Sigue siendo el tratamiento de elección de 2ª línea?
 - Respuestas y predicción de respuesta. Mortalidad/morbilidad
- **AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (TRAs)**
 - ¿Eficacia a largo plazo?
 - ¿Seguridad a largo plazo? Fibrosis medular. Hepatotoxicidad. Eventos trombóticos.
 - ¿Es un tratamiento crónico? Respuestas tras interrupción/discontinuación del TRAs.
 - ¿Y si no funciona un TRA responderá al otro? Switch entre TRAs. Interacciones de los TRAs
- **ALTERNATIVAS A LOS TRAs (rituximab)**
- **CALIDAD DE VIDA/COSTES** del tratamiento de PTI crónica

GUIAS CLÍNICAS

} **IWG Consensus**

} **ASH**

→ } **Spanish (AEHH)**

} **German/ÖGHO/HAS**

} **Swedish/Norwegian**

} **Guía clínica de diagnóstico y tratamiento de la PTI en el Hospital del Mar, actualización 2015.**

PTI CRÓNICA. ¿Cuándo tratar?

- ∅ El objetivo del tratamiento de PTI crónica es controlar/evitar la **clínica hemorrágica** más que alcanzar una cifra de plaquetas determinada, disminuyendo los **efectos secundarios** de los tratamientos.
 - Individualización del tratamiento según las enfermedades concomitantes y el estilo de vida del paciente.

Por tanto, no todos los pacientes con PTI crónica necesitarán tratamiento.

1. Esplenectomía

ESPLENECTOMÍA

Indicación y momento

TRATAMIENTO SEGUNDA LÍNEA: Tratamiento de elección

Si no se alcanzan los objetivos del tratamiento de 1ª línea o existe cortico-dependencia (necesidad de dosis repetidas o mantenidas para conseguir recuento plaquetario seguro). Por la posibilidad de remisiones espontáneas se recomienda diferir 6-12 meses.

TRATAMIENTO DE URGENCIA: Trombocitopenia grave (recuento de plaquetas <10.000 o mayor riesgo de sangrado o sangrado con recuento de plaquetas < 30.000) en los que no esté contraindicado realizar esta intervención quirúrgica.

ESPLENECTOMÍA

§ **RESPUESTAS:** 80% de los pacientes 15–25% de los pacientes recaen (en los dos primeros años). No predicción de la respuesta.

MORTALIDAD/ MORBILIDAD: Morbilidad relacionada con la **edad, obesidad y pluripatología** crónica.

§ **COMPLICACIONES QUIRÚRGICAS:**

§ **Morbilidad:** Laparotomía 13%. Laparoscopia 10%

§ **Mortalidad:** Laparotomía 1% y por laparoscopia 0,2% .

§ **INFECCIONES:**

§ El riesgo de **infección** es > en el postoperatorio inmediato (4,2%-10%)

∅ Vacunación. Tratamiento precoz.

§ **COMPLICACIONES TROMBOTICAS:** ETEV (1^{er} año 1.9%) 50% TVP, 25% EP, 25% trombosis esplénica y portal

ESPLENECTOMÍA. PACIENTE IDEAL

- **Enfoque personalizado, individualizado, el paciente protagonista fundamental**
 - § PTI crónica
 - § Jóvenes
 - § No desean tratamiento crónico que implique revisiones frecuentes, preferencia por tratamiento con posibilidad de curación y poder olvidarse de su enfermedad.
 - § Mal cumplidores
 - § Futura gestación

2. AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (TRAs)

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (TRAs)

Eltrombopag y Romiplostim son moléculas diferentes

	Eltrombopag	Romiplostim
Tipo of molécula	• Oral , agonista R-TPO no peptídico ¹	• Subcutáneo , agonista R-TPO peptídico ¹
Sitio de unión	• Dominio transmembrana del R-TPO, diferente de la TPO endógena ¹	• Dominio extracelular del R-TPO, de manera similar a la TPO endógena ¹
¿Compite con la TPO endógena?	No ¹	Si ²
Transducción de señal	• Diferente mecanismo de señalización vs TPO ¹	• Inicia señalización similar a la TPO, puede preparar la agregación plaquetaria ¹ .

1. Stasi R, et al. *Drugs* 2008;68:901–12;4:162–73

2. Broudy V, Lin N. *Cytokine* 2004;25:52–60

TPO=trombopoyetina; R-TPO=receptor trombopoyetina

AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (TRAs)

- **Indicaciones aprobadas EMA:**
 - PTI CRÓNICA (Romiplostim y Eltrombopag)
 - VHC IFN (Eltrombopag)
 - APLASIA MEDULAR (Eltrombopag)
-
- RECETA HOSPITALARIA
 - ROMIPLOSTIM: administración hospitalaria, con enfermera a domicilio y autoadministración.

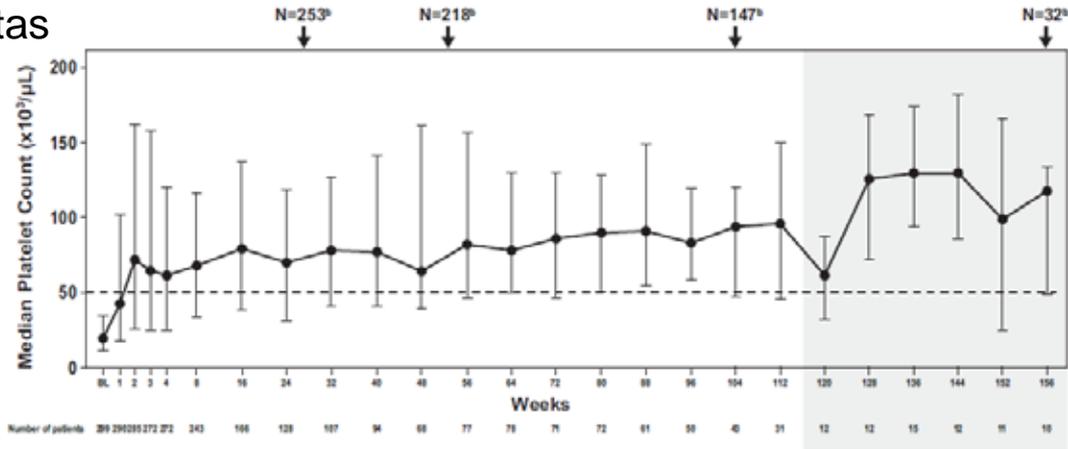
EFICACIA A LARGO PLAZO ENSAYOS

- § **Romiplostim (n=291): 82% respuestas** mantenidas sin tener que modificar la dosis durante >3 semanas.
- § **Eltrombopag (n=299, estudio EXTEND): 85% respuestas.**

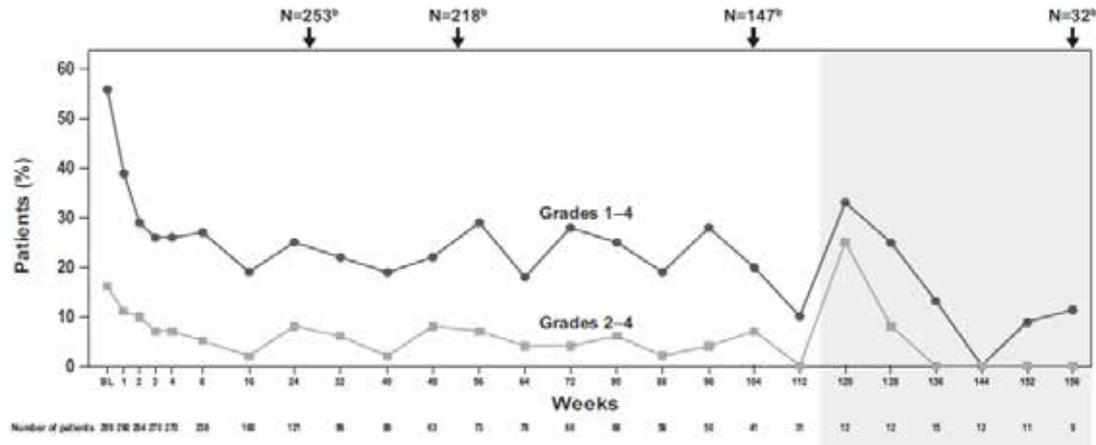
Resultados similares con ambos fármacos y en pacientes con o sin esplenectomía.

