



ORIGINALES

Experiencia del uso fuera de indicación de Eltrombopag en el tratamiento de la trombocitopenia asociada a tumores sólidos

María Henar García Lagunar¹, Pablo Cerezuela Fuentes², Mónica Martínez Penella¹, Dolores Paula Gutiérrez-Meca Maestre³, María García Coronel¹ y María José Martínez Ortiz²

¹Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. ²Servicio de Oncología Médica. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. ³Servicio de Hematología. Hospital General Universitario Santa Lucía. Cartagena. España.

Resumen

Objetivo: Describir los resultados del uso fuera de indicación de eltrombopag en pacientes con trombocitopenia limitante de tratamiento quimioterápico y tumores sólidos.

Método: Estudio observacional retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con tumores sólidos tratados con eltrombopag por trombocitopenia durante el tratamiento con quimioterapia entre enero de 2012 y diciembre de 2014.

Resultados: Seis pacientes, con tumores sólidos y trombocitopenia limitante de tratamiento, recibieron eltrombopag durante el periodo de estudio con una disminución en el retraso de ciclos de quimioterapia ($4,83 \pm 4,79$ ciclos retrasados antes del inicio de eltrombopag vs $2,50 \pm 4,32$ ciclos durante el tratamiento con eltrombopag, $p=0,492$) y un aumento en el porcentaje de dosis real administrada ($89,29 \pm 13,36\%$ vs $91,43 \pm 10,69\%$, $p=0,682$). Así mismo, se produjo un aumento en el nadir de plaquetas ($55,29 \pm 16,45 \times 10^9/L$ vs $76,14 \pm 36,38 \times 10^9/L$, $p=0,248$) sin requerir en ningún paciente soporte transfusional con plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag.

Conclusiones: eltrombopag ha resultado ser una alternativa de tratamiento para pacientes con trombocitopenia limitante de tratamiento con quimioterapia, siendo necesarios ensayos clínicos con mayor número de pacientes que confirmen estos resultados.

PALABRAS CLAVE

Eltrombopag; Trombocitopenia; Quimioterapia; Tumores sólidos

Farm Hosp. 2015;39(3):157-160

Experience of off-label use of Eltrombopag in the treatment of thrombocytopenia associated with solid tumors

Abstract

Purpose: To describe the results of the off-label use of eltrombopag in patients with solid tumors and thrombocytopenia that limits chemotherapy.

Methods: Retrospective observational study including all patients with solid tumors who were treated with eltrombopag for thrombocytopenia during the chemotherapy treatment between January 2012 and December 2014.

Results: Six patients, with solid tumors and thrombocytopenia that limits chemotherapy treatment, received eltrombopag during the study and it was observed a decrease in the delay of chemotherapy cycles (4.83 ± 4.79 delayed cycles before starting eltrombopag vs 2.50 ± 4.32 delayed cycles during the treatment with eltrombopag, $p=0.492$) and an increase in the percentage of administrated dosage ($89.29 \pm 13.36\%$ vs $91.43 \pm 10.69\%$, $p=0.682$). Also, there was an increase in platelet nadir ($55.29 \pm 16.45 \times 10^9/L$ vs $76.14 \pm 36.38 \times 10^9/L$, $p=0.248$) without platelet transfusion support in any patient during treatment with eltrombopag.

Conclusions: eltrombopag has resulted to be an alternative in the treatment of patients with thrombocytopenia that limits chemotherapy, clinical trials with more number or patients are needed to confirm these results.

KEYWORDS

Eltrombopag; Thrombocytopenia; Chemotherapy; Solid tumors

Farm Hosp. 2015;39(3):157-160

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: henargl@gmail.com (María Henar García Lagunar).

