

INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

Informe de Posicionamiento Terapéutico de lusutrombopag (Mupleo®) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos

IPT, 27/2021. V1

Fecha de publicación: 20 de mayo de 2021[†]

La trombocitopenia es una reducción en el número de trombocitos o plaquetas circulantes en la sangre que juegan 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/ μL , y generalmente se habla de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas en la sangre es menor a 150.000/ μL (1-4).

La hepatopatía crónica (HC) es un estado patológico hepático que se prolonga en el tiempo (> 6 meses), debido a diversas causas, siendo la etiología alcohólica y la viral las más frecuentes (1-4). El estadio final de la hepatopatía crónica es la cirrosis hepática, cuya prevalencia es del 1-2% de la población europea, con una alta variabilidad entre países (5). La cirrosis hepática es un proceso de fibrosis secundario a fenómenos de inflamación, dando como resultado insuficiencia hepatocelular (IH), con ictericia y coagulopatía entre otras manifestaciones, así como hipertensión portal (HTP), con ascitis y varices esofágicas (1-4).

La trombocitopenia es una complicación frecuente en las personas con cirrosis, independientemente de la etiología de ésta, pudiendo aparecer hasta en el 78% de los pacientes con cirrosis (1-4). No obstante, la trombocitopenia grave con recuento de plaquetas <50.000/ μL es rara, afectando solo al 1%-2,6% de los pacientes con HC (3,5-7). El origen es multifactorial, y puede deberse a una disminución de los niveles o actividad de TPO a consecuencia del daño hepático (2,4,8), al sequestro esplénico e hipertensión portal en presencia o no de esplenomegalia.

Un recuento bajo de plaquetas <50.000/ μL conlleva un incremento del riesgo de sangrado durante y después de procedimientos invasivos en pacientes con hepatopatía crónica (HC) (8-10). No obstante, hay otros factores de riesgo de sangrado al menos igualmente importantes que los niveles bajos de plaquetas o de factores de coagulación en pacientes con hepatopatía crónica (HC), como la existencia de hipertensión portal. Asimismo, el riesgo de sangrado en procedimientos invasivos depende también de otros múltiples factores (tipo de intervención, pericia técnica, otras características individuales del paciente). En consecuencia, los

fármacos que regulan la hemostasia tienen un papel limitado en la prevención y el tratamiento del sangrado (11).

En la práctica clínica actual en España, la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia severa que van a ser sometidos a procedimientos invasivos son tratados de manera profiláctica con transfusiones de plaquetas antes del procedimiento (9,12,13). Esto supone un reto logístico y de coordinación entre diferentes servicios en muchos centros, por la necesidad de ingreso anterior a la realización del procedimiento (14). Diferentes documentos han establecido que se recomienda que el recuento de plaquetas sea $\geq 50.000/\mu\text{L}$ antes de realizar un procedimiento invasivo en general, aunque los umbrales pueden cambiar por ejemplo en el caso de las biopsias hepáticas dependiendo de la técnica utilizada (15-16). Las plaquetas transfundidas tienen una vida media corta y su efecto puede desaparecer en cuestión de horas (17). Los concentrados de plaquetas representan cerca del 10% de todos los componentes sanguíneos lábiles, pero son responsables de más del 25% de los eventos adversos reportados (18) (lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión (TRALI), TACO, reacciones alérgicas y febriles no hemolíticas e infecciones). Por otra parte, es importante destacar que en los pacientes hematológicos aproximadamente en el 25% los pacientes que reciben transfusiones puede aparecer refractariedad que se define como una respuesta del recuento de plaquetas significativamente menor de lo esperado tras dos o más transfusiones de plaquetas. Este hecho puede deberse a factores inmunes y / o no inmunes. Las causas no inmunes son las más comunes (17,19). Sin embargo, en el caso de los pacientes con hepatopatía crónica no se realiza comprobación posterior del número de plaquetas alcanzado después de la transfusión siendo la detección de pacientes refractarios a la misma excepcional y desconocida en la literatura.

Actualmente, no existe ningún tratamiento farmacológico disponible en España indicado para corregir la trombocitopenia grave en pacientes con HC antes de un procedimiento invasivo, aunque en Europa están comercializados dos agonistas del receptor de TPO, eltrombopag (Revolade®) (20) y romiplostim (Nplate®) (21), para el uso en pacientes con trombocitopenia inmune primaria (PTI) refractaria a otros tratamientos. Eltrombopag también está autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) la anemia aplásica grave adquirida refractaria. Sin embargo, ninguno de ellos está indicado para tratar la trombocitopenia grave en pacientes con HC que van a ser sometidos a procedimientos invasivos.

LUSUTROMBOPAG (MUPLEO®) (22,23)

Lusutrombopag es un agonista de los receptores de TPO, administrado por vía oral, que actúa en las células madre hematopoyéticas y en el dominio transmembrana de los receptores de TPO humanos, estimulando la proliferación y diferenciación de los megacariocitos y dando lugar así a la trombocitopoyesis.