EFICACIA A LARGO PLAZO TRAS Eltrombopag. Estudio EXTEND

Cifra de plaquetas



Sangrado



La cifra de plaquetas se mantiene por encima de 50.000 durante todo el tratamiento con dosis estables.

SEGURIDAD A LARGO PLAZO TRAs

- Efectos adversos generales
- Efectos adversos destacables
 - ØFibrosis medular. Segundas neoplasias.
 - ØHepatotoxicidad.
 - ØEventos trombóticos.

SEGURIDAD A LARGO PLAZO TRAs

Romiplostim. Efectos adversos

El 98% de los pacientes tuvieron algún efecto adverso:

- **Cefalea 38%**
- Nasofaringitis: 34%
- Fatiga 32%
- Infección respiratoria alta: 26%
- Diarrea 25%

Efectos adversos graves:

- Trombosis 2,9%
- Incremento de reticulina en BMO 1,4%

SEGURIDAD A LARGO PLAZO TRAs

Eltrombopag. Efectos adversos

Table 3. Adverse events in $\geq 10\%$ of patients

	N = 299
Any AE, n (%)	262 (88)
Headache	77 (26)
Nasopharyngitis	68 (23)
Upper respiratory tract infection	62 (21)
Fatigue	45 (15)
Arthralgia	41 (14)
Diarrhea	41 (14)
Nausea	33 (11)
Back pain	31 (10)
Urinary tract infection	30 (10)

Efectos adversos graves:

3,2% eventos tromboembólicos

2% alteraciones función hepática

FIBROSIS MEDULAR

§Estos agentes aumentan la producción del número de plaquetas a través de su interacción con el receptor de la trombopoyetina (TPO) de los megacariocitos.

§Se ha descrito la asociación entre los agonistas de los receptores de la trombopoyetina (TPO-RA) y los diferentes grados de incremento de fibras de reticulína en la médula ósea. Aunque no se ha establecido la relevancia de este hallazgo.

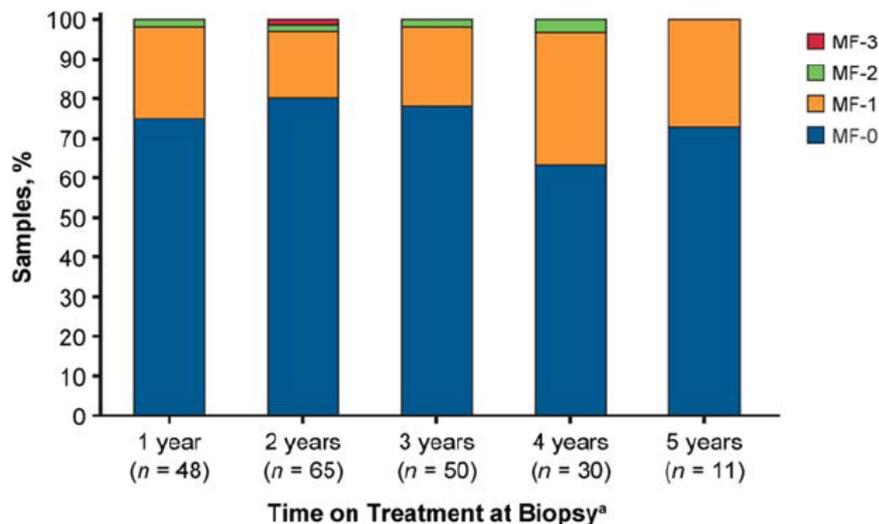
§Existe evidencia que hasta 2/3 partes de pacientes con diagnóstico de PTI tienen un grado de mielofibrosis medular **(MF)** entre 1/2 ⁽¹⁾.

(1) Bone Marrow reticulin in patients with immunLe thrombocytopenic purpura. The journal of supportive oncology. 2007; 4: 80-81

FIBROSIS MEDULAR

Eltrombopag. Estudio EXTEND

- **n= 117 pacientes.** Tratamiento con eltrombopag durante 5 años aprox.
 - 232 biopsias.
 - 98% de los pacientes tenían MF-0 or MF-1
 - 2% de los pacientes (n=2) tenían MF-2. Un paciente evolución a MF-3 que fue reversible.
- Ninguno de los pacientes que presentaban mielofibrosis (MF) manifestaron anomalías en las muestras de sangre periférica.



FIBROSIS MEDULAR. Conclusiones

- ü Los resultados de estos estudios sugieren que la incidencia de mielofibrosis en los pacientes tratados durante largo tiempo con TPO-RA es baja.
- ü En algunos casos este incremento no es permanente, normalizándose una vez que cesa el tratamiento.
- ü Aquellos pacientes que han presentado aumento de las fibras de reticulína o de colágeno en la médula ósea, no evidencian repercusión clínica, inmunofenotípica o citogenética que pudiera sugerir alteración de la función medular.
- ü En espera de un mayor seguimiento que aclare su verdadera trascendencia, en pacientes que presentan un grado de fibrosis medular 2/3 sería conveniente suspender el tratamiento.

Se recomienda hacer biopsia de médula ósea si citopenia u otras alteraciones en sangre periférica. **La óptima monitorización de los pacientes en tratamiento con TPO-RA a largo plazo es desconocida.**

HEPATOTOXICIDAD

Eltrombopag. Estudio EXTEND

- Las alteraciones del perfil hepático aparecen principalmente con el tratamiento con **eltrombopag**.

N=299	
Hepatobiliary lab abnormality (HBLA), n (%)	
Any HBLA	24 (8)
ALT \geq 3x ULN	9 (3)
Bilirubin $>$ 1.5x ULN	13 (4)
Discontinuation due to HBLAs	5 (2)

- Las alteraciones del perfil hepático relacionadas con el uso de eltrombopag se resolvieron o mejoraron tras la retirada del interruptor del TRA.

REVISIÓN PRÁCTICA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DE LOS TRAs

Tres situaciones:

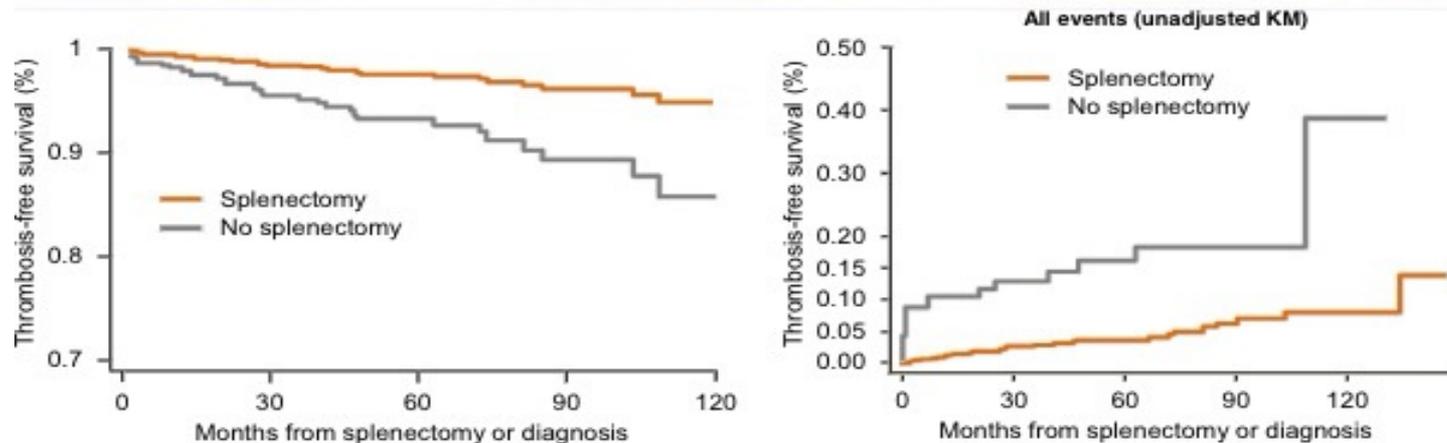
1. Pacientes con riesgo tromboembólico que van a recibir TRAs.
2. Pacientes que durante el tratamiento con TRAs tienen un evento tromboembólico.
3. Pacientes con eventos tromboembólicos previos que están anticoagulados y que van a tomar TRAs.

REVISIÓN PRÁCTICA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DE LOS TRAs

§ Tres situaciones:

1. Pacientes con riesgo tromboembólico que van a recibir TRAs.
2. Pacientes que durante el tratamiento con TRAs tienen un evento tromboembólico.
3. Pacientes con eventos tromboembólicos previos que están anticoagulados y que van a tomar TRAs.

