

Empleo del romiplostim como agente trombopoyético en la púrpura trombocitopénica inmune*

F de la Cruz Vicente*, D Alonso Rosa*, A Urbano Ispizua*

RESUMEN

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una de las enfermedades autoinmunes (EAI) más frecuentes. Su presentación en el adulto es insidiosa, con frecuentes recaídas y tendencia a la cronicidad. La PTI se debe a una destrucción plaquetaria aumentada y a una producción subóptima de plaquetas. La alta incidencia de pacientes que no responden a los tratamientos de primera línea ha llevado a investigar nuevos fármacos para tratar esta enfermedad. Recientemente se han desarrollado trombopoyetinas de segunda generación, como el AMG 531 (romiplostim), que se ha mostrado efectivo y seguro en los ensayos clínicos llevados a cabo, sin generar anticuerpos frente a la trombopoyetina humana.

Palabras clave: PTI, trombopoyetinas, romiplostim.

ABSTRACT

Immune thrombocytopenic purpura (ITP) is one of the most frequent autoimmune disorders. In adults the clinical picture of the disease is insidious with frequent relapses and refractoriness to the current treatments, evolving in many cases to a chronic ITP. The main pathogenetic finding in this disease is the presence of antiplatelet autoantibodies, causing both platelet destruction and a suboptimal platelet production in bone marrow. The high incidence of patients non-responders to first line treatments, led to the development of new drugs for this disease. Recently, second generation thrombopoietin molecules, like AMG 531 (romiplostim), have been developed and have demonstrated to be both effective and safe, without generating antibodies against human endogenous thrombopoietin.

Key words: ITP. Thrombopoietins. Romiplostim.

La púrpura trombocitopénica inmune (PTI) es una de las enfermedades autoinmunes (EAI) más frecuentes.¹ Existen algunas diferencias en la presentación y curso clínico entre el niño y el adulto. En el primero, el inicio suele ser brusco, frecuentemente tras infecciones virales o bacterianas, con una resolución espontánea en el curso de 2-4 meses en la mayoría de los casos. Por el contrario, en el adulto el inicio es insidioso, con frecuentes recaídas y tendencia a la cronicidad.^{2,3}

En la actualidad se sabe que la fisiopatología de la PTI se debe a la destrucción de las plaquetas por el sistema reticuloendotelial activado por la presencia de autoanticuerpos en la superficie de la membrana plaquetaria.³ Con esto, cabría esperar una mayor producción de trombopoyetina, con el fin de compensar la destrucción plaquetaria. Hoy en día sabemos que los niveles de trombopoyetina y del factor de crecimiento derivado del megacariocito son normales, o se encuentran discretamente aumentados, y estudios recientes demuestran que la trombopoyesis está disminuida, además de ser inadecuada.^{4,5}

En la forma aguda de PTI, el 80% de los pacientes responden a la primera línea de tratamiento, pero de ellos el 25% recae en los primeros 6 meses. En la forma crónica sólo el 25% responde al tratamiento inicial y un elevado porcentaje recae.⁶

La incidencia de pacientes que no responden al tratamiento de primera línea, así como la tendencia a la cronicidad que se da fundamentalmente en la edad adulta

* Tomado de: De la Cruz Vicente, Alonso Rosa D, Urbano Ispizua A. Empleo del romiplostim como agente trombopoyético en la púrpura trombocitopénica inmune. *Haematológica* (edición española) 2009;94(Supl. 7):31-34.

* Servicio de Hematología y Hemoterapia. Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla.

Este artículo debe citarse como: De la Cruz V, Rosa AD, Ispizua AU. Empleo del romiplostim como agente trombopoyético en la púrpura trombocitopénica inmune. *Rev Hematol Mex* 2010;11(2):101-104.

han llevado a probar nuevos fármacos en esta enfermedad. Se han incorporado muchos fármacos útiles para tratar a estos pacientes, si bien sigue habiendo un porcentaje notable de pacientes que tampoco responden a estos tratamientos.