Lusutrombopag ha sido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos. Lusutrombopag se presenta en comprimidos recubiertos con película y la dosis recomendada es de 3 mg de lusutrombopag una vez al día durante 7 días por vía oral. El procedimiento invasivo se debe llevar a cabo a partir del noveno día de tratamiento con lusutrombopag, determinando previamente el recuento de plaquetas.

[†] Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 19 de noviembre de 2019 (actualizado el 7 de julio de 2020)

Farmacología (22,23)

Lusutrombopag presenta una farmacocinética proporcional a la dosis, alcanzando la concentración máxima de 6 a 8 horas después de la administración oral, con una vida media de 38,3 horas tras dosis múltiples de 3 mg al día. Las proporciones de acumulación de la $C_{máx}$ y del AUC son de aproximadamente 2 a dosis múltiples administradas una vez al día y parece que se alcanza el estado estacionario de la concentración plasmática de lusutrombopag después del día 5. Lusutrombopag se metaboliza por el citocromo CYP4A11 y parcialmente por el CYP3A4, sin que se hayan notificado interacciones significativas con inhibidores o inductores de dichos citocromos. Lusutrombopag es un sustrato de la P-gp y BCRP. En un estudio de interacción, la ciclosporina aumentó el AUC de lusutrombopag en un 20%, pero no se requiere ajuste de la dosis de 3 mg recomendada en adultos. El producto se excreta principalmente por vía fecal, siendo la vía urinaria de solo el 1%. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en la insuficiencia hepática leve-moderada. Dado que la información disponible es limitada, no se debe utilizar lusutrombopag en pacientes de clase C de Child-Pugh a menos que el beneficio potencial supere los riesgos esperados.

Eficacia (22-25)

La eficacia y la seguridad de lusutrombopag se ha estudiado en dos ensayos clínicos principales de fase III (M0631, M0634) y un estudio adicional de fase IIIb (M0633).

Ambos ensayos fueron estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos y comparados con placebo que incluyeron pacientes con enfermedad hepática crónica con gravedad de clase A o B de Child-Pugh y trombocitopenia inferior a 50.000/ μ L que iban a someterse a procedimientos invasivos programados (p. ej., ablación hepática, ligadura endoscópica de varices) de los cuales se excluyeron los procedimientos con mayor riesgo de sangrado como son la laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección de órganos o resección parcial de órganos. En ambos ensayos se excluyeron a aquellos pacientes con antecedentes de trombosis (por ejemplo, infarto cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada). También se excluyeron del estudio pacientes con tumores hematopoyéticos, anemia aplásica, síndrome mieloproliferativo o trombocitopenias congénitas, inmunes o inducidas por medicamentos, así como pacientes con Child-Pugh C. El 56% de los pacientes habían sido transfundidos previamente (22).

Los pacientes fueron asignados al azar 1:1 a lusutrombopag 3 mg al día o placebo hasta 7 días. La aleatorización se estratificó en función del recuento de plaquetas en la selección/visita basal y del procedimiento invasivo principal.

Ambos ensayos aplicaron un criterio de interrupción los días 5, 6 y 7 tras el inicio de la administración de la medicación del estudio. Del día 5 al día 7, se determinaba el recuento de plaquetas antes de la administración del medicamento del estudio. Si el recuento de plaquetas fue $\geq 50.000/\mu$ L y mostró un aumento de $\geq 20.000/\mu$ L con respecto al valor basal en cualquiera de estos días, la transfusión de plaquetas no se administró y el tratamiento con lusutrombopag fue interrumpido. Este criterio de parada se introdujo para evitar un aumento excesivo en los recuentos de plaquetas, lo que se asocia con un mayor riesgo de eventos tromboembólicos. El procedimiento invasivo se llevaba a cabo entre los días 9 y 14 contando desde el inicio de tratamiento.

Estudio M0631(L-PLUS 1)

En el estudio M0631, se aleatorizaron 96 sujetos japoneses a recibir lusutrombopag 3 mg o placebo una vez al día: 48 sujetos en el grupo de lusutrombopag y 48 sujetos en el grupo de placebo. Ocho sujetos tratados con lusutrombopag y 2 tratados con placebo recibieron menos de 7 días de tratamiento ya que cumplieron el criterio de respondedor antes del día 7. Entre los 48 pacientes del grupo de lusutrombopag, 40 recibieron lusutrombopag durante 7 días, 4 durante 6 días, 1 durante 5 días y 3 durante 4 días. Entre los 48 sujetos del grupo de placebo, 46 recibieron tratamiento durante 7 días y 2 recibieron tratamiento durante 4 días. En relación a los procedimientos invasivos programados, 41 pacientes iban a someterse a ablación por radiofrecuencia o terapia de coagulación de microondas, y 55 pacientes iban a someterse a otros procedimientos.