Riesgo tromboembólico en PTI



- Annualised overall thrombotic risk was 2.9% (CI 1.6–5.4) and 1.1% per 100 patients for VTE and 1.9% per 100 patients for ATE¹
- After 5 years' follow-up cumulative incidence was 6.6% VTE 6.6% and 10.2% for ATE
 - Risk ratio in keeping with Boyle et al 2013 and Thomsen et al 2010 (RR ~3)^{2,3} and a French case-control study (thromboembolic events: 22/70 [31%] vs 6/70 [8.5%])⁴

¹Ruggeri M et al. J Thromb Haemost 2014;12:1266–73;

²Boyle S et al. Blood 2013;121:4782–90; ³Thomsen RW et al. J Thromb Haemost 2010;8:1413–6; ⁴Thai L-H, et al. ASH 2014; Abstract #232

ATE, arterial thrombotic events;
CI, confidence interval; RR, risk ratio;
VTE, venous thromboembolism

La PTI tiene un riesgo aumentado de trombosis y además aumenta en los pacientes esplenectomizados.

MANEJAR CON PRECAUCIÓN LOS TRAs

REVISIÓN PRÁCTICA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DE LOS TRAs

§ Tres situaciones:

1. Pacientes con riesgo tromboembólico que van a recibir TRAs.

2. Pacientes que durante el tratamiento con TRAs tienen un **evento tromboembólico**. **Ensayos clínicos.**

3. Pacientes con eventos tromboembólicos previos que están anticoagulados y que van a tomar TRAs.

TROMBOSIS DURANTE EL TTO TRAs

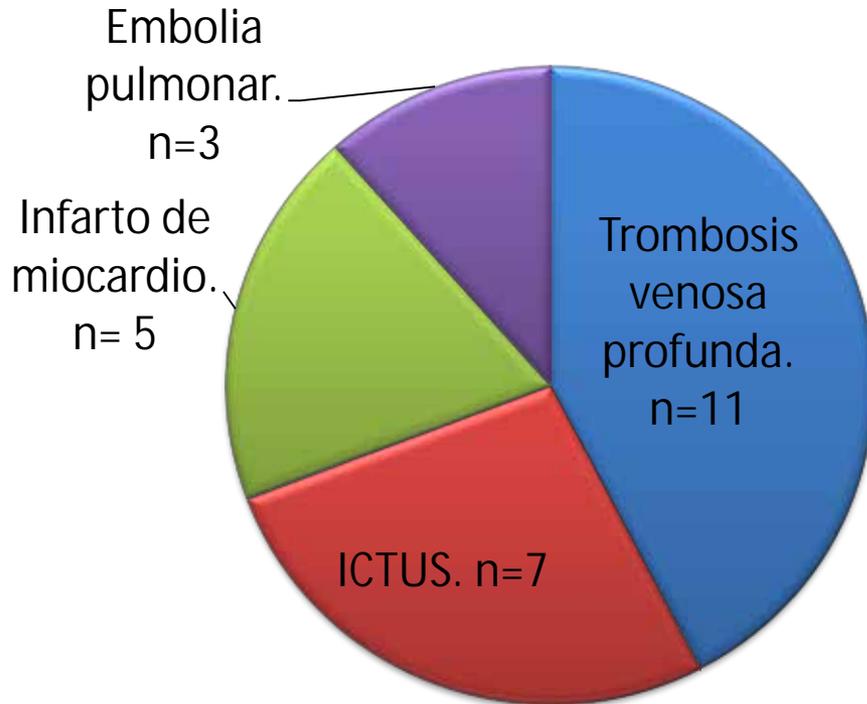
Eltrombopag. EXTEND study

- 299 patients who had completed a previous ITP study with eltrombopag were included in a long-term evaluation from June 2006 to February 2010*¹
 - 16 patients (5.3%) had a total of 20 TEEs
 - Thrombosis rate 3.2 per 100 patient years
- Updated to February 2013 with 302 patients²
 - 19 patients (6%) had a total of 26 TEEs
 - Thrombosis rate 2.53 per 100 patient years

1. Saleh MN et al. Blood 2013; 121:537-45
2. Bussel JB et al. ASH 2013; Abstract #2151

TEEs, thromboembolic events

TROMBOSIS DURANTE EL TTO TRAS **Eltrombopag**



- } **14/16 pacientes tenían cifras plaquetas normales o bajas.**
- } **Todos los pacientes tenían al menos un factor de riesgo protombótico (hipertensión, fumador, obesidad, etc).**
- } **La mayoría de los eventos se resolvieron favorablemente y pudieron continuar con el tratamiento con eltrombopag y fueron anticoagulados**

REVISIÓN PRÁCTICA DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DE LOS TRAs

§ Tres situaciones:

1. Pacientes con riesgo tromboembólico que van a recibir TRAs.

2. Pacientes que durante el tratamiento con TRAs tienen un evento tromboembólico.

3. Pacientes con **eventos tromboembólicos previos** que están anticoagulados y que van a tomar TRAs.

COMBINACIÓN DE ANTICOAGULANTES/ANTIAGREGANTES CON TRAS. EVIDENCIA CIENTÍFICA

} **ROMIPLOSTIM:**

- § **Baldini S., et al.** Long-term follow-up of concomitant treatment with romiplostim and warfarin in a patient with immune thrombocytopenia and severe cardiac comorbidities. *Platelets*, 2012; 24: 242-243.
- § **Cantoni N., et al.** Immune thrombocytopenia and anticoagulation: the role of romiplostim in the early treatment. *British Journal of Haematology*, 2012: 157, 639-41.

