Slide kit 2023

NOVARTIS

ÍNDICE

PTI

- Epidemiología
- Generalidades, definiciones básicas y terminología
- Fisiopatología
- Clasificación
- Diagnóstico y recomendaciones de estudio en pacientes con sospecha de PTI

Tratamiento de la PTI

- Tratamiento y recomendaciones según las directrices actuales
- Directrices terapéuticas: ICR, ASH y GEPTI
- Tratamiento de 1ª y 2ª línea: recomendaciones generales de la guía GEPTI
- Directrices terapéuticas en la PTI pediátrica

Discontinuación de AR-TPO

- Guía consensuada en respuestas sostenidas tras la discontinuación de eltrombopag

Inmunomodulación con AR-TPO: 5 hipótesis

I-WISh (*ITP World Impact Survey*)

- Impacto de la PTI en los pacientes
- Objetivos del tratamiento para los pacientes
- Preocupaciones de los pacientes sobre el impacto emocional de la PTI

PTI y COVID-19

REVOLADE®

- Papel de la TPO en la hematopoyesis
- Mecanismo de acción
- Eficacia en PTI (adultos y pediatría)
- Seguridad en PTI
- Indicaciones terapéuticas de REVOLADE®
- Presentaciones de REVOLADE®
- Posología de REVOLADE® en PTI
- Individualización de la pauta posológica de REVOLADE®
- Pautas dietéticas con REVOLADE®
- REVOLADE®, más de 10 años de experiencia

NOVARTIS

Epidemiología de la PTI

- La **incidencia de PTI**, tanto **en adultos** como **en niños, es de 0,2-0,4 casos por cada 10.000 habitantes por año[1].**

- La PTI es una enfermedad rara (<5 casos por cada 10.000 habitantes): la **prevalencia** es de alrededor de **0,4-0,5 por 10.000 habitantes en edad pediátrica y de 0,9-2,6 por 10.000 habitantes en población adulta[1].**

- **En niños**, la **mayor incidencia** de PTI se registra **entre los 2 y los 8 años de edad** y suele haber **antecedentes de un episodio infeccioso** desencadenante. La enfermedad tiene **tendencia a la remisión espontánea**, incluso a los 2 años de evolución[1].

- La distribución en **adultos** es bimodal[1]:
  - Pico en **adultos jóvenes** (predominantemente **mujeres**).
  - Incidencia mayor en **ancianos** (en este último caso, con afectación **similar de ambos sexos**).

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Generalidades, definiciones básicas y terminología

- La trombocitopenia inmune (PTI), previamente denominada púrpura trombopénica idiopática, es una enfermedad adquirida caracterizada por una **destrucción acelerada de plaquetas** y una **producción deficiente** de estas por parte de los megacariocitos. Esta patología se define típicamente por una **reducción transitoria o persistente del recuento plaquetario** y por un **incremento en el riesgo de sangrado**[1].

Recuento de plaquetas bajo ($<100 \times 10^9$/L)

Mayor riesgo de hemorragias

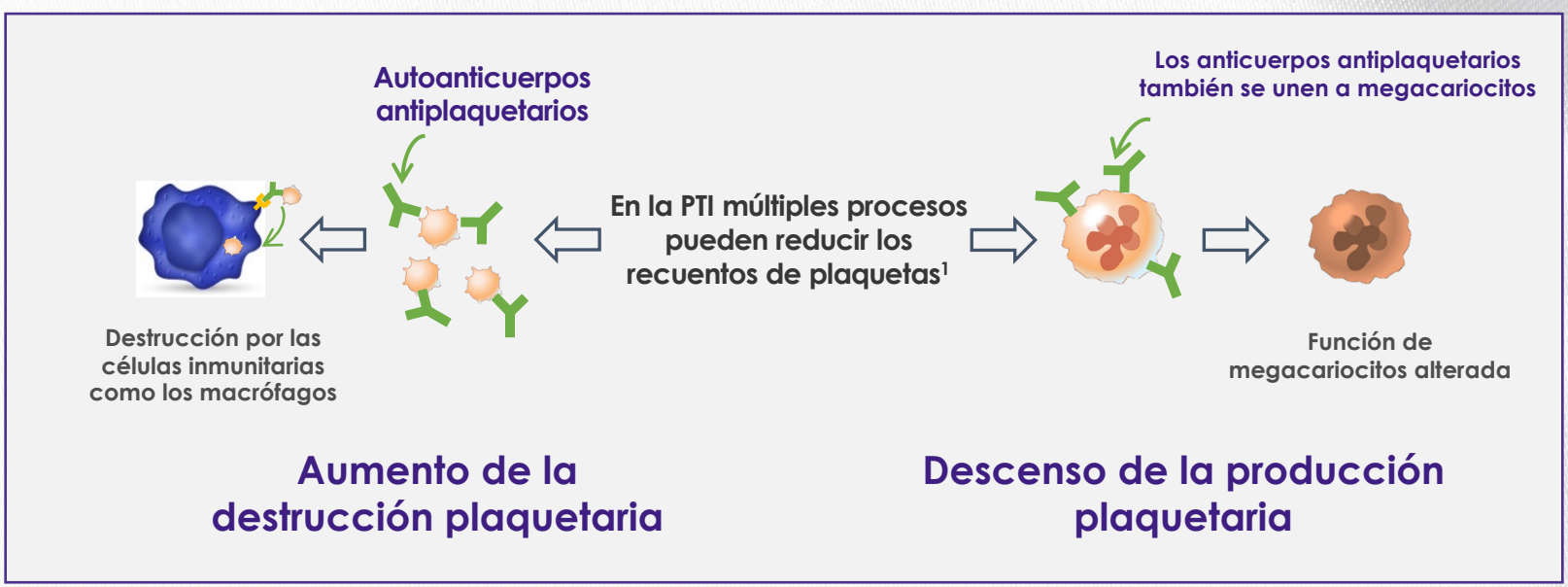
- La PTI se define como un recuento de plaquetas de menos de 100×10^9/L sin evidencia de otras causas que puedan asociarse a trombocitopenia (PTI primaria)[1].

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

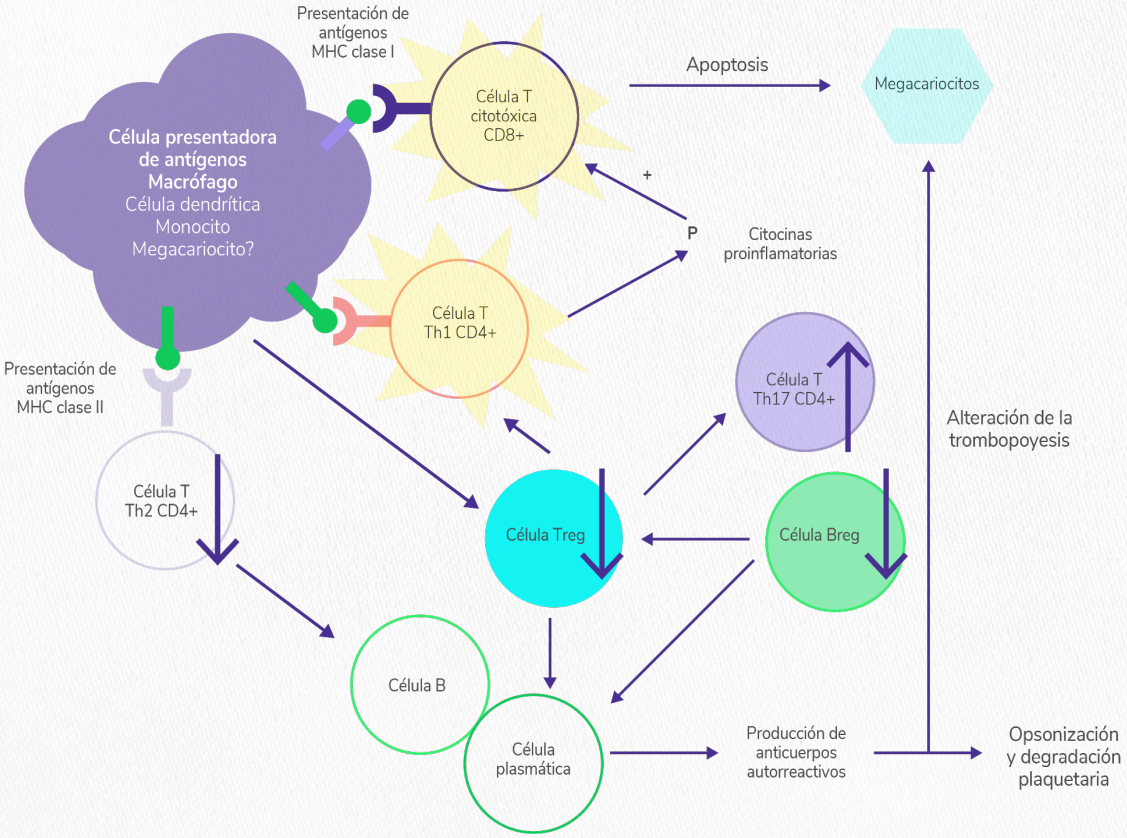
Fisiopatología de la PTI



1. Chang M, *et al.* Blood. 2003;102:887-895.

NOVARTIS

Fisiopatología de la PTI



- Las **células B y las células plasmáticas** se regulan de manera anormal y **producen autoanticuerpos**, que se unen a las **plaquetas y a los megacariocitos**, induciendo su **disfunción y/o degradación en el bazo y en el hígado**[1].
- La respuesta inmune celular también está afectada, llevando a una **disminución de células Tregs y Bregs**, lo que contribuye a la **supervivencia de las células plasmáticas autorreactivas** (apoyando la producción de autoanticuerpos) y a un desequilibrio entre los diferentes subtipos de células Th CD4+[1].
- Las **células T CD8+ citotóxicas también están activadas, induciendo la apoptosis de las plaquetas y megacariocitos**, así como una desregulación de la homeostasis celular en la médula ósea. De este modo, la patogénesis de la PTI no solo resulta en la destrucción de plaquetas, sino que también provoca defectos en la megacariopoyesis y en la trombopoyesis[1].

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Zufferey A, *et al*. J Clin Med. 2017;6(2):16.

NOVARTIS

Clasificación de la PTI

PTI primaria ▶ Ocurre de forma aislada o en ausencia de cualquier acontecimiento iniciador o causa subyacente evidente[1,2].

PTI secundaria ▶ Se produce en asociación con otros trastornos; a menudo es consecuencia de[1-3]:

Infección
(p. ej., VHC, VIH, CMV, *H. pylori* y varicela zóster)

Enfermedades autoimmunitarias
(p. ej., LES)

Enfermedades linfoproliferativas
(p. ej., LLC)

Efectos secundarios relacionados con los fármacos
(p. ej., heparina)

Efectos secundarios del trasplante de médula ósea

CMV: citomegalovirus; **LES:** lupus eritematoso sistémico; **LLC:** leucemia linfocítica crónica; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **VHC:** virus de la hepatitis C.

1. Neunert C, *et al.* Blood. 2011;117(16):4190-4207. **2.** Rodeghiero F, *et al.* Blood. 2009;113(11):2386-2393. **3.** National Organization for Rare Disorders. Disponible en: https://rarediseases.org/rare-diseases/immune-thrombocytopenia/. Último acceso: febrero de 2021.

NOVARTIS

Clasificación de la PTI

Las fases de la PTI se basan en la duración desde el momento del diagnostico[1]

En 2009, un grupo de expertos sobre la PTI, el Grupo de Trabajo Internacional, propuso dividir la PTI en **3 etapas o fases**.

PTI de reciente diagnóstico	PTI persistente	PTI crónica
Todos los casos de PTI en los **3 meses** desde el diagnóstico.	Casos de PTI **3-12 meses** desde el diagnóstico.	La PTI es crónica cuando dura **>12 meses.**

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Rodeghiero F, *et al.* Blood. 2009;113(11):2386-2393.

NOVARTIS

Diagnóstico de la PTI

- El diagnóstico de la PTI sigue siendo de exclusión de otras enfermedades o factores que causan trombocitopenia[1].
- Se basa en[1,2]:

Historial de pacientes y familiar

Examen físico

Hemograma completo/frotis de sangre periférica

Otras pruebas de laboratorio

Los resultados no sugieren otras etiologías para la trombocitopenia[1]

- No hay pruebas clínicas ni de laboratorio sólidas capaces de establecer un diagnóstico con precisión[1].
- **Se ha definido un recuento de plaquetas de <100 x 10^9/L como el umbral de diagnóstico[3].**

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Provan D, *et al.* Blood 2010;115:168-186. **2.** Provan D, *et al.* Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817 **3.** Rodeghiero F, *et al.* Blood 2009;113:2386-2393.