La variable principal fue la proporción de pacientes que no necesitó una transfusión de plaquetas (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50.000/\mu$ L) antes del procedimiento invasivo principal.

Las variables secundarias fueron: a) La proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35); y b) la proporción de respondedores (definido como un aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50.000/\mu$ L con un aumento $\geq 20.000/\mu$ L desde el valor basal).

Respecto a la variable principal, el 79,2% (IC95%: 65,0 a 89,5%) de los pacientes del grupo de lusutrombopag y el 12,5% (IC95%: 4,7 a 25,2%; $p < 0,0001$) de grupo placebo no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50.000/\mu$ L). Los resultados de las variables secundarias se detallan en el análisis combinado (Tabla 1 y 2).

Estudio M0634(L-PLUS 2)

En el estudio M0634 fueron aleatorizados 215 pacientes mayoritariamente caucásicos: 108 en el grupo de 3 mg de lusutrombopag y 107 en el grupo de placebo. Un sujeto del grupo de lusutrombopag abandonó el estudio antes de la administración del medicamento. En el grupo de lusutrombopag, 73 de 107 pacientes (68,2 %) recibieron el medicamento del estudio durante 7 días, mientras que 15, 8 y 11 sujetos recibieron el medicamento del estudio durante 4, 5 y 6 días, respectivamente. En el grupo de placebo, 94 de 107 sujetos (87,9 %) recibieron el placebo durante 7 días, mientras que 5, 4 y 4 sujetos recibieron el placebo durante 4, 5 y 6 días, respectivamente. Los pacientes tenían programados los siguientes procedimientos invasivos: 5 pacientes ablación por RF/terapia de coagulación por microondas, 20 pacientes quimioembolización transarterial, 9 biopsia hepática y 6 otros procedimientos hepáticos, 61 ligadura endoscópica de varices, 2 escleroterapia endoscópica, 58 endoscopia gastrointestinal. 24 extracción dental, 15 otras y 15 no llegaron a someterse a ningún procedimiento.

La variable principal en el estudio M0634 fue la proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50.000/\mu$ L) antes del procedimiento invasivo principal, ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal.

Las variables secundarias fueron las mismas que en el estudio M0631; la proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35) y la proporción de respondedores (definida como un aumento del

recuento de plaquetas a $\geq 50.000/\mu\text{l}$ con un aumento $\geq 20.000/\mu\text{l}$ desde el valor basal)

Respecto a la variable principal, 64,8% (IC95%: 55,0 a 73,8%) de los pacientes del grupo de lusutrombopag y el 29,0% (IC95%: 20,6 a 38,5%) de grupo placebo no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo, ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal. Los resultados fueron consistentes con el global del estudio en los distintos subgrupos pre-especificados, incluyendo los factores de edad, sexo, raza, peso corporal, nivel basal de plaquetas y clasificación Child-Pugh (A o B) (24). Los resultados de las variables secundarias se detallan en el análisis combinado de los dos estudios (Tabla 1 y 2).

Un número sustancial de desviaciones del protocolo con respecto a las transfusiones de plaquetas ocurrió en el ensayo M0634. Un total de 35 pacientes (16,3%) en la población ITT (17 en tratamiento con lusutrombopag y 18 con placebo), fueron excluidos de la población por protocolo, principalmente debido a incumplimiento de las reglas de transfusiones de plaquetas previas al procedimiento, como no recibir transfusiones de plaquetas cuando deberían haberse administrado (3 lusutrombopag, 10 placebo) y recibir transfusiones de plaquetas que no deberían haberse administrado (5 lusutrombopag). Sin embargo, el análisis en la población por protocolo respaldó un claro efecto beneficioso de lusutrombopag, ya que el 72,5% (IC95%: 62,2 a 81,4%) de los sujetos en el grupo experimental vs. el 20,2% (IC95%: 12,4 a 30,1%) en el grupo placebo cumplió con los criterios de la variable principal (no necesidad de transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate).

En el estudio M0634 se incluyeron 3 sujetos con enfermedad hepática de clase C de Child-Pugh a pesar de ser un criterio de exclusión (todos en el grupo de lusutrombopag). Los 3 pacientes recibieron tratamiento con lusutrombopag durante 7 días, observándose un aumento del recuento de plaquetas en esta subpoblación similar, o al menos sin diferencias apreciables, al del resto de la población del estudio.

Análisis combinado de los estudios M0631 y M0634

Para poder realizar una comparación global de los resultados entre los estudios M0631 y M0634, realizados con poblaciones con diferente procedencia y con variables principales distintas, se realizó un estudio post-hoc con el objetivo de analizar los datos del estudio M0631 según la variable principal del estudio M0634. La proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal (Tabla 3). La proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas (es decir, alcanzaron un recuento de plaquetas $>50.000/\mu\text{l}$) antes del procedimiento invasivo principal, ni tratamiento de rescate para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo, fue del 64,8% y del 75,5% de los pacientes que recibieron lusutrombopag en los ensayos pivotaes M0634 (criterio de valoración principal) y M0631 (calculado post hoc), respectivamente, comparado frente a un 29% y 12,5% de los pacientes en los grupos de placebo de los respectivos estudios.