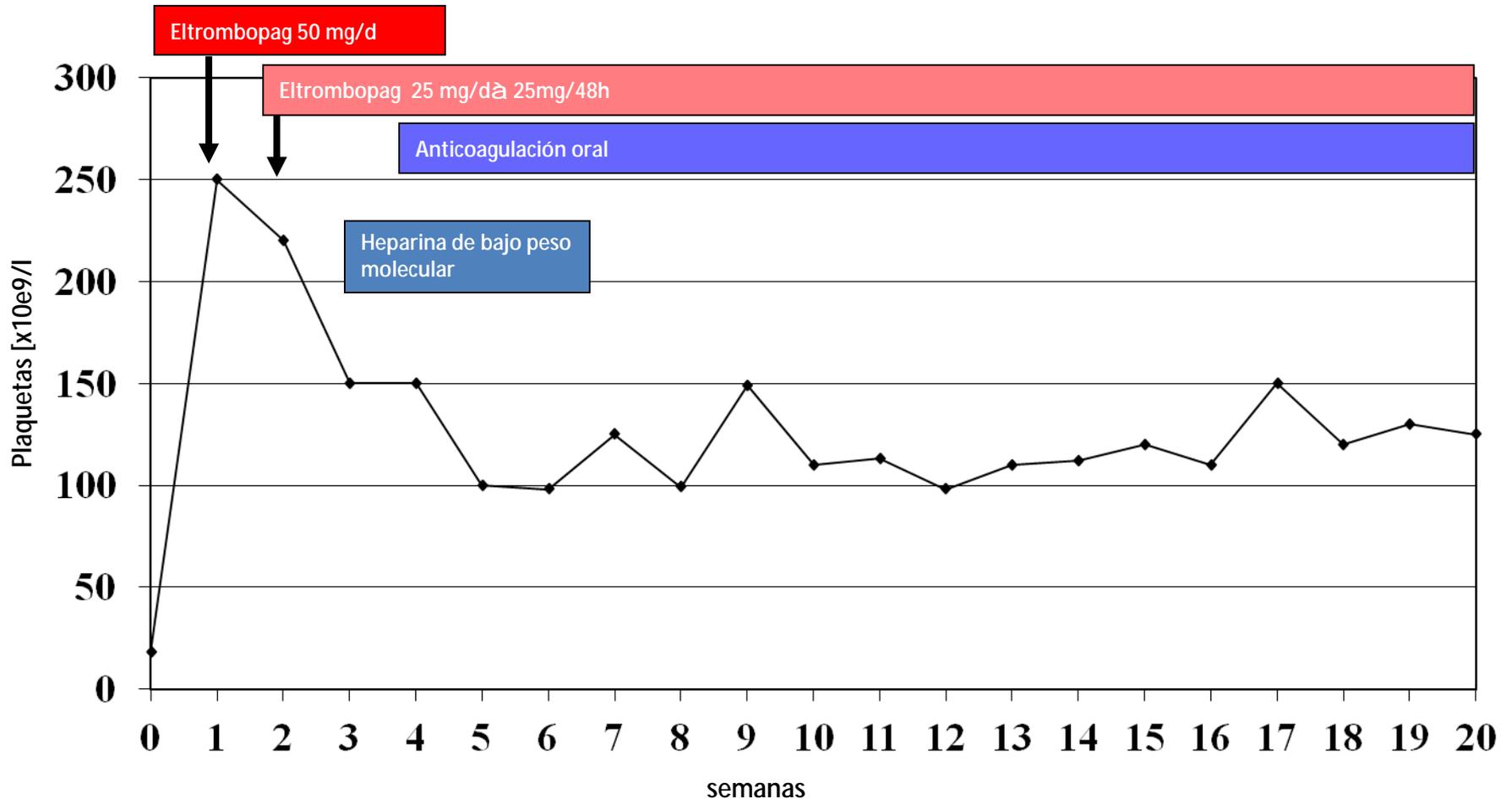
} **ELTROMBOPAG:**

- § **Sanchez-Gonzalez B. et al.** Feasible concomitant treatment with eltrombopag and oral anticoagulation in a patient with chronic immune thrombocytopenia and severe cardiac comorbidities. *Platelets*, 2014; 25: 309.

à CASOS CLÍNICOS. NO ENSAYOS CLÍNICOS.

CASO CLÍNICO

Esquema de tratamientos



COMBINACIÓN DE ANTICOAGULANTES/ANTIAGREGANTES CON TRAS

RECOMENDACIONES

- § **Suspender la anticoagulación o la antiagregación con cifras < 30.000 X10³/uL**
- § **Iniciar tratamiento para la PTI para alcanzar lo antes posible** una cifra de plaquetas segura ≥ 50.000 X10³/uL y reiniciar la anticoagulación .
- § Si no es posible alcanzar cifra de plaquetas seguras con corticoides o inmunoglobulinas pasar a **tratamiento de segunda línea lo antes posible** para no aumentar el riesgo trombótico.
- § La esplenectomía puede considerarse de elección siempre con consenso con anestesia y cirugía.
- § En caso de no poder realizar esplenectomía, TRAs son la mejor opción.
- § Elegir eltrombopag o romiplostim dependiendo de las características de cada paciente (adherencia, comorbilidades, fármacos).

CONCLUSIONES DE LOS EVENTOS TROMBÓTICOS DE LOS TRAs

- § ¿Debo iniciar tratamiento con TRA en sujetos de alto riesgo cardiovascular o con eventos previos? **Sí, precaución**
- § Si acontece un evento trombótico durante el tratamiento con TRA ¿Qué hago? **Anticoagular y continuar con el TRA.**
- § Si decido anticoagular, ¿hasta cuando? **Valorar la anticoagulación indefinida.**
- § Si decido comenzar TRAs en paciente ya anticoagulado/antiagregado ¿Cifra de plaquetas mínimas para anticoagular/antiagregar? **50-100.000 X10³/uL**
- § ¿Cifra de plaquetas máxima o al menos recomendable? **<250.000 X10³/uL?**
- § ¿Qué TRAs es más seguro en los pacientes ya anticoagulados? **Cualquiera de los dos? Valorar interacciones**

INDIVIDUALIZAR CADA CASO

ORDEN DEL DÍA

- GUÍAS. PTI CRÓNICA. ¿Cuándo tratar?
- ESPLENECTOMÍA
 - ¿Sigue siendo el tratamiento de elección de 2ª línea?
 - Respuestas y predicción de respuesta. Mortalidad/morbilidad
- AGONISTAS DEL RECEPTOR DE LA TROMBOPOYETINA (TRAs)
 - ¿Eficacia a largo plazo?
 - ¿Seguridad a largo plazo? Fibrosis medular. Hepatotoxicidad. Eventos tromboticos.
 - **¿Es un tratamiento crónico?** Respuestas tras interrupción/discontinuación del TRAs.
 - **¿Y si no funciona un TRA responderá al otro?** Switch entre TRAs. Interacciones de los TRAs
- ALTERNATIVAS A LOS TRAs (rituximab y otros)
- CALIDAD DE VIDA/COSTES del tratamiento de PTI crónica

TRAs DISCONTINUACIÓN

¿Es un tratamiento crónico?

Respuestas tras interrupción del TRAs

Si se suspende el trombolítico (Revolade), los recuentos de plaquetas vuelven a los valores basales dentro de las 2 semanas siguientes a la suspensión del fármaco.

1. Bussel JB, et al. *Lancet* 2009; 373: 641-8.
2. Bussel JB, et al. *Br J Haematol.* 2013;160:538-46

TRAS DISCONTINUACIÓN

Successful discontinuation of eltrombopag after complete remission in patients with primary immune thrombocytopenia. Gonzalez-Lopez TJ, et al. AJH 2014.

§46 pacientes (n=260). Se excluyeron los pacientes que tuvieran menos de 6 meses de tto, PTI no crónica y pacientes que recibieron combinaciones de fármacos con eltrombopag.

§Causas de discontinuación:

- § Respuesta mantenida tras reducción de dosis (n=33)
- § Elevación plaquetas >400,000 (n=5)
- § Elevación enzimas hepáticas (n=3)
- § Diarrea (n=3),
- § Trombosis (n=3) y otras razones (n=4).

§Resultados: 53% mantuvieron respuesta tras stop eltrombopag sin tto. adicional con una mediana de seguimiento de 9 meses (intervalo 6-25).

§No factores predictores de respuesta.

TRAS DISCONTINUACIÓN

The temporary use of thrombopoietin-receptor agonists may induce a prolonged remission in adult chronic immune thrombocytopenia. Results of French observational study. Mahevas M et al. BJH 2014

§N=31. 53% de respuestas con mediana de seguimiento 13,5 meses

Successful discontinuation of eltrombopag treatment in patients with chronic ITP. Leven E. et al. ASH 2012.

§Low Abs-IPF values (platelet retics) may better predict a patient's likelihood of successfully stopping therapy than others variables.

Sustained remissions of immune thrombocytopenia associated with the use of thrombopoietin receptor agonists. Ghadaki B et al. Transfusion 2013.

§N= 31. 15% de respuestas prolongadas.

§Inmunotolerancia-inmunomodulación asociada a exposición antigénica y reducción las funciones de T helper.

CONCLUSIONES DE DISCONTINUACIÓN TRAs

- § No existen factores predictivos de respuesta tras la suspensión.
- § Niveles bajos AIPF podría ayudar a predecir la respuesta.
- § Nuevos estudios son necesarios para seleccionar a paciente que responderían.
- § La suspensión de TRAs reducirían los costes del tratamiento y reduciría el riesgo de efectos secundarios.

¿Cuándo plantear la discontinuación?...

¿Cómo realizar la discontinuación?...

Casos de switch comunicados

Eficacia del switch (romiplostim > eltrombopag)			
n	Tipo de switch		Referencia
1	Eltrombopag	romiplostim	Aoki T. J Clin Pharm Ther 2012
6	Eltrombopag	romiplostim	Tsukamoto S. Br J of Haematol 2013;163:286-9
2	Romiplostim	eltrombopag	D'arena G. Blood 2013;121:1241.
1	Eltrombopag	romiplostim	Piccin A. Blood Transfusion 2014;12:s149-50
1	Romiplostim	eltrombopag	Sartori R. Blood Transfusion 2014;12:s151-2
2	Romiplostim	eltrombopag (1)	Scaramucci L. Blood Transfusion 2014;13:1-3
	Eltrombopag	romiplostim (1)	
46	Romiplostim	eltrombopag (35)	Khellaf M. Haematol 2013;98:881-7
	Eltrombopag	romiplostim (11)	
Total 59	Romiplostim	eltrombopag (38)	
	Eltrombopag	romiplostim (15)	

SWITCH entre TRAs

- **¿Es necesario el switch entre TRAs?**
 - § No respuesta a TRAs según estudios pivotaes:
11-20%¹⁻⁵
 - § Efectos adversos grado 3-4 relacionados con
agonistas TRAs: 3-4%¹⁻⁵
 - § En la práctica clínica, un tercio de los pacientes
abandonan el tratamiento con TRAs⁶

1. Bussel JB et al. N Engl J Med. 2007;357:2237–47.
2. Bussel JB et al. N Engl J Med. 2006;355 (16): 1672–81.
3. Bussel JB et al. Blood. 2009;113:2161–71.
4. Cheng G et al. Lancet. 2011;377:393–402.
5. Kuter DJ et al. Lancet. 2008;37:395–403.
6. Khellaf M et al. Haematologica. 2013;98:881-7

SWITCH entre TRAs

Use of eltrombopag after romiplostim in primary immune thrombocytopenia. Gonzalez-Porras JR, et al. BJH 2014.