Introducción

La trombocitopenia es una disminución en el recuento de las plaquetas como resultado de una destrucción acelerada o un déficit en su producción. Se observa en diversas enfermedades como trombocitopenia inmune, infección por el virus de la hepatitis C, anemia aplásica, mielodisplasia, septicemia y coagulación intravascular diseminada⁽¹⁾. La trombocitopenia inducida por quimioterapia es también un evento frecuente que ocurre entre el 20% y el 65% de los pacientes con tumores sólidos⁽²⁾, siendo un factor que limita tanto la intensidad como la densidad de dosis del tratamiento⁽³⁾.

La trombocitopenia en pacientes con cáncer es multifactorial, pudiendo deberse a la infiltración medular por la enfermedad, a las infecciones relacionadas con ésta o a la muerte de células progenitoras de megacariocitos secundaria a la quimioterapia⁽⁴⁾. Suele aparecer entre la primera y la tercera semana tras el tratamiento manteniéndose durante varios días o semanas antes de que se alcance un nivel mínimo de plaquetas que permita la administración del siguiente ciclo de quimioterapia. Entre las actuaciones más habituales para el manejo de la trombocitopenia se incluyen el retraso del siguiente ciclo y la reducción de las dosis o del número de ciclos de quimioterapia, para permitir la recuperación hematopoyética de la médula ósea, lo que puede comprometer el resultado del tratamiento^(1;5). En el caso de trombocitopenias severas, la medida más habitual es la transfusión de plaquetas ya que se ha relacionado la trombocitopenia inducida por quimioterapia con un aumento del riesgo de complicaciones hemorrágicas^(1;6). La recomendación más generalizada es la transfusión profiláctica por debajo de un umbral de $20 \times 10^9/L$ plaquetas^(7;8). Sin embargo, la vida media de las plaquetas oscila entre 7 y 10 días⁽⁹⁾, por lo que el beneficio de la transfusión es limitado y temporal, siendo necesarias nuevas terapias para tratar la causa subyacente de la trombocitopenia en estos pacientes⁽⁶⁾, lo que permitiría mantener la intensidad y la densidad de dosis de quimioterapia, sin poner en riesgo su eficacia.

Eltrombopag es un agonista no peptídico del receptor de la trombopoyetina (TPOr) de administración oral, que interactúa con el dominio transmembrana del TPOr humano induciendo la proliferación y diferenciación de los megacariocitos desde la médula ósea, aumentando así el recuento plaquetario. Eltrombopag se puede considerar como el primer factor de crecimiento plaquetario por vía oral^(4;10).

Actualmente, eltrombopag tiene su indicación aprobada en la trombocitopenia inmune primaria refractaria a otros tratamientos en pacientes esplenectomizados, como segunda línea en pacientes no esplenectomizados en los que la cirugía esté contraindicada y en pacientes con infección crónica por el virus de la hepatitis C cuan-

do la trombocitopenia es el principal factor que limita el tratamiento basado en interferón.

Debido a la falta de un tratamiento específico para los pacientes con trombocitopenia inducida por quimioterapia, se han publicado estudios recientes en los que se ha utilizado eltrombopag fuera de indicación^(11;12).

El objetivo de nuestro estudio es describir la experiencia del uso fuera de indicación de eltrombopag en la corrección de trombocitopenia limitante de tratamiento quimioterápico en pacientes con tumores sólidos y su efecto sobre la cumplimentación de la administración del tratamiento antineoplásico, así como la necesidad de soporte transfusional con plaquetas y la aparición de efectos adversos relacionados con el tratamiento.

Método

Realizamos un estudio observacional retrospectivo, en el que se incluyeron todos los pacientes con cáncer tratados con eltrombopag por trombocitopenia, definida como cifras inferiores a $100 \times 10^9/L$ plaquetas, durante el tratamiento con quimioterapia en un hospital de tercer nivel, en el periodo comprendido desde enero de 2012 hasta diciembre de 2014.

Los pacientes se seleccionaron a través de los registros de dispensación de eltrombopag en la Consulta de Atención Farmacéutica a Pacientes Externos (Savac[®]) y posteriormente se consultaron las historias clínicas de los pacientes (Selene[®]), el programa de preparación de medicamentos citostáticos (Oncofarm[®]) y la aplicación informática del Servicio de Análisis Clínicos (ServoLab[®]).