Los resultados de las variables secundarias también favorecieron al tratamiento experimental. El análisis conjunto de los estudios M0631 y M0634 mostró en el grupo de lusutrombopag una proporción significativamente mayor de sujetos que no necesitaron transfusión de plaquetas durante el estudio (hasta el día 35) (Tabla 1) y una mayor proporción de respondedores (definidos como

aquellos con un recuento de plaquetas durante el estudio $\geq 50.000/\mu\text{l}$ con un aumento $\geq 20.000/\mu\text{l}$ desde el valor basal) en comparación con el grupo placebo (Tabla 4).

Tabla 1. Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35)

	Estudio M0631		Estudio M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporción de sujetos [a]	77,6 %	12,5 %	63,0 %	29,0 %	67,5 %	23,9 %
(número de sujetos)	(38)	(6)	(68)	(31)	(106)	(37)
Comparación con el placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	63,8 (48,7; 78,9)		34,7 (22,6; 46,8)		43,8 (34,2; 53,4)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (es decir, desde el día 1 hasta el día 35). Además de los sujetos que recibieron transfusiones de plaquetas, se consideró que habían recibido una transfusión de plaquetas los sujetos que no se sometieron a ningún procedimiento invasivo por el motivo que fuera.

[b] Prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel, con recuento de plaquetas basal como estrato. En el análisis de los datos combinados, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

Tabla 2. Proporción de respondedores

	Estudio M0631		Estudio M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporción de sujetos [a]	75,5 %*	6,3 %	64,8 %	13,1 %	68,2 %	11,0 %
(número de sujetos)	(37)	(3)	(70)	(14)	(107)	(17)
Comparación con placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	68,4 (54,4; 82,3)		51,7 (41,1; 62,4)		56,9 (48,4; 65,4)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Un respondedor se definió como un sujeto que alcanzaba un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{l}$ con un aumento de $\geq 20.000/\mu\text{l}$ desde el valor basal. Un sujeto se consideró no respondedor si el sujeto cumplía el criterio de respondedor únicamente después de una transfusión de plaquetas.

[b] Prueba de Cochrane-Mantel-Haenszel, estratificada por el recuento basal de plaquetas. En el análisis global, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

* se trata de una variable post-hoc ya que en el estudio M0631 la variable era Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal

Tabla 3. Proporción de pacientes que no necesitó una transfusión de plaquetas ni tratamiento de rescate

	Estudio M0631		Estudio M0634		Global	
	LUSU 3 mg N = 49	Placebo N = 48	LUSU 3 mg N = 108	Placebo N = 107	LUSU 3 mg N = 157	Placebo N = 155
Proporción de sujetos [a]	75,5 %*	12,5 %	64,8 %	29,0 %	68,2 %	23,9 %
(número de sujetos)	(37)	(6)	(70)	(31)	(107)	(37)
Comparación con el placebo [b]: Diferencia en la proporción (IC del 95 %)	61,8 (46,4; 77,2)		36,6 (24,6; 48,5)		44,4 (34,9; 54,0)	
Valor p	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

[a] Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal ni tratamiento de rescate (incluida transfusión de plaquetas) para el sangrado desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento invasivo principal. Además de los sujetos que recibieron transfusiones de plaquetas, se consideró que habían recibido una transfusión de plaquetas los sujetos que no se sometieron a ningún procedimiento invasivo por el motivo que fuera.

[b] Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel, estratificada por el recuento basal de plaquetas. En el análisis global, se añadió el estudio como estrato. El valor p y el intervalo de confianza se calcularon utilizando el método de Wald.

* se trata de una variable post-hoc ya que en el estudio M0631 la variable era Proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas antes del procedimiento invasivo principal

Estudio M0633

El ensayo de fase IIIb M0633 fue un ensayo abierto, de grupos paralelos en sujetos japoneses con HC y trombocitopenia grave que tenían que someterse a un procedimiento invasivo programado. El objetivo del estudio fue evaluar la importancia de la medición del recuento de plaquetas durante la administración de lusutrombopag a pacientes trombocitopénicos con HC como pretratamiento para procedimientos invasivos, así como la eficacia de lusutrombopag. Se trata de un estudio de 3 brazos en el cual se compara los criterios de parada a 3, 5, 6 y 7 días utilizados en los estudios M0631 y M0634 en el brazo no naïve A/B (n = 8), en el que previamente se había administrado lusutrombopag a pacientes trombocitopénicos graves con HC para someterse a un procedimiento invasivo con un criterio menos restrictivo en el brazo naïve A/B-1 (n = 47) con parada en el día 6 y un tercer brazo sin parada A/B-2 (n=47) con lusutrombopag 3mg hasta 7 días.