- 51 pacientes recibieron secuencialmente romiplostim-eltrombopag
- **Causas del switch:**
 - Falta de eficacia (n=25)
 - Preferencia del paciente (n=16)
 - Fluctuación de la cifra de plaquetas (n=6)
 - Efectos secundarios (n=4)
- Resultados: Mediana seguimiento 14 meses.
80% respuestas a eltrombopag.

Solo el 25% de los no-respondedores a romiplostim respondieron a eltrombopag

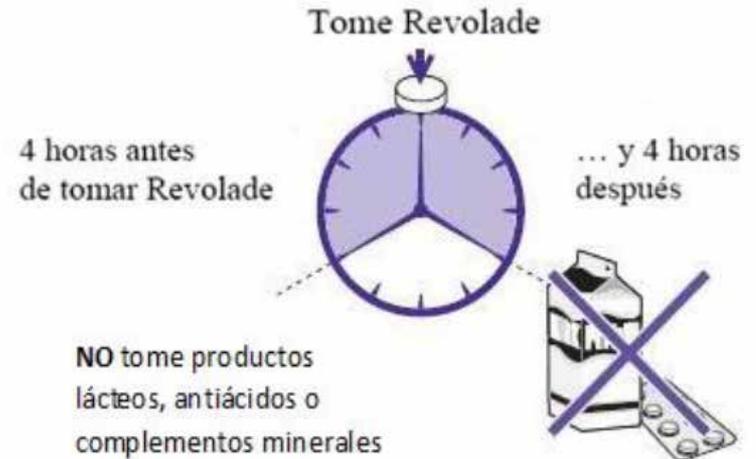
INTERACCIONES CON FÁRMACOS/ALIMENTOS

- **Eltrombopag puede interactuar** con alimentos y fármacos
- **Romiplostim no tiene interacciones.**

ü Valorar un TRA u otro dependiendo de las características del paciente (fármacos, adherencia, etc.)

ü La **explicación por parte del hematólogo** sobre la toma correcta de eltrombopag se correlaciona con una buena adherencia.

ü Antes de realizar switch eltrombopag a romiplostim hay que asegurar que se toma bien el fármaco.



Los antiácidos*, los productos lácteos y otros productos que contienen cationes polivalentes como los suplementos minerales, se deben administrar con al menos 4 horas de diferencia respecto a la dosis de eltrombopag.

***Omeprazol no interacciona** (vía *citocromo P450*)

CONCLUSIONES DEL SWITCH

- Cuando no se alcanza respuesta o cuando ocurre un efecto adverso importante a un TRA vale la pena intentar el switch a otro TRA.
- El switch desde romiplostim a eltrombopag o viceversa puede ser seguro y eficaz.
- Es posible que la respuesta a un TRA esté relacionada con el motivo de interrupción del otro TRA.
- Es posible que la respuesta a eltrombopag también esté relacionada con la adherencia al tratamiento o por alimentos/fármacos concomitantes.

¿Cómo realizar el switch....?

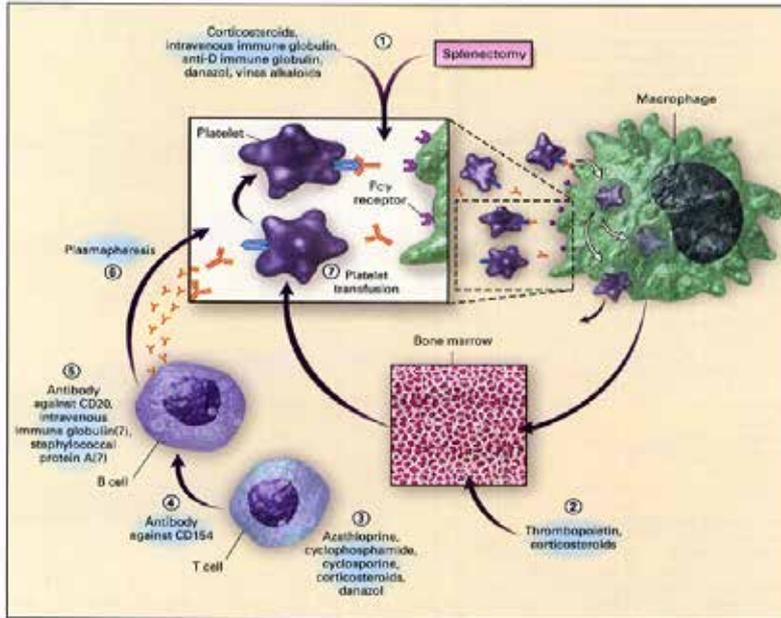
¿Es realmente un problema para el paciente las interacciones de eltrombopag?

¿Abandono terapéutico?

OTRAS ALTERNATIVAS A LOS TRAs

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab



Cines DB, et al. *N Engl J Med.* 2002;346:995-1008.

} Guidelines

} **IWG Consensus:** Possible in second/third line

} **ASH:** Clinical option in second/third-line

} **Spanish:** Third line after splenectomy failure and TPO-An

} **German/ÖGHO/HAS:** Third line

} **Swedish/Norwegian:** Second line

Grande C et al (Grupo Estudio PTI, SEHH/SETH) *Med Clin* 2014

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab. 1^a línea

Dexamethasone plus rituximab yields higher sustained response rates than dexamethasone monotherapy in adults with primary immune thrombocytopenia. Zaja et al. Blood. 2010; 115:2755-62

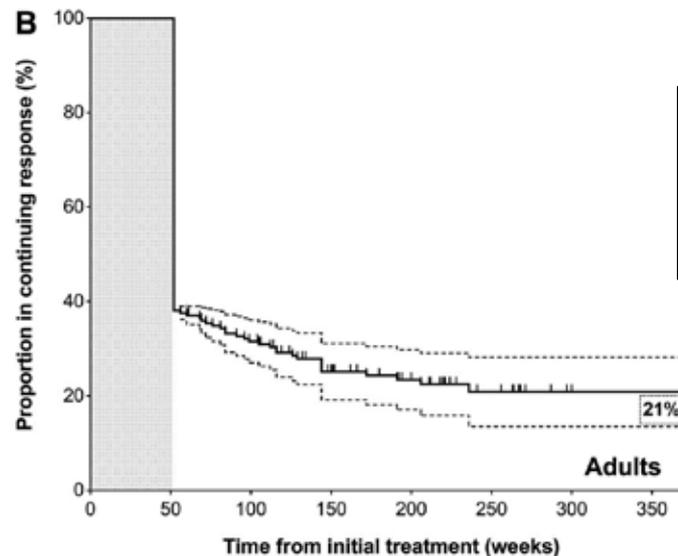
- **Dexa vs Rituximab+dexa (n= 101).**
- Rituximab+dexa mejor que de dexametasona sola: respuestas **63% vs 36%**.

1. Zaja F et al. Blood 2010;115:2755-62
2. Gudbrandsdottir S et al. Blood 2013;121:1976-81

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab. 1^a línea

Outcomes 5 years after response to rituximab therapy in children and adults with immune thrombocytopenia. Patel V L. et al. *Blood* 2012.