Se registraron las siguientes variables: edad, sexo, tipo de tumor, capacidad funcional según la clasificación ECOG, presencia o no de metástasis, estadio de la enfermedad, esquema y línea de tratamiento de quimioterapia, número de ciclos de quimioterapia previos al uso de eltrombopag, dosis, duración y motivo de suspensión del tratamiento con eltrombopag, los días desde el inicio de eltrombopag hasta alcanzar cifras superiores a $100 \times 10^9/L$ plaquetas. Se comparó, para cada paciente, el número de ciclos de quimioterapia retrasados desde el inicio del tratamiento antineoplásico hasta el inicio del tratamiento con eltrombopag con el número de ciclos retrasados desde el inicio de eltrombopag hasta su finalización; del mismo modo, se comparó el porcentaje de dosis real administrada de quimioterapia y el nadir de plaquetas antes y durante el tratamiento con eltrombopag.

Siguiendo el Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, que regula el uso de medicamentos en condiciones distintas de las incluidas en la ficha técnica autorizada, se informó a todos los pacientes de la naturaleza del tratamiento, su importancia, implicaciones y riesgos y se obtuvo su consentimiento, así como la autorización de la dirección médica del hospital. Así mismo, el estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica

del hospital siguiendo las directrices de la declaración de Helsinki.

Todos los análisis estadísticos se realizaron con el programa SPSS v20.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, EEUU). Las variables continuas se presentaron como media \pm desviación estándar. Se utilizó la prueba t de Student para muestras apareadas para comparar el número de retrasos del tratamiento con quimioterapia, la dosis administrada de la misma y el nadir de plaquetas antes y después de iniciar el tratamiento con eltrombopag. Se ha considerado un valor de $p < 0,05$ como estadísticamente significativo.

Resultados

Durante el periodo de estudio, un total de 6 pacientes con tumores sólidos, 5 mujeres y 1 varón, con una edad media de $57,83 \pm 11,97$ años, que presentaban trombocitopenia que limitaba el tratamiento con quimioterapia fueron tratados con eltrombopag. Las características de los pacientes se recogen en la Tabla 1.

Los pacientes habían recibido una media de $2,3 \pm 2,1$ ciclos de quimioterapia previos al inicio del tratamiento con eltrombopag; la dosis media que recibieron de eltrombopag fue $51,69 \pm 14,60$ mg diarios y la mediana de duración del tratamiento fueron 116 días (rango intercuartílico: 52,5-231,5).

La media de ciclos de quimioterapia que se retrasaron desde el inicio del tratamiento antineoplásico hasta el inicio del tratamiento con eltrombopag fue de $4,83 \pm 4,79$

ciclos. Tras el inicio de eltrombopag la media de ciclos retrasados fue de $2,50 \pm 4,32$ ciclos ($p=0,492$).

El porcentaje de dosis real administrada sobre la dosis prescrita previo al inicio de eltrombopag fue de $89,29 \pm 13,36\%$ y durante el tratamiento con eltrombopag fue de $91,43 \pm 10,69\%$ ($p=0,682$). Todas las reducciones de dosis antes del inicio del tratamiento con eltrombopag fueron causadas por trombocitopenia. Durante el tratamiento con eltrombopag, las reducciones de dosis se debieron a toxicidad no hematológica (principalmente eritrodisestesia palmo-plantar), salvo en un caso que se debió a trombocitopenia en una paciente que llevaba menos de una semana de tratamiento con eltrombopag.

El nadir de plaquetas antes del inicio del tratamiento con eltrombopag fue de $55,29 \pm 16,45 \times 10^9/L$ y durante su tratamiento fue de $76,14 \pm 36,38 \times 10^9/L$ ($p=0,248$). El tiempo medio en alcanzar una cifra superior a $100 \times 10^9/L$ plaquetas desde el inicio de eltrombopag fue $17,57 \pm 11,56$ días.