El desarrollo de trombopoyetinas se inició impulsado por el gran uso de transfusiones de plaquetas en pacientes sometidos a intervenciones quirúrgicas, o a tratamiento citostático, ya sea por tumores sólidos o por hemopatías malignas, y en receptores de trasplante de progenitores hemopoéticos. Se desarrolló una molécula capaz de estimular la producción de plaquetas, de forma similar a lo que ocurría con la eritropoyetina y los hematíes: las trombopoyetinas de primera generación, aunque eran efectivas,⁷ presentaron grandes problemas por el desarrollo de anticuerpos frente a la misma, por lo que el objetivo posterior fue crear moléculas sin esta limitación.

Recientemente se han desarrollado trombopoyetinas de segunda generación, que mimetizan el efecto de la trombopoyetina humana pero sin compartir secuencias aminoácidas con ella, evitando así la generación de anticuerpos contra ésta.⁸ Estas nuevas moléculas son de gran interés en los pacientes con PTI, debido a la trombopoyesis ineficaz y disminuida de estos pacientes, por lo que se han llevado a cabo numerosos estudios a fin de valorar su eficacia y seguridad.

ROMIPLOSTIM (AMG 531)

El romiplostim es un fármaco recientemente aprobado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), incluido dentro de las trombopoyetinas de segunda generación, que ha sido probado con éxito en sujetos afectados de PTI. Es una proteína estimuladora de la trombopoyesis. Consiste en una estructura peptídica similar a la de una cadena pesada de inmunoglobulina IgG1, unida por un puente disulfuro, y la fracción constante (Fc) de una cadena ligera kappa, que se une de forma covalente a la cadena pesada en el aminoácido 228 (Figura 1). La porción peptídica no comparte una secuencia aminoácida homóloga a la de la trombopoyetina humana, salvando así la limitación de la producción de anticuerpos frente a la molécula. Este péptido es capaz de activar la trombopoyesis al unirse al receptor de la trombopoyetina humana (Mpl).⁹

Inicialmente se probó la molécula en dos ensayos fase I^{10,11} en sujetos sanos, con el fin de analizar su eficacia en el

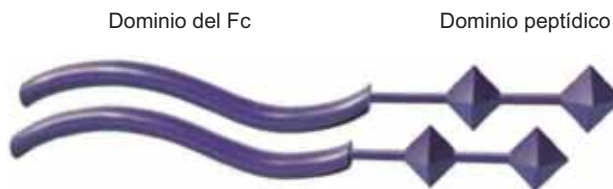


Figura 1. Estructura de la molécula de romiplostim.

aumento del recuento plaquetario. Se diseñaron dos estudios, ambos con diferentes dosis de romiplostim en cada subgrupo de individuos, comparados ambos con placebo. En el estudio europeo, además, se comparó el fármaco administrado de forma intravenosa o bien subcutánea.¹⁰ En ambos ensayos se demostró un aumento de la cifra plaquetaria, con un tiempo medio de respuesta de 12-16 días, en aquellos pacientes aleatorizados a recibir romiplostim frente a los que recibieron placebo, observándose además mejores resultados a dosis de 2 µg/kg o superiores del fármaco. En el estudio europeo no se observaron diferencias en cuanto a eficacia entre la administración intravenosa y la subcutánea. No se observó ningún efecto adverso grave, ni la presencia de anticuerpos frente al fármaco o frente a la trombopoyetina endógena. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea.^{10,11}

Tras la eficacia probada en sujetos sanos, se comenzaron dos ensayos en fase I en pacientes con PTI, con el objetivo de buscar la mejor dosis.^{9,12} En el primero, un grupo de pacientes recibió 2 dosis de romiplostim entre 0.2 y 10 µg/kg, y en el segundo, los pacientes recibieron 2 dosis de romiplostim de 30 a 500 µg. Los resultados mostraron que 7 de los 12 pacientes que recibieron la dosis ajustada al peso a dosis superiores a 3 µg/kg incrementaron su recuento plaquetario por encima de $50 \times 10^9/L$, sin observar efectos a dosis menores. En el estudio con dosis fijas de romiplostim, se observó un incremento de más de $20 \times 10^9/L$ por encima de su cifra plaquetaria basal en el 80% de los pacientes, de los cuales un 53% presentó cifras superiores a $100 \times 10^9/L$. El acontecimiento adverso más frecuente, con diferencia, fue la cefalea leve-moderada. En el primer ensayo se describió un efecto adverso grave (4%). Se trataba de un único paciente con trombocitopenia intensa tras la suspensión del fármaco.⁹ En el segundo, se describieron efectos adversos graves en 2 sujetos (12.5%). En uno se trataba de una cefalea intensa, y en el otro de una trombocitopenia también grave tras la supresión del fármaco. De nuevo, no se objetivaron alteraciones analíticas significativas, ni desarrollo de anticuerpos frente al fármaco ni frente a la trombopoyetina endógena.^{9,12}