NOVARTIS

Diagnóstico y recomendaciones de estudio con sospecha de PTI[1]

Evaluación básica en todos los pacientes

- Historia del paciente
- Historia familiar
- Examen físico
- Recuento sanguíneo completo y reticulocitario
- Frotis de sangre periférica
- Cuantificación de inmunoglobulinas. Bioquímica básica con función hepática
- Orina: anormales y sedimento
- VIH, VHB, VHC

Test de utilidad potencial

- Anticuerpos antiplaquetas (técnica directa)
- Anticuerpos antifosfolípido (anticardiolipina y anticoagulante lúpico)
- Anticuerpos antitiroideos y función tiroidea
- Test de embarazo en mujeres en edad fertil
- Anticuerpos antinucleares
- PCR para parvovirus y CMV
- Examen de médula ósea
- Test de antiglobulina directa
- *Helicobacter pylori*
- Plaquetas reticuladas

Test de beneficio no contrastado

- Trombopoyetina
- Tiempo de sangrado
- Complemento sérico

Extraída de *Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI*. 2020[1].

CMV: citomegalovirus; **PCR:** *polymerase chain reaction*; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **VHB:** virus de la hepatitis B; **VHC:** virus de la hepatitis C; **VIH:** virus de la inmunodeficiencia humana.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Tratamiento y recomendaciones según las directrices actuales[1]

Objetivos principales del tratamiento inicial de la PTI:

Revertir y/o evitar la hemorragia manteniendo la cifra de plaquetas en un nivel seguro (por lo general, superior a 20×10^9/L)

La decisión de inicio y tipo de tratamiento debe:

- Ser individualizada para el paciente y la fase de la enfermedad
- Buscar la mejora en la calidad de vida
- Minimizar en lo posible la toxicidad de los tratamientos administrados
- Considerar la preferencia del paciente al discutir las opciones de tratamiento
- Reducir las limitaciones en las actividades de la vida cotidiana

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Directrices terapéuticas: ICR, ASH y GEPTI

Resumen de las guías ICR[1]

Cuando se trata a pacientes con PTI, es importante:

- Individualizar los objetivos del tratamiento en función del paciente y la fase de la enfermedad.
- Proporcionar un tratamiento que debería prevenir los episodios de hemorragia grave.
- Proporcionar un tratamiento para mantener un nivel de plaquetas objetivo >20 a 30×10^9/L para pacientes sintomáticos.
- Ofrecer un tratamiento a la dosis mínima para lograr el recuento de plaquetas objetivo con una toxicidad mínima para mejorar la CdVRS.

Resumen de las guías ASH[2]

En relación al uso de los AR-TPO en 2ª línea, las guías ASH sugieren:

1. AR-TPO para pacientes que desean alcanzar una respuesta sostenida y evitar la cirugía:

- Las guías ASH recomiendan eltrombopag o romiplostim.
- En la preferencia individual del paciente puede tener un mayor valor el uso de una medicación oral diaria o una inyección subcutánea semanal.

2. La elección de la 2ª línea terapéutica en adultos con PTI se debería individualizar basándose en la duración de la enfermedad y los valores y preferencias del paciente.

3. Promover la educación del paciente y la toma de decisiones compartida.

Resumen de la guía GEPTI[3]

Las directrices del GEPTI indican que:

- La decisión del inicio y el tipo de tratamiento debe ser individualizada para el paciente y la fase de la enfermedad, y debe buscar una mejora en la calidad de vida, reducir las limitaciones en las actividades de la vida cotidiana y minimizar en lo posible la toxicidad de los tratamientos administrados.
- La decisión de iniciar tratamiento se basa fundamentalmente en las manifestaciones hemorrágicas y en la cifra de plaquetas (<20 x 10^9/L).
- El tratamiento de 1ª línea son los corticosteroides: la duración del tratamiento con predniso(lo)na es de un máximo de 8 semanas y la del tratamiento con dexametasona de 3 ciclos.
- En función del excelente perfil de eficacia y seguridad, y de la experiencia existente con AR-TPO, la terapia de elección de 2ª línea en la mayor parte de los pacientes deben ser AR-TPO.

AR-TPO: agonista del receptor de la trombopoyetina; **ASH:** American Society of Hematology (Sociedad Estadounidense de Hematología); **CdVRS:** calidad de vida relacionada con la salud; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **ICR:** *International Consensus Report* (Informe de Consenso Internacional); **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Provan D, *et al.* Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. **2.** Neunert C, *et al*. Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. **3.** Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Qué ha cambiado en las directrices actualizadas

Toma de decisiones compartida:

La **ASH** fomenta la **educación del paciente** y la **toma de decisiones compartida** como clave para un plan de tratamiento satisfactorio[1].

AR-TPO:

- La **ASH** ahora lo recomienda **después del tratamiento con corticosteroides[1].**
- El **ICR** lo considera como **tratamiento de mantenimiento;** algunos pacientes pueden interrumpir su uso con éxito[2].
- Según la guía **GEPTI,** debe ser la **terapia de elección de 2ª línea** en la mayor parte de los pacientes[3].

Corticosteroides:

Tanto el **ICR** como la **ASH** ahora recomiendan **periodos cortos de prednisona** (≤6 semanas) sobre el uso prolongado[1,2].

Esplenectomía:

- Tanto el **ICR** como la **ASH** ahora **recomiendan** que la esplenectomía **se retrase al menos 12 meses después del diagnóstico[1,2].**
- También la guía **GEPTI** recomienda evitarla hasta que hayan transcurrido **12 meses tras el diagnóstico,** planteándola en **fases crónicas** de la enfermedad, cuando haya **fallado al menos un tratamiento médico de 2ª línea[3].**

AR-TPO: agonista del receptor de la trombopoyetina; **ASH:** American Society of Hematology (Sociedad Estadounidense de Hematología); **ICR:** *International Consensus Report* (Informe de Consenso Internacional); **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune.

1. Neunert C, *et al.* Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. **2.** Provan D, *et al.* Blood Adv. 2019;3(22):3780-3817. **3.** Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Tratamiento de 1ª línea de la PTI, recomendaciones generales de la guía GEPTI[1]

La **decisión de iniciar el tratamiento** debe ser **individualizada** para el paciente y se basa, fundamentalmente, en la **presencia de trombocitopenia profunda y/o manifestaciones hemorrágicas**.

El tratamiento de **1ª línea** son los **corticosteroides** (prednisona 0,5-1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días).

La duración del tratamiento con **predniso(lo)na** es de un **máximo de 8 semanas** y la del tratamiento con **dexametasona,** de **3 ciclos**.

Tras la 1ª línea con corticosteroides, deben evitarse ciclos adicionales con estos agentes.

La adición o planteamiento de 1ª línea con **IVIG** se reserva para pacientes con **hemorragia grave** o con **contraindicaciones para corticosteroides**.

En pacientes **adultos** de **reciente diagnóstico** con **hemorragia activa o cifras de plaquetas <20 × 10^9/L** se recomienda el **ingreso hospitalario** para el inicio del tratamiento de 1ª línea.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Resumen: Tratamiento de 2ª línea de la PTI, recomendaciones generales de la guía GEPTI[1]

- La 2ª línea de tratamiento está indicada si los pacientes **no responden adecuadamente a la 1ª línea o recaen.**
- La indicación se establece **en base a la clínica hemorrágica** y a las **preferencias del propio paciente.**
- Los criterios para la **elección del tratamiento** son la **calidad de vida y los efectos secundarios.**
- Los **corticosteroides crónicos** administrados a dosis >5 mg de prednisona al día (o equivalente) producen **efectos secundarios inaceptables y deben ser evitados.**
- Considerar la **estrategia *watch and wait*,** especialmente en los **pacientes sin clínica de sangrado.**
- Las recomendaciones de la guía son que la **terapia de elección de 2ª línea** en la mayor parte de los pacientes deben ser los **AR-TPO.**

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Tratamiento de 2ª línea de la PTI, recomendaciones generales de la guía GEPTI[1]

Primera estrategia: AR-TPO

- Eficacia y seguridad demostradas en estudios extensos de fase III.
- Respuesta en >80 % de los pacientes.
- Eficaces en pacientes con y sin esplenectomía, a cualquier edad y sin mostrar resistencia cruzada.

- En función del **excelente perfil entre eficacia y seguridad,** y de la experiencia existente con los AR-TPO, la **terapia de elección de 2ª línea** en la mayor parte de los pacientes **deben ser los AR-TPO.**
- La **elección del AR-TPO** debe basarse en la **ruta de administración,** los **deseos del paciente** y en las **posibles complicaciones.**
- En España, en el momento de elaborar la guía se disponía de 2 AR-TPO aprobados en esta enfermedad, romiplostim y eltrombopag.

Segundas estrategias

- En el caso de rituximab, la dosis de 375 mg/m^2 es la más empleada.
- Se recomienda la esplenectomía laparoscópica frente a la laparotomía.
- La esplenectomía se debe plantear en fases crónicas de la enfermedad cuando haya fallado al menos un tratamiento médico de 2ª línea.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Resumen de los puntos relevantes sobre el tratamiento de la PTI según la guía GEPTI[1]

1ª línea

El tratamiento de **1ª línea** son los **corticosteroides** (prednisona 0,5-1 mg/kg o dexametasona 40 mg/día durante 4 días).

La duración del tratamiento con **predniso(lo)na** es de un **máximo de 8 semanas** y la del tratamiento con **dexametasona de 3 ciclos**.

2ª línea

El **tratamiento de elección de 2ª línea** en la mayor parte de los pacientes son los **AR-TPO**.

La **elección del AR-TPO** debe basarse en la **ruta de administración**, los **deseos del paciente** y en las posibles **complicaciones**.

En los niños, los **corticosteroides a altas dosis en pauta corta** y las **IVIG** son el tratamiento de **1ª línea**. Se recomienda que los **tratamientos de 2ª línea** y los de los **pacientes refractarios** se indiquen y controlen en **centros especializados** para la indicación y el control de nuevas terapias.

En pacientes **ancianos**, la **estrategia terapéutica puede diferir** de lo que se contempla en las guías para pacientes más jóvenes. La **edad puede influir en la eficacia** y en las **toxicidades** relacionadas con el tratamiento.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Resumen de los puntos relevantes sobre el tratamiento de la PTI según la guía GEPTI[1]

Es recomendable **valorar los parámetros de calidad de vida** en pacientes con PTI (especialmente mediante las escalas específicas de PTI), **antes del inicio y durante el tratamiento** de la enfermedad.

Una **proporción relevante de los pacientes mantiene su respuesta después de la interrupción del AR-TPO**, con independencia de la fase de la enfermedad.

Los pacientes con PTI persistente o crónica que logran **recuentos de plaquetas estables >50-100 × 10^9/L** durante **varios meses**, pueden considerarse **candidatos para la reducción de la dosis** con el objetivo de una **respuesta mantenida en ausencia de tratamiento**.

Se aconseja una **disminución gradual de 2 a 6 meses** y un **control regular de los recuentos de plaquetas**, con incrementos paulatinos en los intervalos de **monitorización** una vez que se logre un recuento de plaquetas adecuado, estable y sin tratamiento.

Si una vez interrumpido el tratamiento con AR-TPO, el **recuento de plaquetas desciende a 20-50 × 10^9/L**, el tratamiento se puede **restablecer con el mismo AR-TPO** y la posible **adición de inmunosupresión**.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **GEPTI:** Grupo Español de Trombocitopenia Inmune; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