Los resultados en este estudio fueron similares a los obtenidos en el estudio M601. Los pacientes que no necesitaron transfusión durante el procedimiento invasivo (variable principal) fueron 80,9% (CI 66,7, 90,9%) en el brazo A/B-1, 83,0% (CI 69,2, 92,4%) en el brazo A/B-2 y un 75% (CI 34,9, 96,8%) en el tercer brazo A/B.

Seguridad (22,23)

Un total de 653 sujetos adultos fueron expuestos a lusutrombopag en el curso de 20 estudios. Un total de 343 pacientes participaron en estudios aleatorizados controlados recibieron una dosis de 3 mg de lusutrombopag o placebo. 273 se sometieron a un

procedimiento invasivo. 108 pacientes participaron en estudios no controlados con una dosis de tratamiento de 3 mg de lusutrombopag.

Los acontecimientos adversos (AAs) notificados con mayor frecuencia fueron dolor y fiebre en el posoperatorio, representativos de los procedimientos invasivos y la condición médica subyacente de la población del estudio. La gran mayoría de los AA fueron reversibles, y en los ensayos clínicos de fase II y III con la dosis de 3 mg, no se produjo ninguna discontinuación del tratamiento debida a efectos adversos.

Las reacciones adversas más frecuentes (AAs relacionados con la medicación del estudio) fueron cefalea (4,7 %, 8/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 3,5 %, 6/170 pacientes en el grupo de placebo), náuseas (2,3 %, 4/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 4,1 %, 7/170 pacientes en el grupo de placebo), trombosis de la vena porta (1,2 %, 2/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 1,2 %, 2/170 pacientes en el grupo de placebo) y exantema (1,2 %, 2/171 pacientes en el grupo de lusutrombopag; 0 %, 0/170 pacientes en el grupo de placebo).

La incidencia de eventos tromboembólicos fue baja y se distribuyó casi por igual entre el grupo lusutrombopag (1,8%) y placebo (2,4%). Los tres eventos tromboembólicos en el grupo de lusutrombopag 3 mg que se consideraron relacionados con el fármaco no fueron asociados con un incremento del recuento de plaquetas.

La incidencia de empeoramiento persistente de la función hepática fue baja. Un sujeto en el grupo de lusutrombopag 3 mg y 3 sujetos en el grupo de placebo presentaban valores de laboratorio alterados al finalizar el estudio.

Cinco pacientes tratados con lusutrombopag de 0,5 a 3 mg fallecieron durante los ensayos clínicos con el producto, frente a ninguno con placebo. Cuatro muertes acontecieron en los estudios controlados (M0626 y M0634) y una en el estudio no controlado (M0623). Todas las muertes ocurrieron en el período posterior al tratamiento (13-28 días después de la última administración del fármaco) del estudio y podrían ser atribuibles a la condición médica subyacente o las complicaciones del procedimiento. Dos de las cinco muertes fueron relacionadas con complicaciones de procedimiento invasivo. Los tres sujetos restantes murieron debido a hemorragia digestiva alta, cirrosis hepática, fallo multiorgánico y paro cardíaco en el estudio de fase III (M064). Ninguna de las muertes notificadas se relacionó con la medicación del estudio.

La incidencia de otros acontecimientos adversos graves (AAG) fue también baja durante todo el desarrollo clínico. La mayoría de los AAG se consideraron compatibles con la enfermedad subyacente de la población del estudio y la naturaleza del procedimiento invasivo, evaluándose como no relacionados con la medicación.

DISCUSIÓN

Lusutrombopag es un agonista de los receptores de TPO (trombopoyetina) que ha sido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos.

Los datos principales de eficacia y seguridad que avalan la indicación se obtuvieron de dos ensayos clínicos principales de fase III (M0631, M0634). Ambos ensayos fueron estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos que incluyeron 96 sujetos japoneses (estudio M0631) y 215 sujetos mayoritariamente caucásicos (estudio M0634) todos ellos con enfermedad hepática crónica (Child-Pugh tipo A y B) y trombocitopenia inferior a 50.000/ μ L que iban a someterse a procedimientos invasivos programados (se excluyeron

los de mayor riesgo). Lusutrombopag aumentó el recuento de plaquetas y evitó la necesidad de transfusiones de plaquetas antes y durante el procedimiento invasivo en aproximadamente dos tercios de los pacientes (variable principal en el estudio M0634 y calculado *post-hoc* en el estudio M0631). Estos resultados están apoyados por los datos obtenidos en otras variables secundarias, tales como la proporción de sujetos que no necesitó una transfusión de plaquetas durante el estudio (desde el día 1 hasta el día 35) y la proporción de respondedores (definidos como aquellos con un aumento del recuento de plaquetas a $\geq 50.000/\mu\text{L}$, con un aumento $\geq 20.000/\mu\text{L}$ desde el valor basal). También se observó una ventana temporal extendida de 19-21 días en la que los recuentos de plaquetas fueron superiores a $50.000/\mu\text{L}$ mientras que, en general, las plaquetas transfundidas tienen una vida corta y su efecto desaparece generalmente después de 0 a 6 días como máximo. Sin embargo, cabe destacar que el efecto de la trombocitopenia en estos pacientes podría no ser tan relevante al estar compensado por una elevación del factor von Willebrand y factor VIII que está descrito en los pacientes con hepatopatía crónica (26). En ese sentido, hubiera sido interesante estudiar variables clínicas relevantes relacionadas con la morbilidad, la disminución en la necesidad de transfundir el concentrado de plaquetas y la aparición de hemorragias en estos pacientes, que como se ha comentado anteriormente está influido por diferentes factores más allá del recuento de plaquetas (tipo de intervención, experiencia técnica del clínico, otras características individuales de los pacientes).