El primer ensayo en fase 2 consistió en un estudio aleatorizado 4:1, doble ciego, con un grupo control que recibió placebo.⁹ Las dosis del fármaco en este estudio fueron de 1, 3, y 6 µg/kg a la semana durante 6 semanas, con un seguimiento posterior de otras 6 semanas. El 88% de los pacientes presentaron un incremento plaquetario de $20 \times 10^9/L$ con respecto a su recuento plaquetario inicial, siendo la media del recuento plaquetario de 135 y $241 \times 10^9/L$, en los pacientes aleatorizados a recibir 1 y 3 µg/kg, respectivamente. Los efectos adversos más frecuentemente descritos en ambos grupos fueron la aparición de equimosis, epistaxis y cefalea, si bien no hubo diferencias significativas con respecto al grupo control tratado con placebo. En los pacientes tratados con romiplostim se observó un efecto adverso grave (2.4%), que consistió en una metrorragia tras empeoramiento de la trombocitopenia al suspender el tratamiento. En el grupo placebo, el número total de pacientes con efectos adversos graves fue de 2 (50%). No se describió el desarrollo de anticuerpos frente al fármaco ni frente a la trombopoyetina endógena.⁹

Los estudios en fase III se llevaron a cabo durante un total de 24 semanas.¹³ Estos estudios trataban de evaluar la eficacia y seguridad de romiplostim en dos grupos de pacientes, esplenectomizados y no esplenectomizados. Ambos estudios eran aleatorizados y controlados con placebo. Los pacientes no esplenectomizados habían fallado al menos a una línea de tratamiento previa. El periodo de seguimiento posterior se hizo durante un total de 36 semanas. Para ello, los pacientes fueron tratados con romiplostim a la dosis inicial de 1 µg/kg, si bien se realizó un ajuste de la dosis en función del recuento plaquetario. Los pacientes podían estar en tratamiento concomitante con glucocorticoides, azatioprina o danazol a dosis y pautas constantes, y si se consideraba necesario, por ejemplo, en los pacientes con sintomatología hemorrágica, podía añadirse medicación de rescate (definida como aumento en la dosis de la terapia concurrente para la PTI, o el uso de cualquier nuevo tratamiento destinado a aumentar el recuento de plaquetas). Los resultados de estos estudios demostraron que ambos grupos de pacientes se beneficiaron del tratamiento con romiplostim al compararlo con los grupos tratados con placebo, si bien los pacientes no esplenectomizados presentan una respuesta mejor que los esplenectomizados. En el grupo de pacientes esplenectomizados, un 38% de los pacientes mantuvieron un recuento plaquetario estable (IC 23,4-52,8%; $p = 0.0013$), y en el

grupo de pacientes no esplenectomizados fue de hasta el 56% (IC 38,7-73,7%; $p < 0.0001$), siendo las respuestas globales del 79% y del 88% ($p < 0.0001$), respectivamente. Se consiguió, además, alcanzar una dosis estable de romiplostim, que fue de 2 µg/kg en los pacientes no esplenectomizados y de 3 µg/kg en los esplenectomizados. Igualmente, se observó una disminución del uso de medicación de rescate en los pacientes tratados con romiplostim frente al grupo placebo, siendo la frecuencia del uso de medicación de rescate del 26% en el grupo tratado con romiplostim frente a un 57% en el de los tratados con placebo ($p = 0.0175$) en pacientes esplenectomizados, y en los no esplenectomizados, fue del 17% frente al 62% ($p = 0.0004$). De nuevo, los efectos adversos más frecuentes fueron: cefalea, epistaxis y astenia en los dos grupos de pacientes (romiplostim y placebo). Se describió la aparición de fibrosis medular reticulínica en un paciente que no había respondido a romiplostim. Esta fibrosis fue reversible tras la supresión del fármaco. Igualmente, se observaron dos fenómenos tromboembólicos arteriales en pacientes tratados con romiplostim sin tener un recuento plaquetario superior al normal, ambos con enfermedad vascular previa.¹³