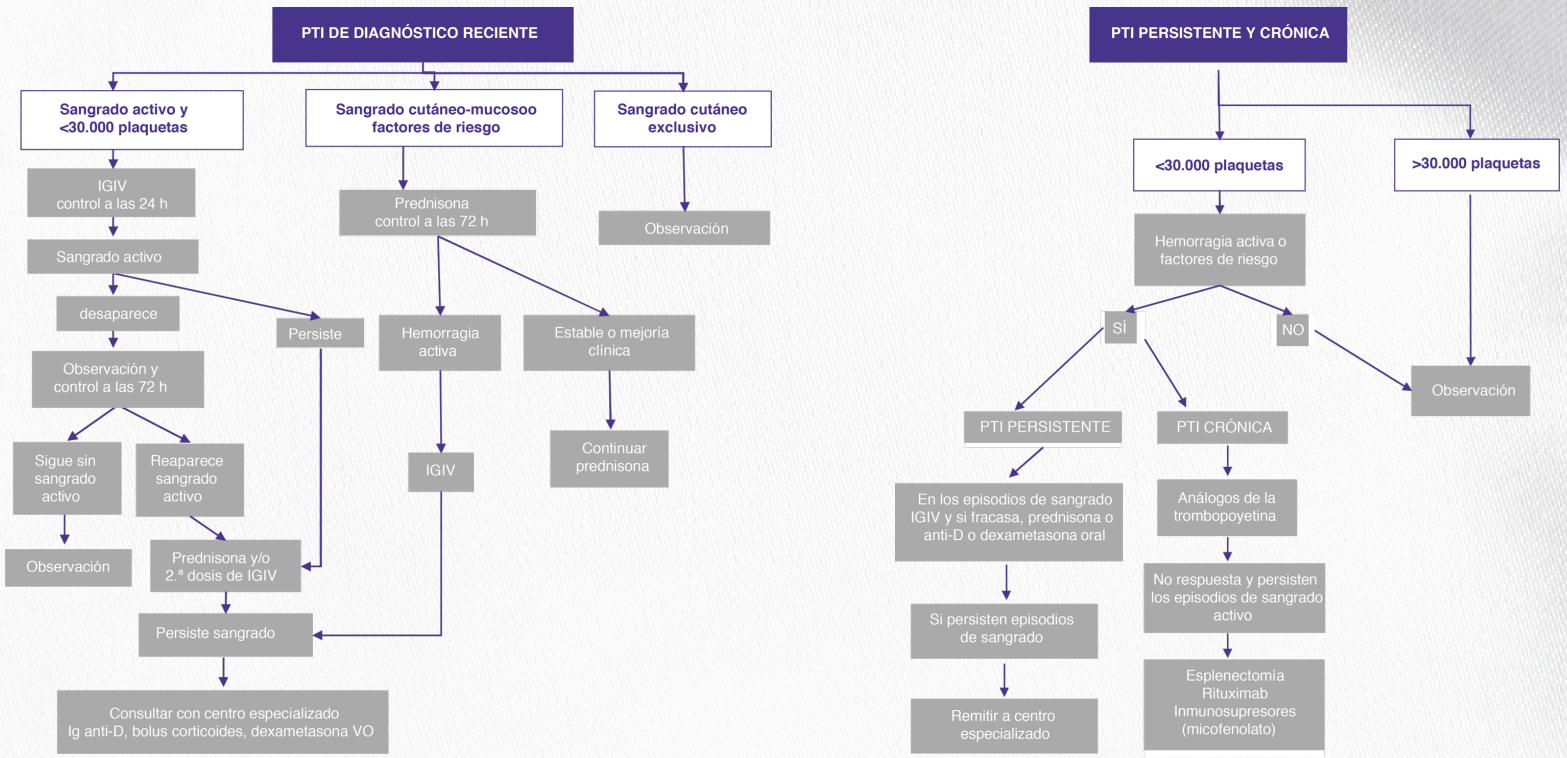
1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Directrices terapéuticas en la PTI pediátrica[1]

Protocolo de estudio y tratamiento de la PTI: PTI-2018

SEHOP SOCIEDAD ESPAÑOLA DE HEMATOLOGÍA Y ONCOLOGÍA PEDIÁTRICAS



Ig: inmunoglobulina; **IGIV:** inmunoglobulinas intravenosas; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **VO:** vía oral.

Extraída de Monteagudo E, *et al.* An Pediatr (Barc). 2019[1].

1. Monteagudo E, *et al.* An Pediatr (Barc). 2019;91(2):127.e1-127.e10.

NOVARTIS

La TPO es un potente impulsor de la hematopoyesis

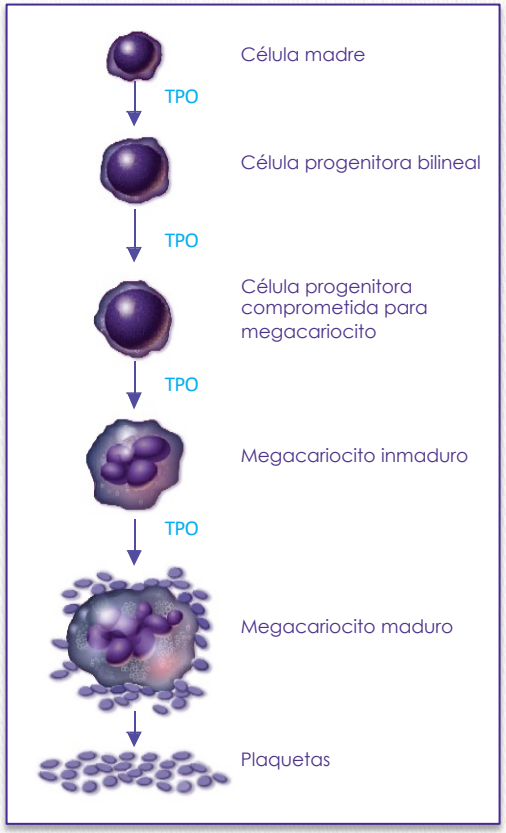


Figura adaptada de Kaushansky K. N Engl J Med. 1998[2].

- TPO es un **potente factor de crecimiento hematopoyético endógeno** que desempeña un papel **esencial en la producción de plaquetas[1-3].**
  - Se produce principalmente en el hígado[1].
  - Afecta a la proliferación/diferenciación de megacariocitos[2].
- Impulsa la producción de plaquetas a través del receptor de la TPO (R-TPO)[4].
- La TPO **regula la maduración de megacariocitos,** mediante las vías de transducción de señales, **en células productoras de plaquetas[5].**

TPO: trombopoyetina.

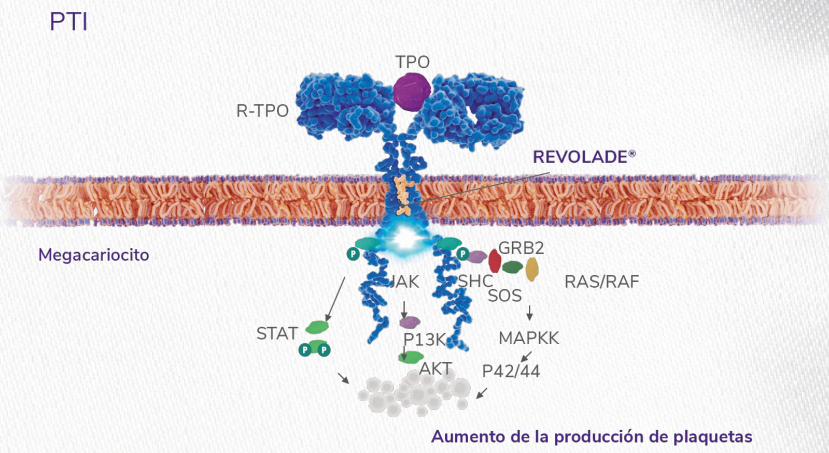
1. Kuter D, *et al.* Blood. 2002;100:3456-3469. **2.** Kaushansky K. N Engl J Med. 1998;339:746-754. **3.** Wolber E, Jelkmann W. News Physiol Sci. 2002;17:6-10. **4.** Kuter D, *et al.* Blood. 2007;109:4607-461. **5.** Kaushansky K. J Clin Invest. 2005;115:3339-3347.

NOVARTIS

REVOLADE® (eltrombopag)

Está indicado en pacientes adultos para el tratamiento de la PTI que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) y en pacientes pediátricos de 1 año o más de edad para el tratamiento de la PTI de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico y que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas)[1].

- REVOLADE® **se une al dominio transmembrana y no compite con la unión de la TPO endógena** en el dominio extracelular del receptor de TPO (R-TPO)[2].
- REVOLADE® inicia las cascadas de señalización similares, pero no idénticas, a las de la TPO endógena, induciendo la **proliferación y diferenciación desde las células progenitoras de la médula ósea[3].**
- REVOLADE® mejora considerablemente la activación de STAT3/5, AKT y MAPK, en mayor medida que la TPO. Esto lleva a la **amplificación de los megacariocitos y la sobreproducción de plaquetas[4].**



AKT: proteína quinasa B; **GRB2:** *Growth factor Receptor-Bound protein 2*; **JAK:** quinasa Janus; **MAPKK:** *Mitogen-Activated Protein Kinases Kinases*; **P42/P44:** p42/p44 *Mitogen-Activated Protein Kinases* (o ERK2 y ERK1); **P13K:** fosfatidilinositol 3-quinasa; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **RAF:** *Rapidly Accelerated Fibrosarcoma*; **RAS:** *RAt Sarcoma virus*; **R-TPO:** receptor de la trombopoyetina; **SHC:** proteína adaptadora SHC; **SOS:** *Son of Sevenless*; **STAT:** *Signal Transducer and Activator of Transcription*; **TPO:** trombopoyetina.

1. Ficha técnica de REVOLADE®. **2.** Lum SH, Grainger JD. Drug Des Devel Ther. 2016;10:2833-2843. **3.** Kuter DJ. Blood. 2007;109(11):4607-4616. **4.** Raslova H, *et al.* Haematologica. 2016;101:1443-1445.

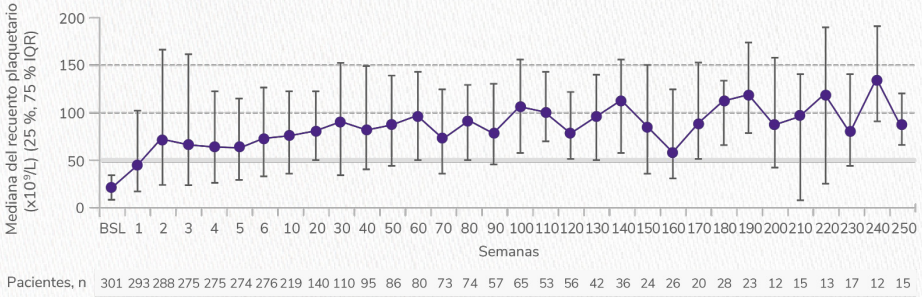
NOVARTIS

Eficacia de REVOLADE® en PTI (adultos)

- **REVOLADE® proporciona una respuesta rápida, sostenida, elevada y significativa[1,2].**

Rápida y sostenida[1]

Respuesta desde la primera semana y con un seguimiento de 8,8 años[1]



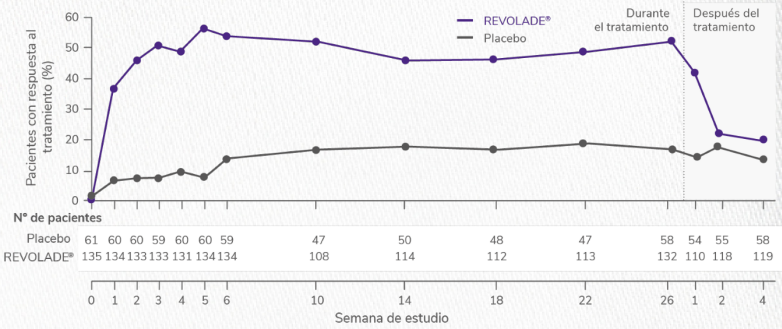
Elevada[1]

259/302 de los pacientes alcanzaron recuentos de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate[1].

276/302 de los pacientes alcanzaron recuentos de plaquetas ≥30.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate[1].

Significativa[2]

Respuesta de los pacientes con REVOLADE® o placebo durante los 6 meses del tratamiento[2]



BSL: basal; **IC:** intervalo de confianza; **IQR:** rango intercuartílico; **OR:** *odds ratio;* **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Wong RSM, *et al.* Blood. 2017;130(23):2527-2536. **2.** Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402.

X8 más probabilidad de obtener una respuesta plaquetaria[2]
(OR: 8,2 [IC 99 %, 3,59-18,73; *p* <0,0001])

NOVARTIS

Eficacia de REVOLADE® en PTI (adultos)

- **REVOLADE® reduce las hemorragias en pacientes con PTI que son refractarios a un tratamiento previo[1,2].**

Estudio RAISE[1]

Reducción de hasta un **50 %** respecto a basal

en la proporción de pacientes tratados con REVOLADE® con cualquier hemorragia (grados 1-4) y hemorragia clínicamente significativa (grados 2-4) desde el día 15 hasta el final del tratamiento, durante los 6 meses del periodo de tratamiento.

Estudio EXTEND[2]

Incidencia de síntomas de hemorragia*

57 % de los pacientes al inicio ▶ Reducción hasta **16 %** de los pacientes al año

- **REVOLADE® reduce la necesidad de medicación concomitante[1,2].**

Estudio RAISE[1]

A los 6 meses el **59 %**

de los pacientes (37/63) tratados con REVOLADE** pudieron reducir o interrumpir la medicación concomitante para la PTI.

Estudio EXTEND[2]

A largo plazo el **34 %**

de los pacientes (34/101) tratados con REVOLADE® suspendieron permanentemente ≥1 medicaciones concomitantes.

*OMS grados 1-4. **En ambos brazos del estudio se permitió el tratamiento con el *standard of care* local, incluyendo, pero no limitado a corticosteroides.