Respecto a la seguridad, el riesgo de eventos tromboticos, un efecto adverso de especial interés descrito para lusutrombopag como consecuencia de su mecanismo de acción ha sido adecuadamente caracterizado en los ensayos clínicos. A diferencia de los resultados obtenidos en un estudio previo con otro agonista del receptor de TPO (eltrombopag) en la misma población, en los que se observó un aumento del riesgo trombotico y que derivaron en la finalización prematura del estudio TPL104054/ELEVATE, en este caso los resultados sobre eventos tromboticos mostraron una frecuencia baja y una distribución parecida entre ambos grupos (lusutrombopag vs. placebo). Estos resultados confirman que las condiciones restrictivas del diseño de estos nuevos estudios en los que los pacientes con antecedentes de trombosis (por ejemplo, infarto cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada) fueron excluidos y los mecanismos establecidos para reducir eventuales fenómenos tromboticos, con criterios de parada en los días 4 a 7 de tratamiento para disminuir el riesgo de trombosis si el recuento de plaquetas alcanzaba $\geq 50.000/\mu\text{L}$ como resultado de un aumento de $20.000/\mu\text{L}$ desde el inicio fueron efectivos para minimizar el riesgo (27).

Además, en un análisis *post hoc* del estudio ELEVATE con eltrombopag, se identificó una asociación entre un recuento de plaquetas $\geq 200.000/\text{mm}^3$ y un mayor riesgo de eventos tromboticos (28). Dada la experiencia previa con eltrombopag, se ha incluido en la sección 4.4 de la ficha técnica (FT) de lusutrombopag una advertencia sobre un mayor riesgo de eventos tromboticos o tromboembolicos en los pacientes con antecedentes de trombosis, aunque no se han considerado excluidos de la indicación. También ha quedado reflejado en la FT que se debe interrumpir el tratamiento con lusutrombopag si el recuento de plaquetas alcanza valores superiores a $50.000/\mu\text{L}$ con un aumento mayor de $20.000/\mu\text{L}$ con respecto al inicio en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh C) y en los pacientes con peso corporal <45 kg.

Otro problema de seguridad descrito como de especial interés en los estudios, fue el empeoramiento de la función hepática. En este sentido, los pacientes con enfermedad hepática más grave, tipo

Child Pugh clase C, o con ascitis no controlada, fueron excluidos de los ensayos clínicos (solo tres se incluyeron en el estudio M0634 por equivocación). Por tanto, la escasez de datos hace que existan importantes incertidumbres sobre la eficacia y seguridad, en este tipo de pacientes potencialmente candidatos a tratamiento en la práctica clínica, y con mayor riesgo de sufrir trombocitopenia grave y alto riesgo de sangrado. Además de las incertidumbres sobre el efecto de lusutrombopag en el empeoramiento de la función hepática. En la FT se han incluido las advertencias necesarias para manejar el potencial riesgo en esta población, y se debe llevar a cabo una monitorización adicional de los signos tempranos de empeoramiento o aparición de encefalopatía hepática, ascitis y tendencia trombotica o hemorrágica mediante pruebas de función hepática, de coagulación de la sangre, así como un estudio doppler de la vasculatura portal de manera periódica. Además, la compañía se ha comprometido a realizar un estudio de seguridad post-autorización, que recopilará datos de seguridad para lusutrombopag en pacientes con enfermedad hepática Child Pugh C de manera sistemática.

Durante el desarrollo clínico fallecieron cinco pacientes tratados con lusutrombopag de 0,5 a 3 mg el período posterior al tratamiento (13-28 días después de la última administración del fármaco), 4 de ellos en estudios controlados, y ninguno en la rama de placebo. Ninguno fue debido a eventos tromboembolicos ni relacionados con el medicamento en estudio. Es importante destacar que existen también incertidumbres relacionadas con los efectos tanto favorables como desfavorables en subpoblaciones que tampoco fueron bien caracterizadas en los ensayos clínicos (por ejemplo, peso corporal inferior a 45 kg) o que fueron excluidas de la población del estudio (por ejemplo, pacientes con esplenectomía). En los pacientes con peso corporal muy bajo (<45 kg), se observó una tendencia a un mayor recuento de plaquetas, por lo tanto, la monitorización plaquetaria adicional es necesaria en esta subpoblación. En general, se recomienda un control adicional de las plaquetas al menos 5 días después de la primera dosis de lusutrombopag para los diferentes subgrupos de pacientes con mayor riesgo, es decir, pacientes con enfermedad hepática Child Pugh C, pacientes con peso corporal ≤ 45 kg.