N=138

Overall response: 57%

Response at 5 years: 21%

High and continuous relapse rate in rituximab-responders.
Rituximab alone was no different long-term from prednisone

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab. 2^a línea

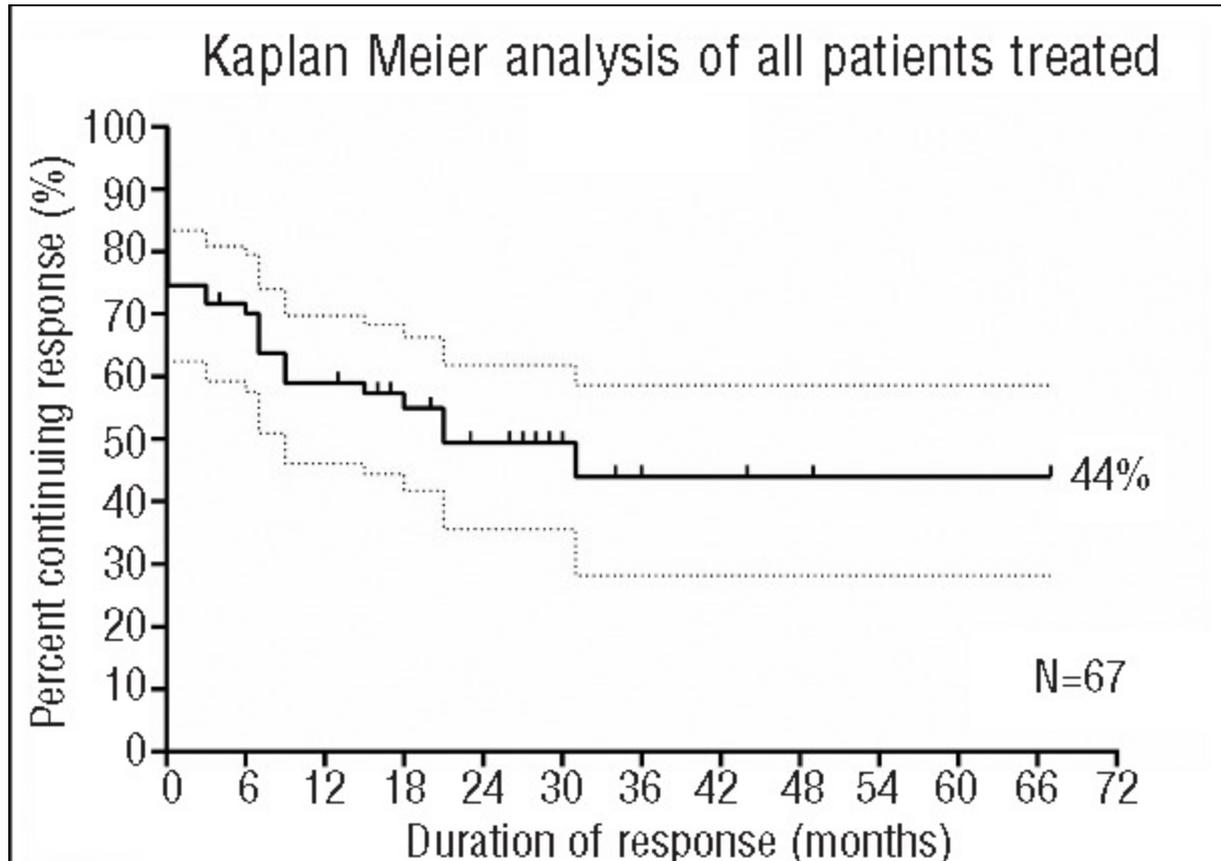
Rituximab and three dexamethasone cycles provide responses similar to splenectomy in women and those with immune thrombocytopenia of less than two years duration. Bussel J, et al. Haematologica 2014; 99:1264-71

- 2^a línea (n=67). 3 ciclos dexa+rituximab inducción.
74% respuestas.
→ 40% de respuestas a los 5 años

Datos similares publicados del estudio de Khellaf M. et al. Blood 2014

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab. 2^a línea



Otras alternativas a los TRAs

Rituximab. 2^a línea

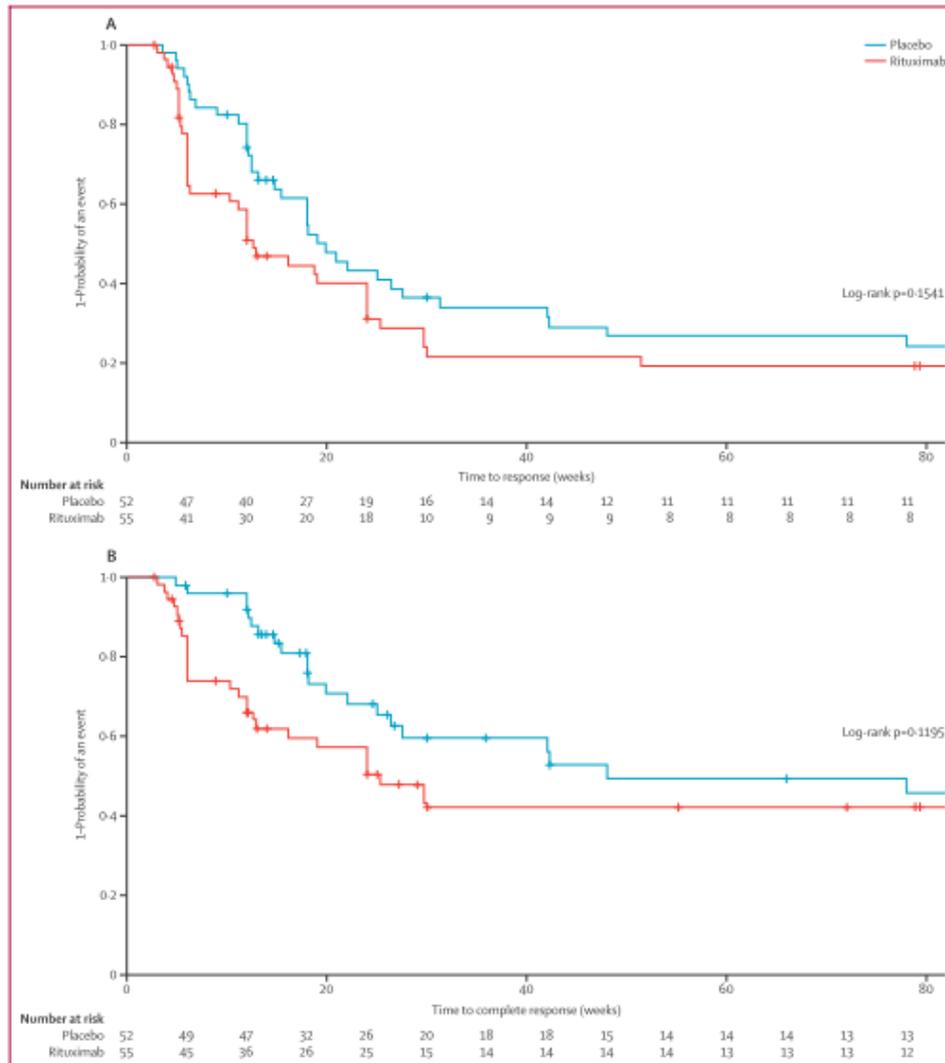
Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial

*Waleed Ghanima, Abderrahim Khelif, Anders Waage, Marc Michel, Geir E Tjønnfjord, Neila Ben Romdhan, Johannes Kahrs, Bernadette Darne, Pål André Holme, on behalf of the RITP study group**

- § N= 112 pacientes con **PTI persistente o PTI crónica.**
- § Rituximab 375mgr/m²/sem*4 semanas vs placebo
- Ø 81% respuestas en rama rituximab
- Ø **73% respuestas en rama placebo.**
- § Recaídas: 70% aprox en ambas ramas. La duración de la respuesta fue mínimamente mayor en la rama de rituximab.
- § Eventos hemorrágicos en las dos ramas.

Otras alternativas a los TRAs

Rituximab.2^a línea



Otras alternativas a los TRAs

Rituximab

PROs

- } Well-known drug
- } Efficacy proven in ITP in different studies
- } Efficacy proven in other immunological diseases
- } Etiologic-driven therapy?
- } One-shot therapy?