Los motivos de suspensión de eltrombopag fueron la progresión de la enfermedad en 3 pacientes, la finalización del esquema de quimioterapia en 2 pacientes y la estabilidad de la enfermedad en 1 paciente en el que se decide suspender el tratamiento con quimioterapia.

En ningún paciente se ha requerido transfusión de plaquetas durante el tratamiento con eltrombopag ya que no se alcanzaron cifras inferiores a $20 \times 10^9/L$ plaquetas. En dos pacientes, se requirió soporte transfusional plaquetario antes del inicio del tratamiento con eltrombopag.

Tabla 1. Características de los pacientes

Sexo (edad)	Tipo de tumor	Metástasis	ECOG	Estadio de la enfermedad	Motivo trombocitopenia	Línea tratamiento*	Esquema de tratamiento de quimioterapia
Mujer (42)	Mama	Sí	1	IV	Quimioterapia	3 4	Capecitabina Vinorelbina
Mujer (51)	Páncreas	Sí	1	IV	SMD	1 2 3	Gemcitabina + erlotinib XELOX Gemcitabina + capecitabina
Mujer (78)	Páncreas	No (LA)	2	III	SMD	1	Gemcitabina + RT
Mujer (60)	Pulmón	Sí	1	IV	Quimioterapia	1 2	Gemcitabina + carboplatino FOLFIRI
Varón (56)	Recto	Sí	1	IV	Quimioterapia	3	Bevacizumab + capecitabina
Mujer (69)	Colon	No	0	IIIc	Quimioterapia	1	XELOX

ECOG = capacidad funcional según la escala del *Eastern Cooperative Oncology Group*, FOLFIRI = combinación de 5-fluorouracilo e irinotecan, LA = localmente avanzado, RT = radioterapia, SMD = Síndrome Mielodisplásico, XELOX = combinación de capecitabina y oxaliplatino.

* Línea de tratamiento, excluyendo hormonoterapia, durante el tratamiento con eltrombopag.

Respecto a la tolerancia, no se han registrado efectos adversos graves que hayan comprometido el tratamiento en ningún paciente.

Discusión

En este estudio, el tratamiento con eltrombopag ha logrado, en todos los pacientes, alcanzar cifras de plaquetas que permitieron la administración de quimioterapia con mayor porcentaje de dosis real administrada y un menor número de retrasos en su administración, sin requerir en ningún caso transfusiones de plaquetas. La limitación principal de nuestro estudio, que es el escaso número de pacientes, no ha permitido establecer diferencias estadísticamente significativas. Por otra parte, al tratarse de un análisis retrospectivo, no se han podido atribuir los efectos adversos al tratamiento con eltrombopag, ya que la mayor parte de las reacciones adversas más frecuentes de éste pueden deberse de igual modo al tratamiento quimioterápico.

En nuestra serie, al igual que en el estudio fase I realizado por Chawla et al.⁽⁵⁾ se logró un aumento del recuento plaquetario en todos los pacientes. Este estudio se realizó en pacientes con sarcoma en tratamiento con doxorubicina e ifosfamida con trombocitopenia y se comparó el recuento plaquetario el día 1 del ciclo 1 (sin eltrombopag) frente al día 1 del ciclo 2 (con eltrombopag). En el estudio fase II realizado por Kellum et al.^(11;13) se comparó eltrombopag frente a placebo en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con carboplatino y paclitaxel y del mismo modo se observó un aumento en el recuento de plaquetas con eltrombopag.

Por otra parte, en el estudio fase I realizado por Winer et al.⁽¹²⁾ se comparó el uso de eltrombopag con placebo en pacientes con tumores sólidos en tratamiento con esquemas basados en gemcitabina. Se observó que en el grupo de eltrombopag, comparado con el de placebo, el nadir de plaquetas fue superior y se produjeron menos reducciones de dosis y retrasos en la administración de quimioterapia. Estos resultados están en línea con los de nuestro estudio, que muestra cifras de nadir de plaquetas superiores y menos retrasos o reducciones de dosis tras el inicio del tratamiento con eltrombopag.