Posteriormente y con el objetivo de estudiar si el tratamiento fijo durante 7 días tendría un perfil comparable de eficacia y seguridad diferente al demostrado en los ensayos clínicos con regímenes de tratamientos variables de 4 a 7 días, debido a los criterios de parada aplicados en los estudios principales, se llevó a cabo el ensayo clínico M0633. Sin embargo, tanto la limitación en el número de pacientes como en el diseño del estudio (no se realizó un estudio comparativo o de no-inferioridad) impiden obtener conclusiones más allá de que los resultados obtenidos son similares a los observados en los estudios de lusutrombopag M0631 y M0634, para el recuento medio (rango) máximo de plaquetas en pacientes sin transfusión de plaquetas.

Por otra parte, en los ensayos clínicos se excluyeron los procedimientos invasivos asociados a un mayor riesgo hemorrágico, tales como laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto o resección de órganos. Todo esto ha quedado reflejado correctamente en la FT (23).

Es importante mencionar que el tratamiento de primera línea actual es la transfusión de plaquetas, que permite que estos pacientes alcancen un recuento de plaquetas $\geq 50.000/\mu\text{L}$ antes de procedimientos invasivos, tanto programados como urgentes. Pero, aunque se trata de un procedimiento ampliamente utilizado y protocolizado, no está exento de riesgos. Se han descrito que la transfusión de productos sanguíneos en pacientes con cirrosis se

asocia al aumento de la presión portal por expansión de volumen, potencial contaminación bacteriana y viral, y complicaciones inmunológicas como el desarrollo de anticuerpos HLA que pueden impactar en la necesidad de una transfusión urgente posterior en otro escenario clínico o incluso en la posibilidad de trasplante (14, 29).

CONCLUSIÓN

Lusutrombopag ha sido autorizado en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos programados. Lusutrombopag ha demostrado aumentar el recuento de plaquetas y evitar la necesidad de transfusiones de plaquetas antes, durante y después del procedimiento invasivo en los pacientes adultos con enfermedad hepática crónica con trombocitopenia grave. Sin embargo, no ha sido estudiada su influencia sobre variables clínicas finales relacionadas con la morbimortalidad, ni siquiera sobre la disminución de hemorragias, cuya aparición en estos pacientes depende de una serie de factores añadidos al recuento plaquetario.

Debido al mecanismo de acción de lusutrombopag, la trombosis es el principal riesgo potencial asociado a su uso, especialmente en las poblaciones excluidas de los ensayos clínicos como los pacientes con antecedentes de trombosis (por ejemplo, infarto cerebral, infarto de miocardio, angina de pecho, tromboembolismo pulmonar, trombosis venosa profunda, síndrome de coagulación intravascular diseminada). Para minimizar este riesgo, es necesario seguir las advertencias y controles descritos en la FT controlando los niveles de plaquetas (23). Además, los pacientes con enfermedad hepática más grave, tipo Child Pugh clase C, o con ascitis no controlada deberán seguir una estrecha monitorización clínica para detectar signos o síntomas de empeoramiento o aparición de encefalopatía hepática, ascitis y tendencia trombótica o hemorrágica mediante pruebas de función hepática, tests de coagulación, así como un estudio doppler de la vasculatura portal de manera periódica.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico destaca la ausencia de datos en las poblaciones excluidas en los estudios (peso corporal ≤ 45 kg, pacientes con esplenectomía, administración concomitante de inhibidores de BCRP o P-gp., o pacientes con antecedentes de enfermedad trombótica (ictus, cardiopatía isquémica, etc.)). Existen datos limitados en pacientes que se someten a procedimientos invasivos de alto riesgo hemorrágico (24 pacientes que iban a someterse a extracción dental y 46 pacientes que iban a someterse a ablación por RF/coagulación).

Por último, se carece de experiencia en ensayos clínicos con pacientes que presentan Child-Pugh C, en los que se está pendiente de datos adicionales de seguridad. Por tanto, debe tenerse en cuenta esta falta de evidencia sobre eficacia/seguridad para valorar el uso de lusutrombopag en estas situaciones.

La transfusión de plaquetas es la única alternativa en la profilaxis de los procedimientos urgentes.

En los procedimientos invasivos programados, lusutrombopag representa una opción de tratamiento en pacientes con HC y trombocitopenia grave (< 50.000 plaquetas/ μL), a valorar especialmente en pacientes que presenten alguna de estas dos condiciones:

○ Pacientes que no puedan recibir el tratamiento habitual de elección con transfusión de plaquetas, al cumplir criterios de refractariedad a la misma o que hayan tenido un efecto adverso previo con la misma (15,16).

