



## REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA MAYO-JUNIO

Safety and efficacy of rilzabrutinib vs placebo in adults with immune thrombocytopenia: the phase 3 LUNA3 study. *Kuter DJ, Ghanima W, Cooper N, et al. (LUNA3 Trial).*

*Blood 2025;145 (24): 2914–2926.*

Lo más reseñable de estos meses ha sido la publicación de los resultados del ensayo clínico LUNA 3, que evalúa la eficacia y seguridad de rilzabrutinib, un inhibidor reversible de la tirosina quinasa de Bruton, como tratamiento para la trombocitopenia inmune (PTI) persistente o crónica previamente tratada.

Los datos presentados provienen de un estudio multicéntrico, doble ciego, aleatorizado que evaluó rilzabrutinib frente a placebo, durante 24 semanas.

Se incluyeron 202 pacientes adultos, y se aleatorizaron 2:1 para recibir rilzabrutinib 133 de ellos y el resto, 69 pacientes, placebo. La dosis de rilzabrutinib utilizada fue 400 mg, dos veces al día. El 63% de los pacientes incluidos fueron mujeres, con una mediana de duración de la PTI de 7,7 años y un 28% esplenectomizados.

El ensayo evaluaba la respuesta a las 12 semanas, considerando respuesta si se alcanzaba una cifra de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$  o entre 30 y  $50 \times 10^9/L$  y el doble de la cifra de plaquetas basal. Los respondedores podían continuar el tratamiento doble ciego hasta la semana 24; los no respondedores podían interrumpir su participación en el estudio o pasar al período abierto de 28 semanas, recibiendo rilzabrutinib 400 mg dos veces al día.

La respuesta a las 12 semanas se alcanzó en 85 pacientes en el grupo que recibían rilzabrutinib, que constituía un 64% del total, y en 22 pacientes, un 32% en el grupo que recibía placebo.

El objetivo principal, iba más allá de ver esa primera respuesta a las 12 semanas, y fue estimar el número de pacientes que alcanzaba una respuesta plaquetaria duradera, definida como recuentos plaquetarios  $\geq 50 \times 10^9/L$  en dos tercios o más de al menos 8 de las mediciones plaquetarias semanales programadas durante las últimas 12 semanas, en ausencia de terapia de rescate. Ésta se alcanzó en 31 pacientes (23%) del grupo de rilzabrutinib frente a 0 pacientes del grupo placebo ( $P < 0,0001$ ).

Todos los criterios secundarios de eficacia fueron significativamente superiores con rilzabrutinib ( $P < 0,05$ ). La mediana del tiempo hasta la primera respuesta plaquetaria fue de 15 días. Rilzabrutinib redujo significativamente el uso de terapia de rescate en un

52% (P = 0,0007) y mejoró las puntuaciones de sangrado en la semana 25 (P=0,0006). La mejoría de la astenia se mantuvo desde la semana 13 (P = 0,01) hasta la semana 25 (P= 0,0003). En cuanto a los eventos adversos los más comunes fueron diarrea (23%), náuseas (17%), cefalea (8%), siendo leves, excepto un paciente que presentaba múltiples factores de riesgo, y que sufrió embolismo periférico en la pierna izquierda, y otro que falleció por neumonía no relacionada con el fármaco a estudio.

En resumen, en pacientes con PTI que habían fracasado a múltiples terapias previas, rilzabrutinib mostró una respuesta plaquetaria rápida y duradera (hasta en un 23%), redujo el sangrado y la necesidad de medicación de rescate, mejoró la astenia y presentó un perfil de seguridad favorable.

*Clinical factors associated with response to rilzabrutinib, a Bruton Tyrosine Kinase (BTK) inhibitor, in patients with immune thrombocytopenia (ITP) treated in the phase 3 luna3 study*

*David Kuter, Nichola Cooper, Yoshitaka Miyakawa, Sylvain Audia, Marie Luise Hütter-Krönke, Meredith Foster, Ahmed Daak, Maria Belen Rodriguez, Matias Cordoba, Waleed Ghanima.*

*PS2240 European Hematology Association 2025 Congress, June 12–15, 2025; Milan, Italy*

Posteriormente en el Congreso de EHA, celebrado en Milán del 12 al 15 de junio, se presentó una comunicación para identificar las variables clínicas basales del paciente que podrían estar asociadas a la respuesta plaquetaria en pacientes tratados con rilzabrutinib en el estudio LUNA3.