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

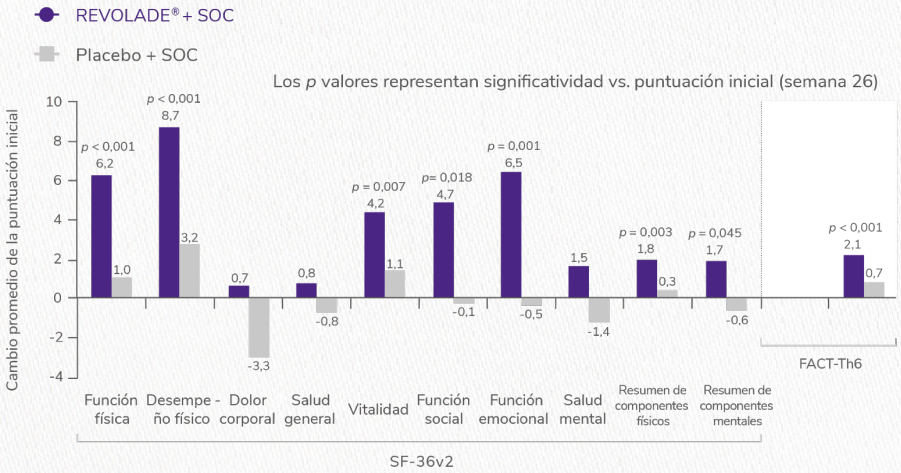
1. Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402. **2.** Wong RSM, *et al.* Blood. 2017;130(23):2527-2536.

NOVARTIS

REVOLADE® protege y mejora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con PTI[1,2]

REVOLADE® mejora significativamente las puntuaciones en algunos dominios de los cuestionarios de calidad de vida SF-36v2 y FACT-Th6 a la semana 26[1].

Cambios medios respecto al basal en las escalas SF-36v2 y FACT-Th6 en el estudio RAISE[1]



- Tal y como se muestra en la figura, los pacientes que recibieron REVOLADE® reportaron mejoras significativas respecto al basal en 5 de 8 dominios del *Short Form-36*, versión 2 (SF-36v2) que determinan la calidad de vida[1].
- Adicionalmente, se observaron cambios significativos en[1]:
  - El resumen de los componentes físicos y mentales.
  - La puntuación del subgrupo de ítems del cuestionario FACT-Th6 utilizado para evaluar el impacto de la hemorragia y los hematomas en la calidad de vida de los pacientes.

FACT-Th6: *Functional Assessment of Cancer Therapy-thrombocytopenia*; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **SF-36v2:** *Short Form-36 health survey version 2*; **SOC:** *standad of care*.

1. Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402. **2.** Khelif A, *et al*. Am J Hematol. 2019;94:200-208.

NOVARTIS

REVOLADE® protege y mejora de manera significativa la calidad de vida de los pacientes con PTI[1,2]

Estudio EXTEND[2]:

- **REVOLADE® proporciona mejorías en las puntuaciones** en las medidas relacionadas con[2]:

Astenia

Preocupación por sufrir hematomas/hemorragias

Función física

- **Las mejorías en la calidad de vida** observadas con REVOLADE® **se asociaron significativamente con[2]:**

Recuento de plaquetas

Eventos hemorrágicos

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402. **2.** Khelif A, *et al.* Am J Hematol. 2019;94:200-208.

NOVARTIS

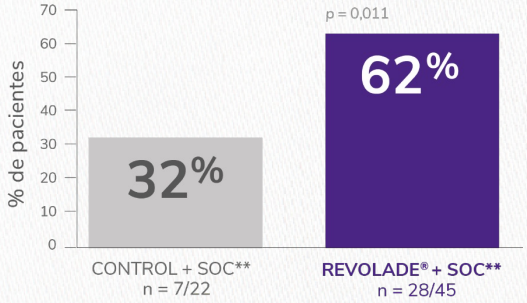
Eficacia de REVOLADE® en PTI (pediatría)

- **REVOLADE® proporciona una respuesta rápida y sostenida.**

Estudio PETIT[1]

Rápida, respuestas visibles ya en la semana 1

Fase doble ciego, aleatorizada y estratificada por la edad*



x2 El doble de % de pacientes alcanzaron una respuesta plaquetaria frente a placebo + SOC**

Al inicio del estudio, ~51 % de los pacientes tenían un número de plaquetas ≤15.000/µL. En la semana 1, el 24 % de los pacientes alcanzaron un número de plaquetas ≥50.000/µL vs. el 14 % con placebo.
Las tasas de respuesta con REVOLADE® fueron consistentes entre todos los grupos de edad.

Fase abierta del estudio

54/67 de los pacientes con REVOLADE® alcanzaron una cifra de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de terapia de rescate.

**Endpoint* primario: proporción de pacientes que alcanzan un recuento plaquetario de ≥50.000/µL al menos una vez de las semanas 1 a 6 (días 8 a 43) de la fase aleatorizada del estudio sin recibir terapia de rescate. **SOC: incluyó corticosteroides, IgIV, anti-D, vincristina o vinblastina.

PTI: trombocitopenia inmune primaria; **SOC:** *standard of care*.

1. Bussel JB, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-e325.

NOVARTIS

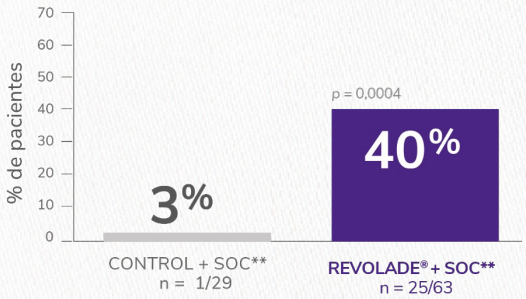
Eficacia de REVOLADE® en PTI (pediatría)

- **REVOLADE® proporciona una respuesta rápida y sostenida.**

Estudio PETIT2[2]

Sostenida, respuestas mantenidas durante ≥6 semanas

Fase doble ciego, aleatorizada y estratificada por la edad§



x13 Casi 13 veces más % de pacientes alcanzaron una respuesta plaquetaria frente a placebo + SOC#

Al inicio del estudio, ~62 % de los pacientes tenían un número de plaquetas ≤15.000/µL.
Las tasas de respuesta con REVOLADE® fueron consistentes entre todos los grupos de edad.

Fase abierta del estudio

70/87 de los pacientes con REVOLADE® alcanzaron una cifra de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en las 24 semanas en ausencia de terapia de rescate.

§*Endpoint* primario: proporción de pacientes que alcanzan un recuento plaquetario de ≥50.000/µL en ausencia de terapia de rescate durante ≥6 semanas desde la semana 5 a la 12 del periodo de doble ciego. #SOC: incluyó corticosteroides, IgIV, ciclosporina, micofenolato o dapsona.

PTI: trombocitopenia inmune primaria; **SOC:** *standard of care*.

1. Grainger JD, *et al.* Lancet. 2015;386(10004):1649-1658.

NOVARTIS

Eficacia de REVOLADE® en PTI (pediatría)

- **REVOLADE® proporciona una reducción de las hemorragias.**

Estudio PETIT[1]

Desde el **78 % al inicio** hasta el **31 % en la semana 7 con REVOLADE®***

Con placebo: 82 % al inicio y 82 % en la semana 7

	Eltrombopag (n = 45)	Placebo (n = 22)
Inicio		
Grados 1-4*	35 (78 %)	18 (82 %)
Grados 2-4†	9 (20 %)	6 (27 %)
Semana 7		
Grados 1-4*	14 (31 %)	18 (82 %)
Grados 2-4†	4 (9 %)	7 (32 %)

Los datos son n (%). *Cualquier sangrado. †Sangrado clínicamente significativo.

Sangrado por la escala de sangrado de la OMS

Estudio PETIT2[2]

Desde el **71 % al inicio** hasta el **37 % en la semana 12 con REVOLADE®***

Con placebo: 69 % al inicio y 55 % en la semana 12

	Eltrombopag	Placebo
Periodo doble ciego (inicio)		
Grados 1-4*	45/63 (71 %)	20/29 (69 %)
Grados 2-4†	16/63 (25 %)	6/29 (21 %)
Periodo doble ciego (semana 12)		
Grados 1-4*	23/63 (37 %)	16/29 (55 %)
Grados 2-4†	3/63 (5 %)	2/29 (7 %)
Periodo abierto (inicio)		
Grados 1-4*	55/87 (63 %)	...
Grados 2-4†	17/87 (20 %)	...
Periodo abierto (semana 24)		
Grados 1-4*	19/79 (24 %)	...
Grados 2-4†	5/79 (6 %)	...

Los datos son n/N (%). *Cualquier sangrado. †Sangrado clínicamente significativo.

Sangrado por la escala de sangrado de la OMS

***Cualquier hemorragia, grado 1-4 de la escala de la OMS.**

OMS: Organización Mundial de la Salud; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Bussel JB, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-e325. **2.** Grainger JD, *et al.* Lancet. 2015;386(10004):1649-1658.

NOVARTIS

Eficacia de REVOLADE® en PTI (pediatría)

- **REVOLADE® proporciona una reducción de la medicación concomitante.**

Fase abierta de los estudios

Estudio PETIT[1]		Estudio PETIT2[2]
46 % (6/13)	Reducción o suspensión del uso de medicaciones concomitantes para la PTI con REVOLADE®	**53 %** (8/15)

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Bussel JB, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-e325. **2.** Grainger JD, *et al.* Lancet. 2015;386(10004):1649-1658.

NOVARTIS

Seguridad de REVOLADE® en PTI (adultos)

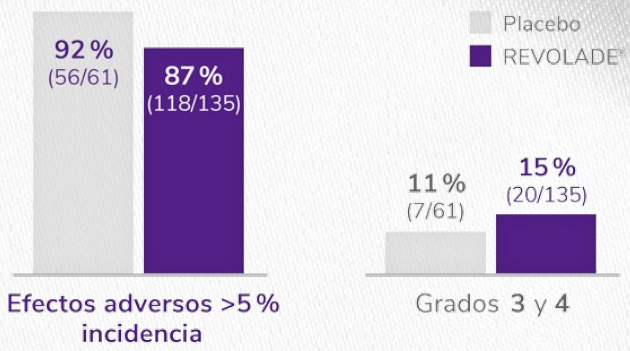
- REVOLADE® es **bien tolerado** en pacientes con PTI, incluso en el tratamiento a largo plazo[1-3].

EA registrados en el estudio EXTEND[1]

Efectos adversos	Pacientes, n (%)
Cualquier EA	227 (92)
EA que ocurren en el 10 % de los pacientes o más	
Dolor de cabeza	86 (28)
Nasofaringitis	74 (25)
Infección del tracto respiratorio superior	69 (23)
Fatiga	50 (17)
Diarrea	47 (16)
Artralgia	45 (15)
Dolor de espalda	40 (13)
Infección del tracto urinario	34 (11)
Náuseas	34 (11)
Tos	32 (11)
Gripe	30 (10)
Anemia	29 (10)
Cualquier EA grave	96 (32)
EA graves que ocurren en 4 (≥1 %) o más pacientes	
Cataratas*	16 (5)
Neumonía	8 (3)
Anemia	5 (2)
Aumento de los niveles de ALT	5 (2)
Epistaxis	4 (1)
Aumento de los niveles de AST	4 (1)
Aumento de la bilirrubina	4 (1)
Trombosis venosa profunda	4(1)†

EA durante la terapia (n = 302).
EA: efectos adversos; **ALT:** alanina aminotransferasa, **AST:** aspartato aminotransferasa.
*El protocolo del estudio requería que las cataratas fueran reportadas como EA grave.
†Las trombosis venosas profundas indicadas se categorizaron por el término principal. Un paciente tuvo 2 trombosis venosas profundas. Otro paciente se le clasificó como que había sufrido una trombosis y más tarde se consideró que sufrió una trombosis venosa profunda.

EA registrados en el estudio RAISE[2]



- Según el **estudio RAISE**, la incidencia de efectos adversos fue similar en ambos grupos de tratamiento. Los **efectos adversos** registrados en ambos grupos fueron en su **mayoría de grado 1 y 2[2].**

- El **perfil de seguridad** a más largo plazo estudiado en PTI **(hasta 8,8 años):** estudio EXTEND[1].
- El estudio EXTEND demuestra que **incluso utilizando REVOLADE® durante años**, puede ser no solo consistente en eficacia, sino **tolerable y seguro** en la mayoría de los pacientes[1].
- **No se identificaron nuevas alertas de seguridad** respecto a los acontecimientos adversos descritos en el estudio RAISE a 6 meses[1].

EA: efectos adversos; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Wong RSM, *et al.* Blood. 2017;130(23):2527-2536. **2.** Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402. **3.** Khelif A, *et al.* Am J Hematol. 2019;94:200-208.