Como conclusión, eltrombopag puede ser una buena alternativa en el manejo de la trombocitopenia inducida por quimioterapia con el fin de disminuir e incluso eliminar la necesidad de transfusiones de plaquetas en pacientes con trombocitopenia severa, así como evitar el

retraso o reducción de dosis de quimioterapia, que pudiera comprometer el resultado del tratamiento antineoplásico. Para ello, es necesario realizar ensayos clínicos randomizados que confirmen estos resultados preliminares.

Bibliografía

1. Elting LS, Rubenstein EB, Martin CG, Kurtin D, Rodriguez S, Laiho E, et al. Incidence, cost, and outcomes of bleeding and chemotherapy dose modification among solid tumor patients with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *J Clin Oncol* 2001 Feb 15;19⁴:1137-46.
2. Wu Y, Aravind S, Ranganathan G, Martin A, Nalysnyk L. Anemia and thrombocytopenia in patients undergoing chemotherapy for solid tumors: a descriptive study of a large outpatient oncology practice database, 2000-2007. *Clin Ther* 2009;31 Pt 2:2416-32.
3. Kaushansky K. The thrombocytopenia of cancer. Prospects for effective cytokine therapy. *Hematol Oncol Clin North Am* 1996 Apr;10²:431-55.
4. Levy B, Arnason JE, Bussel JB. The use of second-generation thrombopoietic agents for chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Curr Opin Oncol* 2008 Nov;20⁶:690-6.
5. Chawla SP, Staddon A, Hendifar A, Messam CA, Patwardhan R, Kamel YM. Results of a phase I dose escalation study of eltrombopag in patients with advanced soft tissue sarcoma receiving doxorubicin and ifosfamide. *BMC Cancer* 2013;13:121.
6. Vadhan-Raj S. Management of chemotherapy-induced thrombocytopenia: current status of thrombopoietic agents. *Semin Hematol* 2009 Jan;46(1 Suppl 2):S26-S32.
7. Pisciotto PT, Benson K, Hume H, Glassman AB, Oberman H, Popovsky M, et al. Prophylactic versus therapeutic platelet transfusion practices in hematology and/or oncology patients. *Transfusion* 1995 Jun;35⁶:498-502.
8. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, Bernstein S, Elting LS, Goldsmith M, et al. Platelet transfusion for patients with cancer: clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001 Mar 1;19⁵:1519-38.
9. López-Farré A, Macaya C. Plaqueta: fisiología de la activación y la inhibición. *Rev Esp Cardiol* 2013 Feb 10;13:2-7.
10. Jenkins JM, Williams D, Deng Y, Uhl J, Kitchen V, Collins D, et al. Phase 1 clinical study of eltrombopag, an oral, nonpeptide thrombopoietin receptor agonist. *Blood* 2007 Jun 1;109¹¹:4739-41.
11. Hayes S, Mudd PN, Jr., Ouellet D, Johnson BM, Williams D, Gibiansky E. Population PK/PD modeling of eltrombopag in subjects with advanced solid tumors with chemotherapy-induced thrombocytopenia. *Cancer Chemother Pharmacol* 2013 Jun;71⁽⁶⁾:1507-20.
12. Winer ES, Safran H, Karaszewska B, Richards DA, Hartner L, Forget F, et al. Eltrombopag with gemcitabine-based chemotherapy in patients with advanced solid tumors: a randomized phase I study. *Cancer Med* 2015 Jan;4¹:16-26.
13. Kellum A, Jagiello-Gruszfeld A, Bondarenko IN, Patwardhan R, Messam C, Mostafa KY. A randomized, double-blind, placebo-controlled, dose ranging study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in patients receiving carboplatin/paclitaxel for advanced solid tumors. *Curr Med Res Opin* 2010 Oct;26¹⁰:2339-46.