En el análisis univariante, se asociaron con la respuesta global: sexo femenino (P = 0,009), recuento plaquetario basal  $\geq 15 \times 10^9/L$  (P < 0,0001) y ausencia de tratamiento previo con agonistas del receptor de la trombopoyetina (AR-TPO) (P = 0,03) o rituximab (P = 0,01). Con la respuesta sostenida se asociaron: recuento plaquetario basal  $\geq 15 \times 10^9/L$  (P = 0,005) y ausencia de tratamiento previo AR-TPO (P = 0,04) o esplenectomía (P = 0,02). No se observó asociación entre la respuesta y el uso concomitante de corticoides o AR-TPO.

En los análisis multivariantes, el sexo femenino se asoció con la respuesta global (P = 0,008); el recuento plaquetario basal  $\geq 15 \times 10^9/L$  mantuvo su asociación con la respuesta global (P = 0,0001) y la sostenida (P = 0,03).

En conclusión, los recuentos plaquetarios basales más altos y una menor exposición a terapias previas se asocian con mayores tasas de respuesta, lo que sugiere un beneficio clínico potencial de iniciar rilzabrutinib en líneas de tratamiento más tempranas. En los modelos multivariantes, los recuentos plaquetarios basales más altos surgieron como un factor clínico independiente asociado tanto a la respuesta global como a la sostenida a rilzabrutinib.

*Effectiveness and safety of avatrombopag for the treatment of adults with newly diagnosed, persistent, or chronic immune thrombocytopenia: interim results from the phase 4 ADOPT study.*

*Waleed Ghanima, María Teresa Álvarez Román, María Luisa Lozano, Wolfgang Miesbach, Hafiz Qureshi, Vickie McDonald, Jessica Zhang, Viridiana Cano Garcia, Nina Skuban, María Eva Mingot-Castellano*

*PS2231 European Hematology Association 2025 Congress, June 12–15, 2025; Milan, Italy*

También en el Congreso de EHA se han presentado los datos del estudio ADOPT un estudio fase 4, observacional, multicéntrico que evalúa en práctica clínica real, la eficacia y seguridad de avatrombopag. Presentaron el análisis *interim* que compara resultados según la fase de la enfermedad: PTI de reciente diagnóstico (< 3 meses), persistente (3– < 12 meses) y crónica (> 12 meses).

Se incluyeron 200 adultos de 60 centros en 9 países europeos (19 con PTI de reciente diagnóstico, 19 con PTI persistente, 162 con PTI crónica). Se recogieron datos retrospectivos de 12 meses previos a iniciar avatrombopag y 12 meses tras iniciarlo.

La dosis semanal media de avatrombopag entre 119,9 mg en pacientes con PTI crónica y 195,6 mg en PTI de reciente diagnóstico; mediana de duración acumulada ~52 semanas.

El número de semanas con cifra de plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/L$  fue de 49.7 en PTI persistente a 52.1 en PTI de nuevo diagnóstico. El uso de medicación concomitante y tratamiento de rescate fue 26,3% y 5,3% respectivamente en el grupo de PTI de nuevo diagnóstico, 42,1% y 21,1% en el de PTI persistente y 35,8 y 9,9% en los de PTI crónica. Los eventos adversos fueron comparables en todas las fases de la enfermedad y solo diez de ellos fueron graves, incluyendo una aterotrombosis, una trombosis cerebral, una trombosis venosa profunda y un embolismo pulmonar. Tres pacientes fallecieron, ninguno de ellos relacionado con el fármaco a estudio.

En conclusión, este estudio de vida real muestra que avatrombopag es efectivo en todas las fases de la enfermedad con un perfil de seguridad semejante en todas ellas.