NOVARTIS

Seguridad de REVOLADE® en PTI (pediatría)

- REVOLADE® ha demostrado ser **seguro** para el tratamiento de la PTI en niños[1,2].
- **No se identificaron nuevas alertas de seguridad[1,2].**

Perfil de seguridad en el estudio PETIT[1]

	Fase aleatorizada, semanas 1-7		Periodo con solo eltrombopag* semanas 1-24 (n = 65)
	Eltrombopag (n = 44)†	Placebo (n = 21)	
Efectos adversos habituales			
Cualquier evento	36 (82 %)	20 (95 %)	62 (95 %)
Dolor de cabeza	13 (30 %)	9 (43 %)	28 (43 %)
Infección del tracto respiratorio superior	11 (25 %)	2 (10 %)	24 (37 %)
Diarrea	7 (16 %)	1 (5 %)	17 (26 %)
Náuseas	6 (14 %)	6 (29 %)	15 (23 %)
Pirexia	6 (14 %)‡	3 (14 %)	15 (23 %)
Dolor orofaríngeo	5 (11 %)	1 (5 %)	9 (14 %)
Vómitos	4 (9 %)	6 (29 %)	10 (15 %)
Dolor abdominal	3 (7 %)	2 (10 %)‡	15 (23 %)
Fatiga	3 (7 %)	2 (10 %)	8 (12 %)
Tos	3 (7 %)	0	9 (14 %)
Dolor de dientes	3 (7 %)	0	4 (6 %)
Efectos adversos graves			
Cualquier evento	4 (9 %)	2 (10 %)	8 (12 %)
Anemia	1 (2 %)‡	0	1 (2 %)
Neutropenia febril	1 (2 %)‡	0	1 (2 %)
Neutropenia	1 (2 %)‡	0	1 (2 %)‡
Pirexia, infección del tracto urinario	1 (2 %)§	0	1 (2 %)
Epistaxis	0	1 (5 %)‡	1 (2 %)
Impétigo, varicela y conjuntivitis	0	1 (5 %)¶	0

Los datos son n (%). Como efectos adversos se consideraron el número de eventos ocurridos en al menos el 5 % de los pacientes que recibieron eltrombopag durante el período de doble ciego. Los pacientes podían experimentar más de un efecto adverso. *La población del periodo con solo eltrombopag incluye a todos los pacientes asignados a recibir eltrombopag que recibieron la medicación del estudio. †La población de seguridad incluye a un paciente asignado a placebo que recibió eltrombopag. ‡Incluye un efecto adverso de grado 3-4. §Ambos de grado 3. ¶Incluye impétigo y varicela de grado 3.

Perfil de seguridad sólido en la fase doble ciego aleatorizada del estudio PETIT2[2]

EA	Eltrombopag (n = 63)	Placebo (n = 29)
Cualquier efecto adverso*	51 (81 %)	21 (72 %)
Nasofaringitis	11 (17 %)	2 (7 %)
Rinitis	10 (16 %)	2 (7 %)
Epistaxis	8 (13 %)	6 (21 %)
Infección del tracto respiratorio superior	7 (11 %)	1 (3 %)
Tos	7 (11 %)	0
Dolor de cabeza	6 (10 %)	3 (10 %)
Dolor abdominal	6 (10 %)	0
Pirexia	4 (6 %)	1 (3 %)
AST elevada	4 (6 %)	0
Dolor de la zona abdominal superior	3 (5 %)	4 (14 %)
Vómitos	2 (3 %)	3 (10 %)

Los datos son n (%). Se han considerado efectos adversos ocurridos en ≥5 % de los pacientes durante el periodo de doble ciego. Los pacientes podían experimentar más de un efecto adverso. AST: aspartato aminotransferasa. *Efectos adversos ocurridos con cualquier frecuencia.

EA graves	Eltrombopag en periodo de doble ciego (n = 63)	Placebo en periodo de doble ciego (n = 29)
Cualquier efecto adverso grave	5 (8 %)	4 (14 %)
Gingivitis	1 (2 %)	0
Gripe	1 (2 %)	0
Meningitis aséptica	1 (2 %)	0
Neumonía	1 (2 %)	0
Neumonía fúngica	1 (2 %)	0
ALT anormal	1 (2 %)*	0
AST anormal	1 (2 %)*	0
Epistaxis	0	1 (3 %)
Petequias	0	1 (3 %)
Hemorragias	0	1 (3 %)
Crisis hipertensiva	0	1 (3 %)

Los datos son n (%). Las frecuencias se basan en el número de pacientes que experimentan el evento. Los pacientes podían experimentar más de un efecto adverso. ALT: alanina aminotransferasa; AST: aspartato aminotransferasa. *Considerado por el investigador como relacionado con el tratamiento.

EA: efectos adversos; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Bussel JB, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-e325. **2.** Grainger JD, *et al.* Lancet. 2015;386(10004):1649-1658.

NOVARTIS

Indicaciones terapéuticas de REVOLADE®[1]

1

Trombocitopenia inmune primaria (PTI)

REVOLADE® está indicado en **pacientes adultos** para el tratamiento de la PTI que son refractarios a otros tratamientos (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas) y en **pacientes pediátricos de 1 año o más de edad** para el tratamiento de la **PTI de 6 meses o más de duración desde el diagnóstico** y que son **refractarios a otros tratamientos** (por ejemplo, corticosteroides, inmunoglobulinas).

2

Trombocitopenia asociada a la infección crónica por virus de la hepatitis C

REVOLADE® está indicado para el tratamiento de la trombocitopenia en pacientes adultos con infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC), cuando el grado de trombocitopenia es el principal factor que impide el inicio o limita la capacidad de mantener un tratamiento basado en interferón de forma óptima.

3

Aplasia medular grave (AMG)

REVOLADE® está indicado en pacientes adultos con AMG adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

1. Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

REVOLADE® está disponible en comprimidos y polvo para suspensión oral[1]

Comprimidos

REVOLADE®
Disponible en 2 formas farmacéuticas

Suspensión oral

- REVOLADE® 25 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos.
- REVOLADE® 50 mg comprimidos recubiertos con película, 28 comprimidos.

- REVOLADE® 25 mg polvo para suspensión oral, 30 sobres.

1. Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

Posología de REVOLADE® en PTI[1]

Dosis inicial recomendada en PTI

Adultos y población pediátrica de 6 a 17 años
50 mg Una vez al día*

Población pediátrica de 1 a 5 años
25 mg Una vez al día

*Pacientes de ascendencia del Este o Sudeste asiático 25 mg una vez al día.

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

La pauta posológica de REVOLADE® en PTI debe individualizarse en base a la respuesta plaquetaria del paciente[1]

Dosis inicial recomendada

Adultos y niños ≥6 años*: **50 mg/día** 1-5 años: **25 mg/día**

2 semanas de espera

<50.000/µL	≥50.000/µL a ≤150.000/µL	>150.000/µL a ≤250.000/µL	>250.000/µL
AUMENTAR la dosis en 25 mg hasta un **máximo de 75 mg/día†**	**UTILIZAR** la **menor dosis de REVOLADE®** y/o tratamiento concomitante para mantener un recuento de plaquetas que evite o reduzca la hemorragia	**REDUCIR** la dosis en **25 mg/día‡** **REEVALUAR EN 2 SEMANAS PARA EVALUAR EL EFECTO DE ESTE Y CUALQUIER OTRO AJUSTE DE DOSIS**	**INTERRUMPIR** el tratamiento con **REVOLADE®** y aumentar la frecuencia del seguimiento de la respuesta plaquetaria **2 veces a la semana.** Si el recuento de plaquetas es de **≤100.000/µL, reiniciar el tratamiento** reduciendo en 25 mg la dosis diaria

*Pacientes de ascendencia del Este o Sudeste asiático dosis inicial recomendada de 25 mg una vez al día.
†En pacientes que toman 25 mg una vez en días alternos, aumentar la dosis a 25 mg una vez al día.
‡En pacientes que toman 25 mg una vez al día, hay que plantearse una dosis de 12,5 mg una vez al día o 25 mg una vez en días alternos.

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

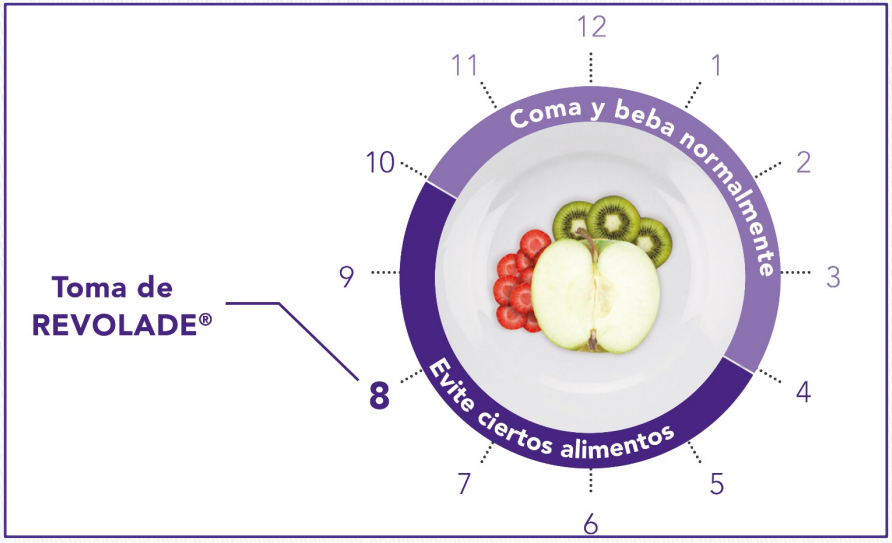
Pautas dietéticas con REVOLADE®

- 1 vez al día, vía oral[1].
- **REVOLADE®** se debe administrar al menos 2 horas antes y 4 horas después de ingerir estos productos[1]:

1 Productos lácteos o ricos en calcio

2 Antiácidos

3 Suplementos con cationes polivalentes*



*Como hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc.

1. Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

Con REVOLADE® los pacientes pueden lograr una respuesta sostenida[1] con una dosificación adaptada a sus rutinas[2]

- REVOLADE® ofrece un horario de dosificación flexible que se adapta al estilo de vida de los pacientes[2].

Solo una dosis oral diaria.

No requiere administración hospitalaria semanal
Los pacientes pueden **tomar su tratamiento en vacaciones.**

La administración se puede **adaptar a las rutinas de los pacientes.**

1. Wong RSM, *et al.* Blood. 2017;130(23):2527-2536. **2.** Ficha técnica de REVOLADE®.

NOVARTIS

REVOLADE®, más de 10 años de experiencia[1]

TRA100773A[2] y TRA100773B[3]

Estudios aleatorizados, doble ciego controlados con placebo, de 6 semanas de duración (88/117 y 76/114 pacientes tratados con REVOLADE®, respectivamente) para adultos con PTI ≥6 meses, ≥1 tratamiento previo

2006

2007

2008

2009

PTIc adultos

FDA 2008
EMA 2010
España 2010

2010

2011

REPEAT[4] y RAISE[5]

REPEAT. Estudio fase 2, abierto, de un solo brazo, en 66 pacientes, para la evaluación del uso intermitente de REVOLADE® para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, que habían recibido al menos 1 tratamiento previo para la PTI

RAISE. Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses de duración (135/197 pacientes tratados con REVOLADE®) para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, que habían respondido a ≥1 tratamiento previo para PTI

2012

PETIT[8] y PETIT2[9]

PETIT. Estudio fase 2 de 3 partes: fase de búsqueda de dosis; fase doble ciego, aleatorizada, y controlada con placebo; fase abierta (45/67 niños ≥1 año con PTI ≥6 meses, ≥1 tratamiento previo, tratados con REVOLADE®)

PETIT2. Estudio fase 3 de 2 partes: fase doble ciego aleatorizada, controlada con placebo de 13 semanas, seguida de una fase abierta de 24 semanas (63/92 niños ≥1 año con PTIc, ≥1 tratamiento previo, tratados con REVOLADE®)

2013

AMG[6,7]

Estudio fase 2, pivotal, no aleatorizado, iniciado por investigador, para evaluar la seguridad y respuesta hematológica en pacientes con AMG refractaria (43 pacientes ≥12 años tratados con REVOLADE®)

2014

EXTEND[10]

Estudio de extensión, fase 3, abierto, de un solo brazo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia. Con un seguimiento de 8,8 años, en 302 pacientes adultos con PTI que hubieran completado un estudio previo con REVOLADE®

Trombocitopenia VHC crónico

FDA 2012
EMA 2013
España 2015

2015

AMG

FDA 2014
EMA 2015
España 2016

PTIc ≥1 año

FDA 2015
EMA 2016
España 2016

2016

2017

2018

2019

PTI ≥6 meses del diagnóstico

EMA 2019
España 2019

2020

REVOLADE® en polvo para suspensión oral

2021

2022

AMG: aplasia medular grave; **EMA**: Agencia Europea de Medicamentos; **FDA**: Food and Drug Administration; **PTI**: trombocitopenia inmune primaria; **PTIc**: trombocitopenia inmune primaria crónica; **VHC**: virus de la hepatitis C.