CONs

- Lack of well designed clinical trials
- Lower initial efficacy (vs. TPO an. or splenectomy)
- Short remission duration
- Multiple cycles may be required
- **Contradictory results in first-line and second-line**

CALIDAD DE VIDA/COSTES

PTI crónica: tratamiento 2ª línea



INMUNOSUPRESORES

Rituximab

- + -
Esplenectomía

TRA's

Pero.....existe tendencia a prolongar corticoterapia

Percepción de la calidad de vida



Uso de corticoides en PTI crónica

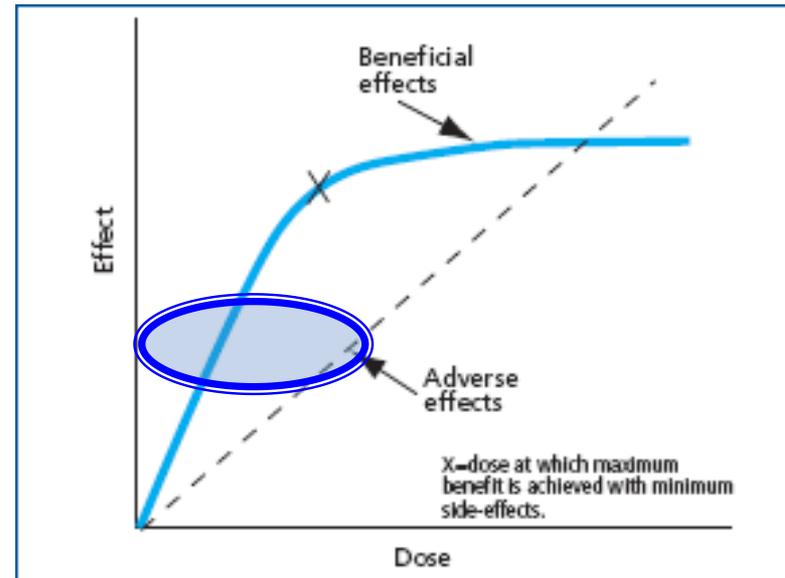
} Resistencia al tratamiento

} **Efectos secundarios corticoesteroides**

} Dependientes de:

- } Tipo de corticoesteroide usado
- } Dosis máxima recibida
- } Duración del tratamiento
- } Dosis acumulada
- } Idiosincrasia del paciente.

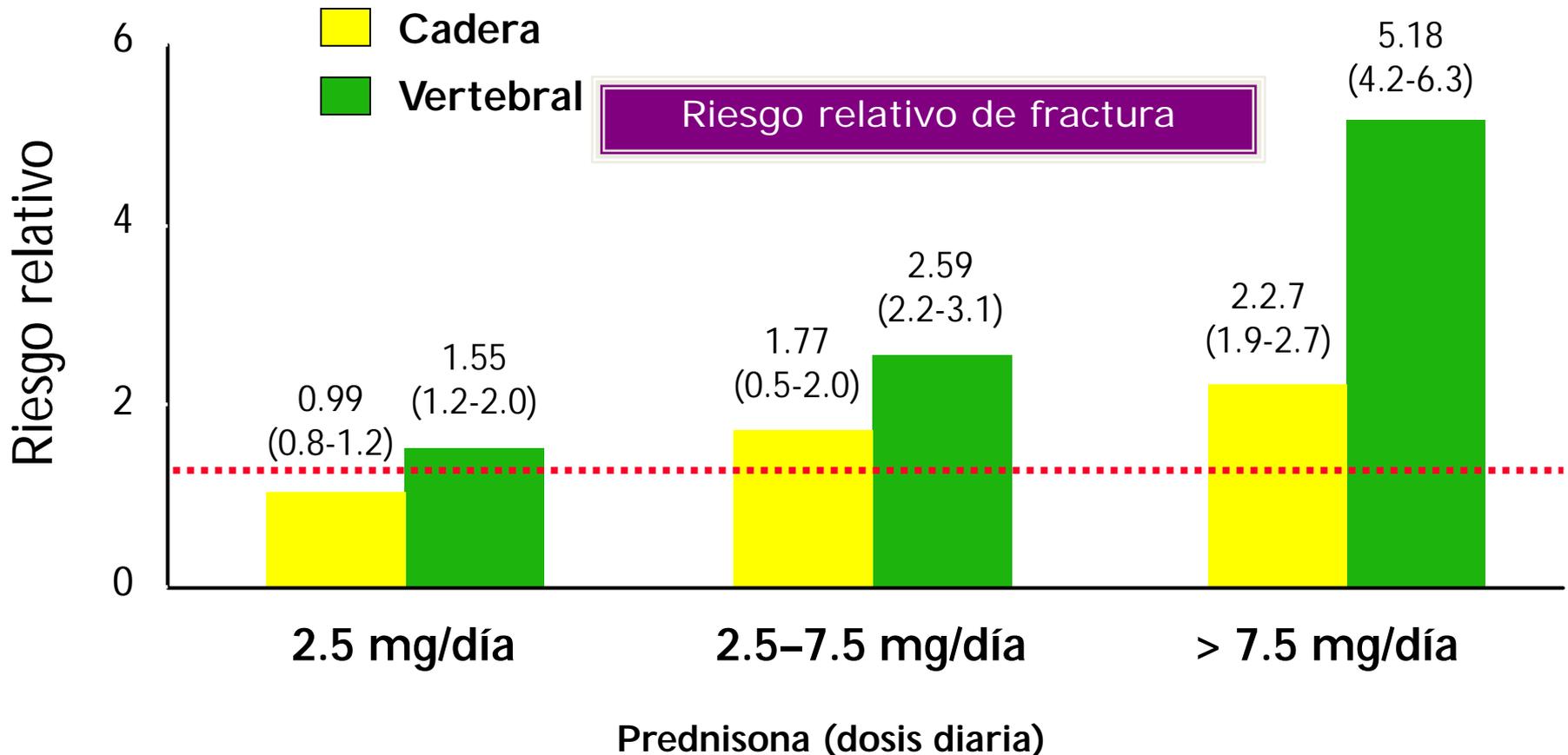
¿Beneficio sobre la calidad de vida?



Mazzucconi MG, et al. *Blood* 2007; 109:1401-7.

Praituan W, et al. *J Thromb Haemost* 2009; 7: 1036-8.

Efecto de la dosis oral de corticoides sobre el Riesgo de Fractura



Use of oral corticosteroids and risk of fractures.

TP Van Staa et al, J Bone Miner Res 2000; 15:993

Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study

Lancet 2011; 377: 393–402

Gregory Cheng, Mansoor N Saleh, Claus Marcher, Sandra Vasey, Bhabita Mayer, Manuel Aivado, Michael Arning, Nicole L Stone, James B Busse