Posteriormente, se ha llevado a cabo un estudio a largo plazo para evaluar la seguridad del fármaco, en el que en un seguimiento de hasta 4 años en pacientes tratados con romiplostim demuestra que el 87% de los pacientes mantiene un recuento plaquetario superior a $50 \times 10^9/L$, sin que los efectos adversos descritos aumenten, y con una disminución de la necesidad de medicación de rescate.^{14,15}

CONCLUSIONES

Romiplostim (AMG 531) ha demostrado ser un medicamento eficaz en los pacientes con PTI, incrementando el número de plaquetas de forma significativamente superior con respecto al grupo placebo. Este incremento del recuento plaquetario ha permitido, además, la disminución del uso de medicación concomitante, pudiendo suspenderla en muchos pacientes. Igualmente, su administración es segura. Así, no sólo en estudios a corto plazo, sino también en estudios con seguimientos de 4 años, los efectos adversos más frecuentemente descritos han sido de intensidad leve-moderada, sin haber precisado la suspensión del fármaco en ningún caso. Los efectos adversos mortales descritos en los estudios se presentaron en el grupo de pacientes

tratados con placebo. La incidencia de fibrosis reticulínica fue del 1.2% y desapareció tras la suspensión del medicamento. Por tanto, el romiplostim es un fármaco eficaz y seguro en pacientes diagnosticados de PTI resistentes al menos a una línea de tratamiento.

REFERENCIAS

1. McMillan R. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N Engl J Med* 1981;304:1135-1147.
2. Chong BH, Ho S-J. Autoimmune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost* 2005;3:1763-1772.
3. Stasi R, Evangelista ML, Stipa E, Buccisano F, Venditti A, Amadori S. *Thromb Haemost* 2008;99:4-13.
4. Cines DB, McMillan R. Management of adult idiopathic thrombocytopenic purpura. *Annu Rev Med* 2005;56:425-442.
5. Houwerzijl JJ, Blom NR, van der Want JJ, Esselink MT, Koornstra JJ, Smit JW, et al. Ultrastructural study shows morphologic features of apoptosis and para-apoptosis in megakaryocytes from patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 2004;103:500-506.
6. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, Intermesoli T, Giannini B, Mazzucconi MG, et al. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica* 2005;90:72-77.
7. Kuter DJ, Begley CG. Recombinant human thrombopoietin: basic biology and evaluation of clinical studies. *Blood* 2002;100:3457-3469.
8. Kuter DJ. New thrombopoietic growth factors. *Blood* 2007;109:4607-4616.
9. Bussel JB, Kuter DJ, Phil D, George JN, McMillan R, Aledor LM. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med* 2006;355:1672-1681.
10. Wang B, Nichol JL, Sullivan JT. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a novel thrombopoietin receptor ligand. *Clin Pharmacol Ther* 2004;76(6):628-638.
11. Kumagai Y, Fujita T, Ozaki M, Sahashi K, Ohkura M, Ohtsu T, et al. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating peptibody, in healthy Japanese subjects: a randomized, placebo-controlled study. *J Clin Pharmacol* 2007;47(12):1489-1497.
12. Newland A, Caulier MT, Kappers-Klunne M, Schipperus MR, Lefrere F, Zwaginga JJ, et al. An open-label, unit dose-finding study of AMG 531, a novel thrombopoiesis-stimulating peptibody, in patients with immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol* 2006;135:547-553.
13. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9610):395-403.
14. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood* 2009;113(10):2161-2171.
15. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, Wolf JTM, Guthrie T, Wasser J, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura (ITP): 3-year update from an open-label extension study. *Blood (ASH Annual Meeting Abstracts)* 2008 112: Abstract 402 y presentación oral.