NOVARTIS

1. Gonzalez-Porras JR, Bastida JM. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(6):263-285. **2.** Bussel JB, *et al.* N Engl J Med. 2007;357(22):2237-2247. **3.** Bussel JB, *et al.* Lancet. 2009;373(9664):641-648. **4.** Bussel JB, *et al.* Br J Haematol. 2013;160(4):538-546. **5.** Cheng G, *et al.* Lancet. 2011;377(9763):393-402. **6.** Olnes MJ, *et al.* N Engl J Med. 2012;367(1):11-19. **7.** Desmond R, *et al.* Blood. 2014;123(12):1818-1825. **8.** Bussel JB, *et al.* Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-e325. **9.** Grainger JD, *et al.* Lancet. 2015;386(10004):1649-1658. **10.** Wong RSM, *et al.* Blood. 2017;130(23):2527-2536.

REVOLADE®, más de 10 años de experiencia[1]

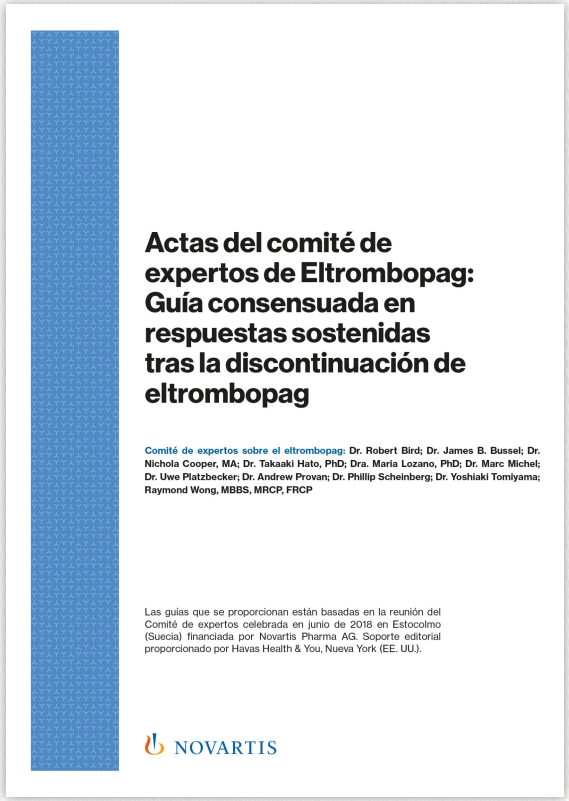
PTI ADULTOS	TRA100773A[2]	88/117	Estudio fase 2, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, ≥1 tratamiento previo y recuentos de plaquetas <30.000/µL. Un número significativamente mayor de pacientes tomando REVOLADE® 50 mg o 75 mg alcanzaron ≥50.000/µL plaquetas comparado con placebo, la incidencia de hemorragias disminuyó, a estas dosis, según se incrementaba la cifra de plaquetas.
	TRA100773B[3]	76/114	Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 semanas de duración, para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, ≥1 tratamiento previo y recuentos de plaquetas <30.000/µL. Un número substancialmente mayor de pacientes en el grupo de REVOLADE® alcanzó cifras de plaquetas ≥50.000/µL en el día 43 vs. placebo.
	RAISE[4]	135/197	Estudio fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 6 meses de duración, para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, recuentos de plaquetas <30.000/µL, que habían respondido a ≥1 tratamiento previo para la PTI. REVOLADE® mantuvo cifras de plaquetas entre 50.000-400.000/µL*, redujo el riesgo de hemorragias, mejoró de manera significativa la calidad de vida de los pacientes y un mayor número de pacientes redujo la medicación concomitante para la PTI en el brazo de REVOLADE® vs. placebo. *Probabilidad de respuesta: 8,2 veces mayor con REVOLADE® vs. placebo; *p* <0,0001.
	REPEAT[5]	66/66	Estudio fase 2, abierto, de un solo brazo, para la evaluación del uso intermitente de REVOLADE® para pacientes adultos con PTI ≥6 meses, recuentos de plaquetas entre 20.000-50.000/µL, que habían recibido al menos 1 tratamiento previo para la PTI. REVOLADE® permitió alcanzar consistencia en la respuesta, definida como la proporción de pacientes con una respuesta en el ciclo 1 que también respondieron en el ciclo 2 o 3 sin aumentar la frecuencia y la gravedad de los EA en los ciclos sucesivos. Un ciclo consistía en un periodo de 6 semanas en tratamiento seguido de 4 semanas sin tratamiento. Respuesta definida como ≥50.000/µL plaquetas, doblando el valor basal de ese ciclo tras hasta 42 días de tratamiento.
	EXTEND[6]	302/302	Estudio de extensión, fase 3, abierto, de un solo brazo, para evaluar la seguridad, tolerabilidad y eficacia, con un seguimiento de 8,8 años, para pacientes adultos con PTI que hubieran completado un estudio previo con REVOLADE®. El 86 % de los pacientes alcanzaron recuentos de plaquetas ≥50.000/µL y el 91 % ≥30.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate. El 34 % de los pacientes discontinuó la medicación concomitante para la PTI y se redujeron las hemorragias en la mayoría de los pacientes. La mediana del recuento de plaquetas se mantuvo (>50.000/µL) durante 250 semanas de tratamiento. El estudio EXTEND demuestra que REVOLADE®, aunque se use durante años, es eficaz, pero también tolerable y seguro en la mayoría de pacientes.
	BONE MARROW[7]	167/167	Estudio fase 4, abierto, de seguridad de 2 años para evaluar los niveles de reticulina en MO y/o fibras de colágeno en basal y detectar si hay cualquier cambio tras 1 y 2 años de tratamiento con REVOLADE® en pacientes adultos con PTI persistente o crónica. En basal, el 94 % de los pacientes tenían fibrosis en MO de grado 0 y el 6 % de grado 1 según la escala 0-3 del Consenso Europeo. A los 2 años de tratamiento, el 89 % de los pacientes tenía grado 0, el 11 % tenía grado 1, y ningún paciente tenía grado 2 o 3.
PTI NIÑOS	PETIT[8]	45/67	Estudio fase 2 de 3 partes, de cohorte escalonada, abierto y doble ciego, aleatorizado, y controlado con placebo. Incluyó a 67 niños ≥1 año con PTI ≥6 meses, en recaída o refractaria, con recuentos de plaquetas <30.000/µL y ≥1 tratamiento previo. En la fase doble ciego aleatorizada y estratificada por edad, REVOLADE® permitió alcanzar recuentos de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate en el 62 % de los pacientes vs. el 32 % con placebo. Las respuestas con REVOLADE® fueron consistentes en todos los grupos de edad. En la fase abierta del estudio, REVOLADE® permitió alcanzar recuentos de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate en el 81 % de los pacientes. El beneficio clínico se demostró por la reducción de hemorragias, medicación concomitante y baja necesidad de uso de tratamiento de rescate. REVOLADE® fue bien tolerado a lo largo del estudio.
	PETIT2[9]	63/92	Estudio fase 3, aleatorizado, controlado con placebo de 2 partes, una fase doble ciego controlada con placebo de 13 semanas, seguida de una fase abierta de 24 semanas para evaluar la eficacia y seguridad de REVOLADE®. Incluyó a 92 niños ≥1 año con PTI crónica en recaída o refractaria, con recuentos de plaquetas <30.000/µL y ≥1 tratamiento previo. En la fase doble ciego aleatorizada y estratificada por edad, REVOLADE® permitió alcanzar recuentos de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate durante ≥6 semanas desde la semana 5 a la 12 del periodo de doble ciego en el 40 % de los pacientes vs. el 3 % con placebo. Las respuestas con REVOLADE® fueron similares en todos los grupos de edad. En la fase abierta del estudio, REVOLADE® permitió alcanzar recuentos de plaquetas ≥50.000/µL al menos una vez en ausencia de tratamiento de rescate en el 80 % de los pacientes. La respuesta clínica se mostró por la reducción en la gravedad de las hemorragias de 71 % en basal a 24 % en la semana 24. La mayoría de los pacientes tomando medicación concomitante para la PTI discontinuó estos tratamientos. REVOLADE® fue bien tolerado.
AMG	AMG[10,11]	43/43	Estudio fase 2, pivotal, no aleatorizado, iniciado por investigador, para evaluar la seguridad y respuesta hematológica en pacientes con AMG refractaria y describir la duración y calidad de las respuestas, el impacto de la discontinuación en respondedores robustos y la incidencia de evolución clonal. Incluyó a 43 pacientes ≥12 años con AMG refractaria después de al menos un tratamiento inmunosupresor previo y con un recuento de plaquetas ≤30.000/µL. El 40 % (17/43) de los pacientes alcanzaron la respuesta hematológica en ≥1 línea tras 12-16 semanas de tratamiento con REVOLADE®, 7 pacientes lograron una respuesta trilínea y en 5 de ellos hubo una disminución gradual y discontinuación del fármaco manteniendo la respuesta, con una mediana de seguimiento de 13 meses sin el fármaco. 8 (19 %) pacientes desarrollaron una nueva anomalía citogenética.

AMG: aplasia medular grave; **EA:** efectos adversos; **EPAG:** eltrombopag; **MO:** médula ósea; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Gonzalez-Porras JR, Bastida JM. Ther Adv Drug Saf. 2018;9(6):263-285. **2.** Bussel JB, *et al*. N Engl J Med. 2007;357(22):2237-2247. **3.** Bussel JB, *et al*. Lancet. 2009;373(9664):641-648. **4.** Cheng G, *et al*. Lancet. 2011;377(9763):393-402. **5.** Bussel JB, *et al*. Br J Haematol. 2013;160(4):538-546. **6.** Wong RSM, *et al*. Blood. 2017;130(23):2527-2536. **7.** Brynes RK, *et al*. Acta Haematol. 2017;137:66-72. **8.** Bussel JB, *et al*. Lancet Haematol. 2015;2(8):e315-325. **9.** Grainger JD, *et al*. Lancet. 2015;386(10004):1649-1658. **10.** Olnes MJ, *et al*. N Engl J Med. 2012;367(1):11-19. **11.** Desmond R, *et al*. Blood. 2014;123(12):1818-1825.

NOVARTIS

Guía consensuada en respuestas sostenidas tras la discontinuación de eltrombopag



Actas del comité de expertos de Eltrombopag: Guía consensuada en respuestas sostenidas tras la discontinuación de eltrombopag

Comité de expertos sobre el eltrombopag: Dr. Robert Bird; Dr. James B. Bussel; Dr. Nichola Cooper, MA; Dr. Takaaki Hato, PhD; Dra. María Lozano, PhD; Dr. Marc Michel; Dr. Uwe Platzbecker; Dr. Andrew Provan; Dr. Phillip Scheinberg; Dr. Yoshiaki Tomiyama; Raymond Wong, MBBS, MRCP, FRCP

Las guías que se proporcionan están basadas en la reunión del Comité de expertos celebrada en junio de 2018 en Estocolmo (Suecia) financiada por Novartis Pharma AG. Soporte editorial proporcionado por Havas Health & You, Nueva York (EE. UU.).

NOVARTIS

Define:

- **Respuesta sostenida.**
- **Remisión libre de tratamiento.**
- **Curación.**

- Explica cómo REVOLADE® permite alcanzar la respuesta sostenida.
- Indica el **perfil clínico** de pacientes candidatos o NO a la discontinuación.
- **Cómo** realizar la **discontinuación**, su **monitorización** y el **control** tras la discontinuación.

Los AR-TPO son eficaces hasta en el 90 % de los pacientes

Entre 21-40 % de los pacientes mantienen la respuesta después de la discontinuación

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina.

NOVARTIS

Miembros del comité de expertos sobre eltrombopag

1. **James B. Bussel, MD**
   Weill Cornell Medicine
   New York, USA
2. **Phillip Scheinberg, MD**
   Hospital São José and Beneficência Portuguesa
   São Paulo, Brazil
3. **Andrew Provan, MD**
   Barts and The London School of Medicine and Dentistry
   London, England
4. **Maria Lozano, MD, PhD**
   Hospital Universitario Morales Meseguer
   Murcia, Spain
5. **Marc Michel, MD**
   Hôspital Henri-Mondor
   Paris, France
6. **Nichola Cooper, MA, MD**
   Imperial College, Hammersmith Hospital
   London, England
7. **Uwe Platzbecker, MD**
   University Hospital
   Leipzig, Germany
8. **Yoshiaki Tomiyama, MD**
   Graduate School of Medicine,
   Osaka University
   Osaka University
9. **Takaaki Hato, MD, PhD**
   Ehime University Graduate School of Medicine
   Toon, Japan
10. **RaymonWong, MBBS, MRCP, FRCP**
    The Chinese University of Hong Kong, Sir YK Pao Centre for Cancer & Department of Medicine And Therapeutics
    Hong Kong, China
11. **Robert Bird, MD**
    Princess Alexandra Hospital
    Bisbane, Queensland, Australia

NOVARTIS

Definiciones

	RESPUESTA SOSTENIDA[1,2]	REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO[3-6]	CURACIÓN
Recuentos de plaquetas sostenidas	≥30.000/µL	≥100.000/µL	
Duración	≥6 meses		5 años
En ausencia de...	Síntomas y tratamientos		

RESPUESTA SOSTENIDA	REMISIÓN LIBRE DE TRATAMIENTO	CURACIÓN
Recuentos de plaquetas ≥30.000/µL mantenidos durante ≥6 meses, en ausencia de tratamiento para la PTI y de síntomas atribuibles a la enfermedad[1,2]. No obstante, teniendo en cuenta las fluctuaciones del recuento de plaquetas en la PTI, algunos expertos consideraron que un recuento ≥50.000/µL sería un umbral más seguro.	Recuentos de plaquetas ≥100.000/µL durante ≥6 meses mantenidos en ausencia de tratamiento para la PTI y de síntomas atribuibles a la enfermedad[3-6].	Los expertos consideraron el término "curación" para los pacientes en remisión sin tratamiento durante ≥5 años.