Pacientes que vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma).

No existen datos en las intervenciones de mayor riesgo (ej.: laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección parcial de órganos). Por tanto, debe tenerse en cuenta esta evidencia limitada sobre eficacia/seguridad para valorar el uso de lusutrombopag en estas situaciones.

El posicionamiento frente a avatrombopag, medicamento aprobado con posterioridad a la adopción inicial de este informe, se encuentra en el IPT correspondiente,

CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado MULPLEO® (lusutrombopag) para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva y que cumplan los siguientes criterios:

-Pacientes que no puedan recibir el tratamiento habitual de elección con transfusión de plaquetas, al cumplir criterios de refractariedad a la misma o que hayan tenido un efecto adverso previo con la misma.

-Pacientes con trombocitopenia severa que, aun pudiendo recibir el tratamiento habitual con transfusión de plaquetas, vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma).

Quedan excluidos los pacientes que vayan a ser sometidos a intervenciones de mayor riesgo (ej.: laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección parcial de órganos) debido a que los pacientes sometidos a estos tratamientos no fueron incluidos en los ensayos clínicos pivotaes.

La elección entre MULPLEO® (lusutrombopag) y las alternativas existentes, deberá basarse en criterios de eficiencia.

REFERENCIAS

1. Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012;56(Suppl 1):S46-55.
2. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med* 2016 Apr 15;8:39-50.
3. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008 Jun;48(6):1000-7.
4. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther* 2006 Apr 15;23(8):1055-65.
5. Pimpin L et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol* 2018;69(3):718-735
6. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000 Oct;95(10):2936-9.
7. Giordano N, Amendola A, Papakostas P, et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature. *New Microbiol* 2005 Oct; 28(4):311-7.

8. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol* 2014 Mar14;20(10):2595–605.
9. Qureshi K, Patel S, Meillier A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence. *Int J Hepatol* 2016;2016:1802932. [Epub 2016 Oct 9]
10. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:899–902.
11. Mannucci PM et al. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus* 2013; 11: 32-6 DOI 10.2450/2012.0151-12).
12. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016;64(3):717-35.
13. Fortea JI, Puente A, Ezcurra I, Cuadrado A, Arias-Loste MT, Cabezas J, et al. Management of haemostatic alterations and associated disorders in cirrhosis in Spain: A national survey. *Dig Liver Dis*. 2018.
14. Jimenez-Marco T, Arbona Castaño C, Bautista-Gili AM, Castellà Cahiz MD, Castrillo Fernández A, Fernández Álvarez C, et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 2015.
15. American Red Cross. A compendium of transfusion practice guidelines. Third edition. 2017.
16. Kaufman RM, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015 Feb 3;162(3):205-13. doi: 10.7326/M14-1589).
17. Murphy MF Managing the platelet refractory patient *Science Series*. 2014;9:234.
18. Garraud O, Cognasse F, Tissot JD, Chavarin P, Laperche S, Morel P, et al. Improving platelet transfusion safety: Biomedical and technical considerations. *Blood Transfus*. 2016;14(2):109–22.
19. Slichter SJ et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005;105(10):4106-14.
20. Ficha Técnica Autorizada de Revolade https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_es.pdf acceso junio2019-06-20
21. Ficha Técnica Autorizada de Nplate https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/nplate-epar-product-information_es.pdf acceso junio2019-06-20
22. Informe Público de Evaluación Europeo (EPAR) de Mulpleo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lusutrombopag-shionogi-epar-product-information_es.pdf
23. Ficha Técnica Autorizada de Mulpleo. https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/lusutrombopag-shionogi-epar-product-information_es.pdf
24. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, Makara M, Ben Ari Z, Braun M, Mitrut P, Yang SS, Akdogan M, Pirisi M, Duggal A, Ochiai T, Motomiya T, Kano T, Nagata T, Afdhal N. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*. 2019 Feb 14. doi: 10.1002/hep.30561. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 30762895.
25. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2019;17(6):1192–200.
26. Elena Smolensky Koganov, Sabrina L Carmichael, Emma E Forde, Andrew L Frelinger III and Alan D Michelson. Platelet Function in Thrombocytopenic Patients with Chronic Liver Disease. *Blood* 2017 130:2314;
27. Nieto M, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*. 2011;96(9):e33-40.
28. Afdahl et al. Eltrombopag before Procedures in Patients with Cirrhosis and Thrombocytopenia. *NEJM* 2012;367:716-24
29. Rahimi et al *Hepatology* 2016; 63:368-70) y en la AGA CLINICAL PRACTICE UPDATE: COAGULATION IN CIRRHOSIS, *Gastroenterology* 2019;157:34-43,



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 Medicina interna, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Trombosis y Hemostasia, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Asociación Española para el Estudio del Hígado, el Foro Español de Pacientes, la Plataforma de Pacientes y Alianza General de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GC REvalMed SNS.