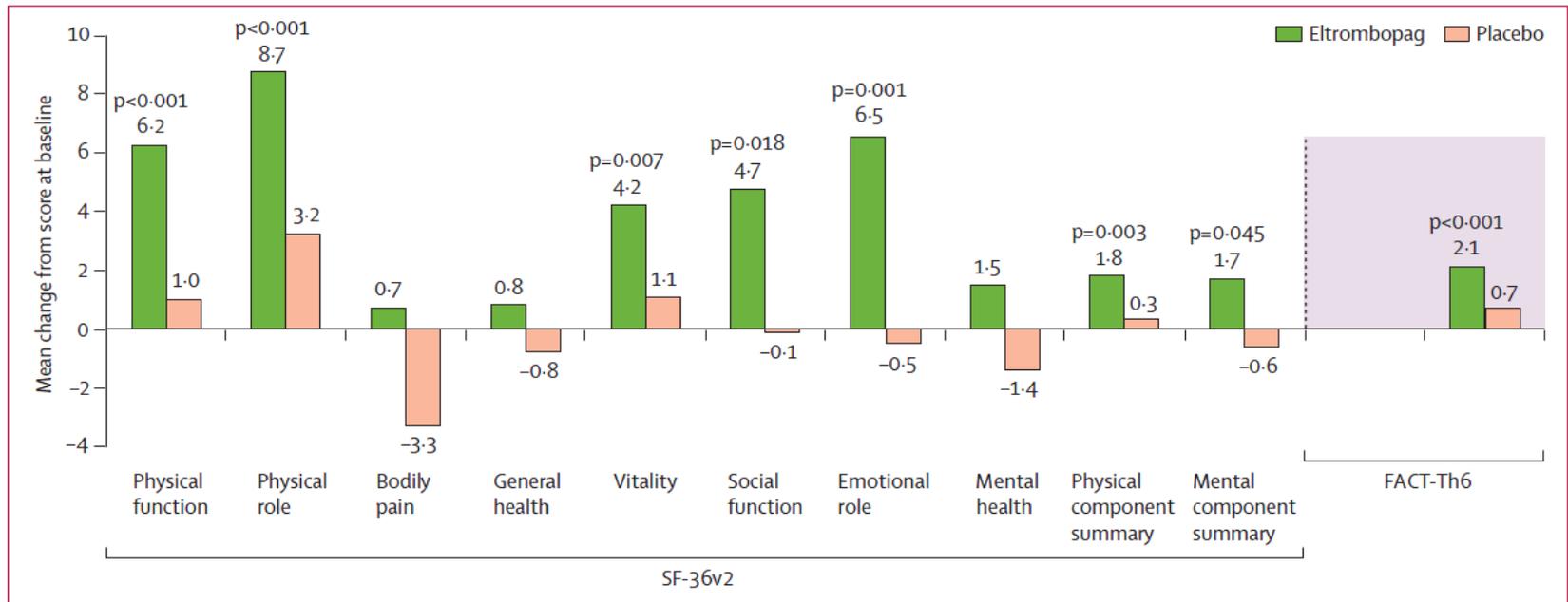
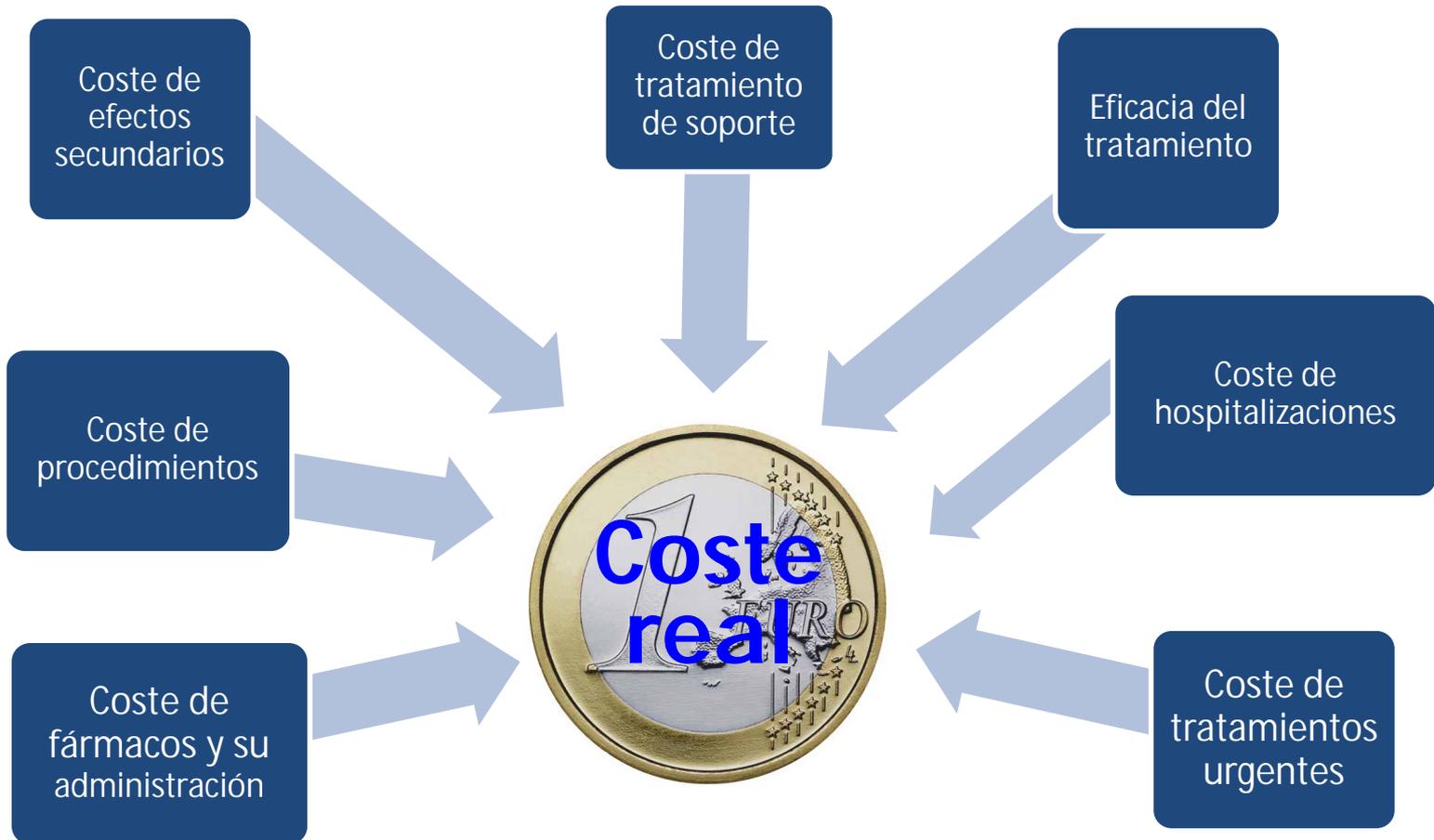


Figure 5: Mean changes from baseline in SF-36v2 and FACT-Th6 scores*

p values are for change in score from baseline to week 26 for each treatment group. SF-36v2=Short Form-36, version 2. FACT-Th6=Functional Assessment of Cancer Therapy-Thrombocytopenia. *Physical and mental component summary scores were normalised to the 1998 US Census.

Mejoría en calidad de vida similar para Romiplostim

ASPECTOS ECONÓMICOS A CONSIDERAR DE LOS TRATAMIENTOS



Coste de Eltrombopag y Romiplostim

	Eltrombopag Presentación 25 mg Presentación 50 mg	Romiplostim Presentación 250 µg Presentación 500 µg
PVL presentaciones	888,02€ (28 comp) 1776,04 € (28 comp)	602,5 € (1 vial) 1.205 € (1 vial)
Posología	Mín: 25 mg /24h Máx: 75 mg /24h Mediana: 55 mg /24h	Dosis inicio: 1 µg/Kg/sem Máx: 10 µg/Kg/sem Mediana: 2,5 mg/Kg/sem
Coste aproximado de un mes de tratamiento*	1776,04 €	2410 €
*Los cálculos se realizan para un paciente de 70 kg de peso y dosis mediana.		

Ø Los precios han bajado según acuerdos recientes

Ø Consideraciones del **Romiplostim:**

1. Optimización de los viales.
2. El precio varía bastante según dosis y peso del paciente.

Coste tratamiento Rituximab

	Unidades	Coste Unitario	Subtotal
Coste ciclo Rituximab	4	1.703,30 €	6.813,19 €
Consulta externa	2	102,74 €	205,48 €
Hospital de día	4	295,11 €	1.180,44 €
	Total por tratamiento		8.199,11 €

Datos utilizados :

- § Costes unitarios consulta externa y hospital de día – Tarifas oficiales de la Comunidad Autónoma de Madrid (BOCM 215/2009) actualizadas a €2013.
- § Coste de tratamiento de Rituximab:
- § Costes de medicación en €/mg a partir del PVL(€) de Mabthera (calculado con total aprovechamiento del vial)
- § Superficie corporal para el cálculo de dosis mediante la fórmula de Mosteller RD
(Ref: *Simplified Calculation of Body Surface Area. N Engl J Med 1987 Oct 22;317(17):1098 (letter)*)
- § Peso (Kg) y altura (cm) medio de la CA de Madrid obtenidos de la Encuesta Nacional de Salud de España 2011-12
(disponible en: <http://www.msc.es/estadEstudios/estadisticas/encuestaNacional/encuesta2011.htm>)

CONCLUSIONES generales

- ü **Muy importante la valoración clínica, un número importante de pacientes con PTI crónica están asintomáticos y no requieren tratamiento.**
- § **El objetivo del tratamiento de PTI crónica es controlar la clínica hemorrágica** más que alcanzar una cifra de plaquetas determinada.
- § Las opciones terapéuticas con frecuencia acarrear toxicidad y tienen una eficacia limitada.
- § **La esplenectomía es la opción principal en el tratamiento de 2ª línea.**
- § **TRAs:** tratamiento de 2ª línea o 3ª. Gran desarrollo científico. Eficacia y seguridad a largo plazo. Eventos trombóticos no relacionados con la cifra de plaquetas y no relevancia fibrosis de médula ósea.
- § Rituximab: podría ser una alternativa a esplenectomía o a TRAs pero de momento falta evidencia científica y no tiene aprobación.

FUTURO de los TRAs

- PTI en enfermos pediátricos
- Síndromes mielodisplásicos
- Trombocitopenia postquimio/trasplante
- PTI secundarias

GRACIAS

bsanchezgonzalez@hospitaldelmar.cat