1. Zaja F. Eltrombopagin second line adult primary immune thrombocytopenia. Bethesda, MD: US National Library of Medicine; 2015. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02402998. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02402998. Updated March 22, 2018. Consultado el 11 de octubre de 2018. **2.** Mazzucconi MG, *et al.* Eur J Haematol. 2017;98(3):242-249. **3.** Ghadaki B, *et al.* Transfusion. 2013;53(11):2807-2812. **4.** González-López TJ, *et al.* Am J Hematol. 2015;90(3):17. **5.** SchifferliA, KühneT. Semin Hematol. 2016;53(1):17. **6.** Zhou H, *et al.* Blood. 2013;122(21):4746.

NOVARTIS

Actividad inmunomoduladora

2 posibles explicaciones

1

Que REVOLADE® tiene actividad inmunomoduladora[1,2]:
- Incremento de las células T reguladoras CD4+
- Reducción de las funciones efectos del T helper

Restaurando la autotolerancia

2

Que al aumentar la exposición a los antígenos plaquetarios se puede **restaurar la inmunotolerancia a las plaquetas**[3]

1. Afdhal NH, *et al.* N Engl J Med. 2012;367(8):716-724. **2.** Bao W, *et al.* Blood. 2010;116(22):4639-4645. **3.** Ghadaki B, *et al.* Transfusion. 2013 ;53(11):2807-2812.

NOVARTIS

Perfil clínico del paciente candidato a la discontinuación

CANDIDATOS

	Perfil 1[1]	Perfil 2	Perfil 3
Recuentos de plaquetas	≥50.000/µL	≥100.000/µL*	70.000-100.000/µL
Duración de respuesta	≥12 meses	≥3 meses	≥6 meses

- Sin sangrados
- Sin tratamiento de rescate o concomitante
- Sin tratamiento concomitante
- Sin fluctuaciones
- Con dosis estándar o baja

ACTUAR CON PRECAUCIÓN[1-3]

- Alto **riesgo hemorragia**
- Historia **sangrados graves**
- No disponible **terapia de rescate rápida**
- Pacientes con **respuesta lenta o inconsistente** al tratamiento con AR-TPO
- Que sufren **fluctuaciones** recuentos plaquetarios
- Con **PTI de larga duración**
- **Ancianos**

*Recuentos de plaquetas ≥100.000/µL en general[4,5] y en los 2 primeros meses de tratamiento con AR-TPO[6] se asociaron a una respuesta sostenida sin tratamiento.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria.

1. Bradbury CA, *et al.* HemaSphere. 2018;2(1):286. **2.** Cooper N, *et al.* HemaSphere. 2018;2(1):647. **3.** Ficha técnica de REVOLADE®. **4.** Mazzucconi MG, *et al.* Eur J Haematol. 2017;98(3):242-249. **5.** Provan D, Newland AC. Adv Ther. 2015;32(10):875-887. **6.** Newland A, *et al.* Br J Haematol. 2016;172(2):262-273.

NOVARTIS

Estrategia de discontinuación

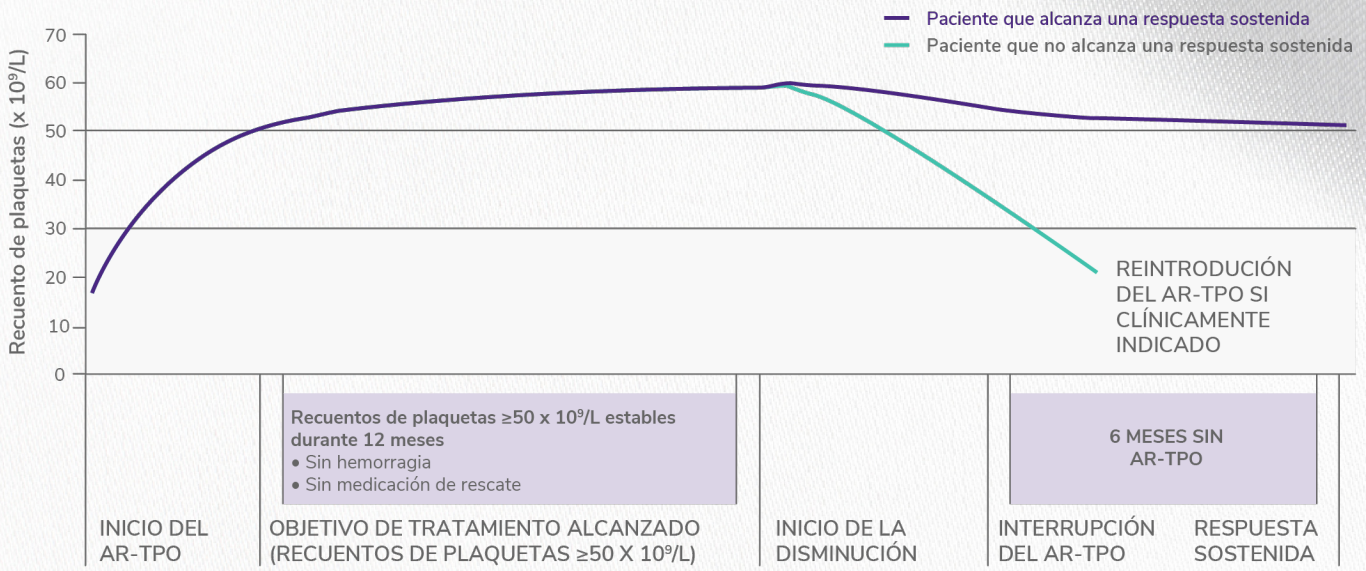
Reducción progresiva de la dosis diaria cada 4 semanas:

Cambiando los intervalos de dosis cada 4 semanas, basado en pacientes 50 mg/día:

Para el ajuste de dosis mínima eficaz se recomienda monitorización semanal durante 4 semanas y con menor frecuencia a continuación para asegurar recuentos adecuados.

NOVARTIS

Representación esquemática de la respuesta sostenida[1]



El objetivo es mantener a los pacientes con la mínima dosis requerida para mantener los recuentos de plaquetas ≥50.000/µL

La ficha técnica indica que la mínima dosis debe ser aquella que mantiene las plaquetas por encima de 50.000/µL.

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina.

1. Bradbury CA, *et al*. HemaSphere. 2018;2(1):286.

NOVARTIS

Monitorización tras la discontinuación

DISCONTINUACIÓN

Educar al paciente en la **identificación de síntomas**

MES 1

- Recuentos plaquetarios **semanales al menos 4 semanas**

MES 2 EN ADELANTE

- Recuentos plaquetarios **mensuales hasta estabilización**
- **Cada 2-3 meses** a discreción del facultativo posteriormente

Los datos sugieren que, si se produce un descenso del recuento de plaquetas, lo más probable es que ocurra en las primeras 2 semanas tras la discontinuación del AR-TPO[1,2].

Evaluar la reanudación del AR-TPO previo si los recuentos de plaquetas caen por debajo de 30x10/µL, teniendo en cuenta el historial del paciente y las posibles razones momentáneas de ese recuento de plaquetas[3-6].

- En el caso de pacientes que recaen tras la discontinuación o que no alcanzaron los criterios anteriores de respuesta sostenida, una dosis baja de eltrombopag de 25 mg a 50 mg una vez por semana puede ser eficaz para mantener un nivel seguro de plaquetas. Aunque no se trata de una discontinuación total, esta estrategia de tratamiento con dosis mínima reduce el número diario de pastillas[1,7,8].

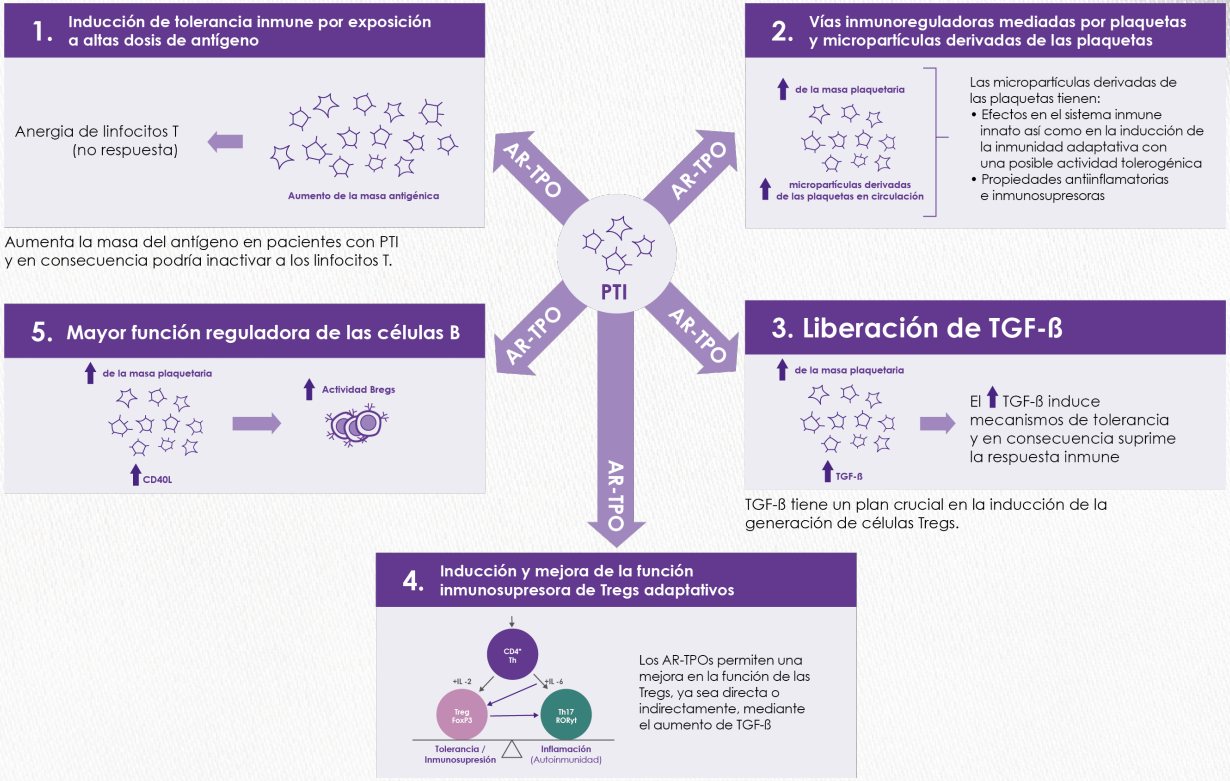
AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina.

1. Ficha técnica de REVOLADE®. **2.** Provan D, Newland AC. Adv Ther. 2015;32(10):875-887. **3.** Cooper N, *et al.* HemaSphere. 2018;2(1):647. **4.** Bradbury CA, *et al.* HemaSphere. 2018;2(1):286. **5.** Provan D, *et al.* Blood. 2010;115(2):168-186. **6.** Neunert C, *et al.* Blood. 2011;117(16):4190-4207. **7.** Bussel JB, *et al.* Blood. 2015;126(23):1054. **8.** Cheng G. Ther Adv Hematol. 2012;3(3):155-164.

NOVARTIS

Inmunomodulación con AR-TPO: 5 hipótesis[1]

El aumento agudo en la masa plaquetaria producido por los AR-TPO podría inducir mecanismos de tolerancia y respaldar la teoría de su función inmunomoduladora basada en los siguientes 5 temas en investigación.



AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **Bregs:** células B reguladoras; **FOXP3:** *forkhead box P3*; **IL:** interleucina; **RORγt:** factor de transcripción de la familia del receptor nuclear huérfano del ácido retinoico; **TGF-β1:** factor de crecimiento transformante β1; **Th:** células T helper; **Tregs:** células T reguladoras.

1. Schifferli A, Kühne T. Semin Hematol. 2016;53:S31-S34.

NOVARTIS

I-WISh (*ITP World Impact Survey*)

- I-WISh es una **encuesta internacional** en la que participaron **1.507 pacientes con PTI y 472 médicos de 13 países**[1,2].
- Los **objetivos** de este estudio fueron[2]:
  - Discernir cómo la PTI y los tratamientos asociados afectan a la vida de los pacientes
  - Evaluar cómo de alineadas están las percepciones de los síntomas por parte del paciente y el médico
  - Evaluar la calidad de vida relacionada con la salud
  - Evaluar el manejo de la enfermedad
- Este estudio proporcionó **información sobre la carga de la enfermedad y el impacto en la calidad de vida** de los pacientes, incluyendo[1,2]:
  - Datos demográficos
  - Diagnóstico
  - Signos y síntomas
  - Impacto emocional
  - Relación paciente-médico
  - Tratamientos

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207. **2.** Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

NOVARTIS

I-WISh: impacto de la PTI en los pacientes

La carga de la PTI es multifacética

I-WISh demostró que la PTI tiene un **impacto sustancial en la calidad de vida** de los pacientes tanto desde el punto de vista de los pacientes como de sus médicos[1].

Los pacientes reportaron: **niveles reducidos de energía[1], temores de que su condición empeorara[1], reducción de la productividad** en aquellos que trabajaban[1] y **fatiga como síntoma frecuente y persistente[2]**.

I-WISh demostró que, **en general, los pacientes y los médicos se alinean en la carga de los síntomas de la PTI**, con diferencias, por ejemplo en la fatiga[2].

Comprender el coste emocional y clínico de la PTI en el paciente facilitará la decisión compartida sobre el objetivo y elección del tratamiento[2].

Los médicos deben ser conscientes no solamente del recuento de plaquetas y hemorragias, sino también **del impacto multidimensional de la PTI en la vida de los pacientes** como un componente integral del manejo de la enfermedad[1].

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

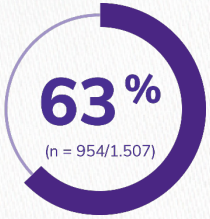
1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207. **2.** Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

NOVARTIS

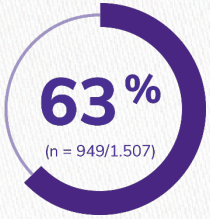
I-WISh: impacto de la PTI en los pacientes

Impacto psicológico y emocional de la PTI en los pacientes[1]

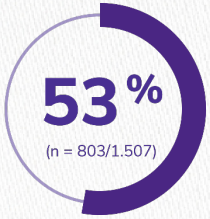
Los aspectos más afectados fueron:



Preocupación que la PTI empeore



Fluctuaciones inexplicables del recuento de plaquetas



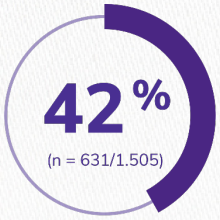
Importancia de los recuentos estables y saludables de plaquetas

Ansiedad/nerviosismo por los recuentos de plaquetas

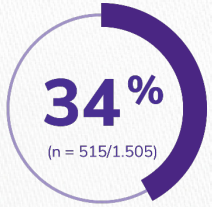
Impacto en aspectos funcionales de la calidad de vida relacionada con la salud, en el trabajo y en las actividades de los pacientes[1]

Reportó reducción o consideración de reducir el horario laboral debido a la PTI

Reportó afectación en las actividades habituales fuera del trabajo



Reportó afectación en los niveles de energía



Reportó afectación en la habilidad de hacer ejercicio

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207. **2.** Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

NOVARTIS

I-WISh: objetivos del tratamiento para los pacientes[1]

- Los objetivos del tratamiento para el paciente y la toma de decisiones compartida deben tenerse en cuenta al elegir el tratamiento adecuado[2].
- Los **4 síntomas principales** de los pacientes que **más les gustaría solucionar** son[3]:

Fatiga | **Ansiedad por los recuentos de plaquetas inestables** | **Hematomas de origen desconocido** | **Petequias**

- Para los pacientes, los principales **objetivos del tratamiento** son[1]:

64 % **Mantener recuentos de plaquetas saludables**

44 % **Prevenir episodios que empeoran la PTI**

41 % **Aumentar los niveles de energía**

38 % **Mejorar la calidad de vida**

38 % **Reducir hemorragias/ hematomas espontáneos**

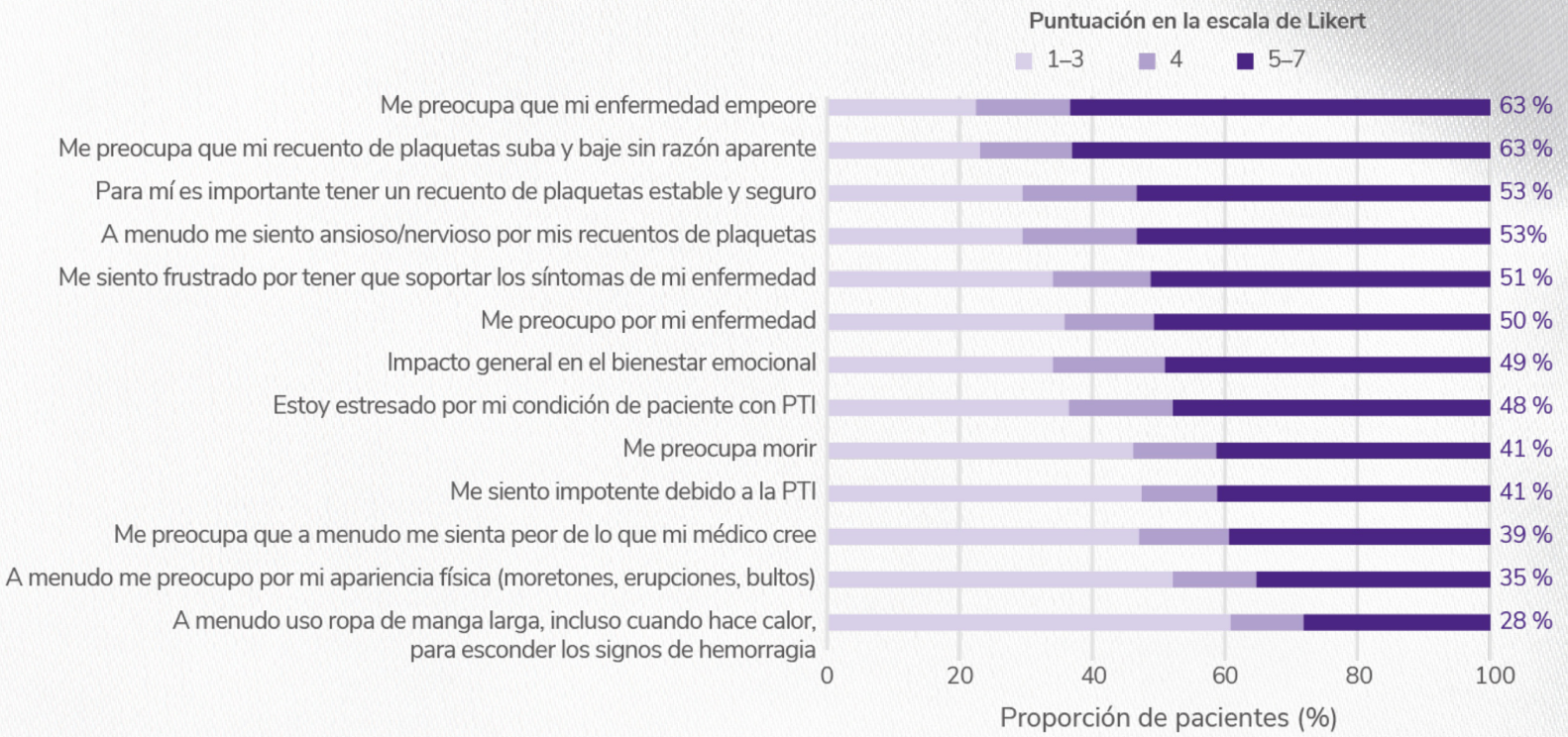
PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207. **2.** Neunert C, *et al.* Blood Adv. 2019;3(23):3829-3866. **3.** Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

NOVARTIS

I-WISh: preocupaciones de los pacientes sobre el impacto emocional de la PTI

Factores que generan un impacto emocional en la PTI según la percepción de los pacientes[1]



n = 1.507 para todas las preguntas. Hubo respuestas no indicadas para dos preguntas: "Es importante para mí que tener un recuento de plaquetas estable y seguro" (n = 2) y "Me preocupa que mi recuento de plaquetas suba y baje sin razón aparente" (n = 1). Nota: los valores de % se refieren a la proporción de pacientes con una puntuación de 5-7 en una escala Likert de 7 puntos, que indica el mayor impacto psicológico/emocional.
Extraída de Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021[1].

PTI: trombocitopenia inmune primaria.

1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207.

NOVARTIS

I-WISh: síntomas con mayor impacto en la calidad de vida y objetivos del tratamiento para los médicos[1,2]

- **Síntomas** que los médicos consideran que tienen un **impacto más negativo en la calidad de vida**[1]**:**

81 %
Hematuria, melena o hemorragia rectal

79 %
Hemorragia profusa durante cirugía

78 %
Menorragia

- **Los médicos informaron sobre la fatiga** de sus pacientes con **menos frecuencia** (31 %, en general; 30 %, en el diagnóstico) **que los pacientes comunicaron sufrirla** (58 %, en el diagnóstico; 50 %, en el momento de la encuesta)[1].
- Principales **objetivos del tratamiento** para los médicos[2]:

72 %
Reducir hemorragias espontáneas

64 %
Mejorar la calidad de vida

51 %
Recuentos de plaquetas saludables

35 %
Mejoría de los síntomas

26 %
Ralentizar/retrasar la progresión de la enfermedad

1. Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):199-207. **2.** Cooper N, *et al.* Am J Hematol. 2021;96(2):188-198.

NOVARTIS

PTI y COVID-19

Como con cualquier infección, las plaquetas podrían teóricamente caer si un paciente con PTI se infecta con SARS-CoV-2[1].

Los datos disponibles no parecen indicar que el riesgo de infección de pacientes con PTI sea superior al de la población general en cuanto a incidencia o gravedad[1].

En pacientes estables no se aconsejan cambios terapéuticos y se recomienda disminuir la frecuencia del recuento de plaquetas[1].

Se puede llevar a cabo la revisión de la mayoría de los pacientes con PTI por teléfono, aunque algunos casos (ancianos, agentes antiagregantes, antecedentes de hemorragias graves u otros factores de riesgo) y aquellos cuya condición es inestable pueden necesitar una monitorización más estricta[1].

Se debe incidir en el distanciamiento social y en las medidas de higiene[1].

Hay que aconsejar a los pacientes que presenten fiebre y tos que no acudan a sus citas y que contacten con su médico de atención primaria. Sin embargo, si presentan disnea deben ser dirigidos a la sala de urgencias hospitalaria[1].

Aunque los AR-TPO pueden incrementar el riesgo trombótico, en estadios en los que ya existen infiltrados pulmonares, si el paciente se encuentra con esta medicación y esto posibilita que se administre anticoagulación profiláctica, no se recomienda la retirada. En estos casos, el ácido tranexámico se debe evitar[1].

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **COVID-19:** enfermedad por coronavirus de 2019 (del inglés *coronavirus disease* 2019); **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **SARS-CoV-2:** de las siglas en inglés de síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) y coronavirus 2 (CoV-2).

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

PTI y COVID-19

- Como cualquier infección, (i) SARS-CoV-2 podría preceder un diagnóstico de PTI, (ii) si un paciente con PTI se infecta con SARS-CoV-2 esto puede favorecer descensos en los recuentos plaquetarios[1].
- En situación de emergencia sanitaria, en pacientes con PTI de nuevo diagnóstico se debe valorar inicio de prednisona a 0,5 mg/kg/día, y los esteroides deben retirarse en un máximo de 8 semanas. Si el riesgo del paciente por comorbilidades es elevado, pueden usarse agentes no inmunosupresores[1].
- Se recomienda evitar el rituximab porque puede disminuir la formación de anticuerpos *de novo*[1].
- No hay datos que sugieran que pacientes que han sido sometidos a esplenectomía sean más vulnerables al COVID-19[1].
- Si un paciente con PTI desarrolla una enfermedad grave por COVID-19, se debe garantizar que recibe anticoagulación profiláctica y mantener las cifras de plaquetas superiores a $30 \times 10^9/L$[1].

AR-TPO: agonistas del receptor de la trombopoyetina; **COVID-19:** enfermedad por coronavirus de 2019 (del inglés *coronavirus disease* 2019); **IVIG:** inmunoglobulinas intravenosas; **PTI:** trombocitopenia inmune primaria; **SARS-CoV-2:** de las siglas en inglés de síndrome respiratorio agudo y grave (SARS) y coronavirus 2 (CoV-2).

1. Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI. Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. 2020. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH).

NOVARTIS

Fichas técnicas REVOLADE®

- Para acceder a la ficha técnica del producto, haga doble clic sobre la imagen:

Acceder a ficha técnica de comprimidos de REVOLADE®

Acceder a ficha técnica polvo para suspensión oral de REVOLADE®

¡GRACIAS!

ES2307271427

NOVARTIS