


Para sus pacientes con Anemia Aplásica Severa (AAS)
sin tratamiento previo...

Descubra el beneficio de agregar REVOLADE® a la terapia inmunosupresora estándar (TIS)^{1,2}

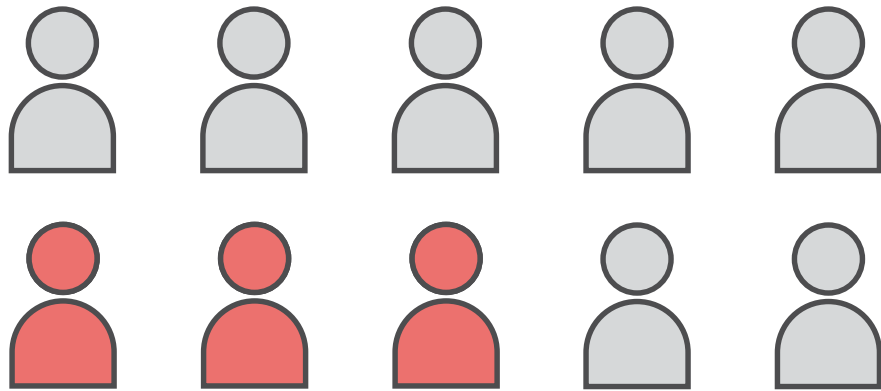


REVOLADE® está indicado en pacientes adultos con anemia aplásica severa adquirida que han sido refractarios a un tratamiento inmunosupresor previo o muy pretratados y que no son candidatos a un trasplante de progenitores hematopoyéticos.

REVOLADE®
(eltrombopag olamina)
Terapia oral una vez al día

Es probable que la terapia inmunosupresora estándar sola ya no sea la estrategia óptima para los pacientes con AAS^{3,4}

El análisis de cohortes históricas muestra que la terapia inmunosupresora (TIS) estándar* con frecuencia no produce una respuesta suficiente y sostenida³⁻⁶

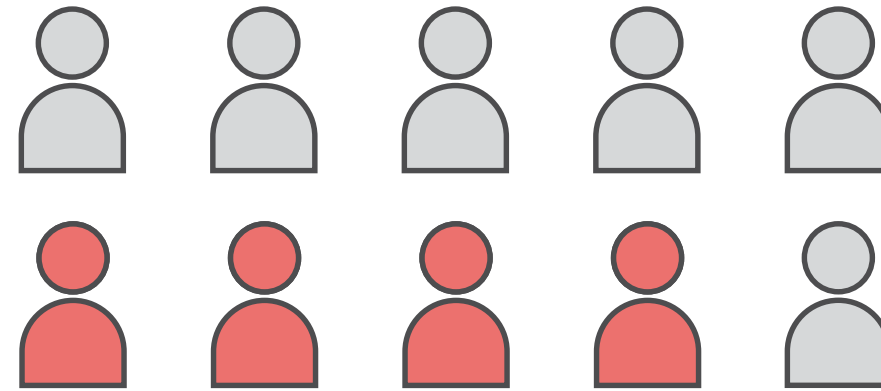


~30%

de los pacientes con AAS **no responden** a la TIS estándar sola³

La eficacia del tratamiento inmunosupresor estándar probablemente esté limitada por el déficit de células madre y progenitores hematopoyéticos, ya que éstos se encuentran sumamente disminuidos en los pacientes con AAS^{2,7}

La TIS estándar* habitualmente no alcanza para mantener la respuesta en los pacientes con AAS⁴



~40%

de los pacientes con respuesta **finalmente presentan recurrencia de la enfermedad**,⁴ lo que provoca la reaparición de síntomas como:

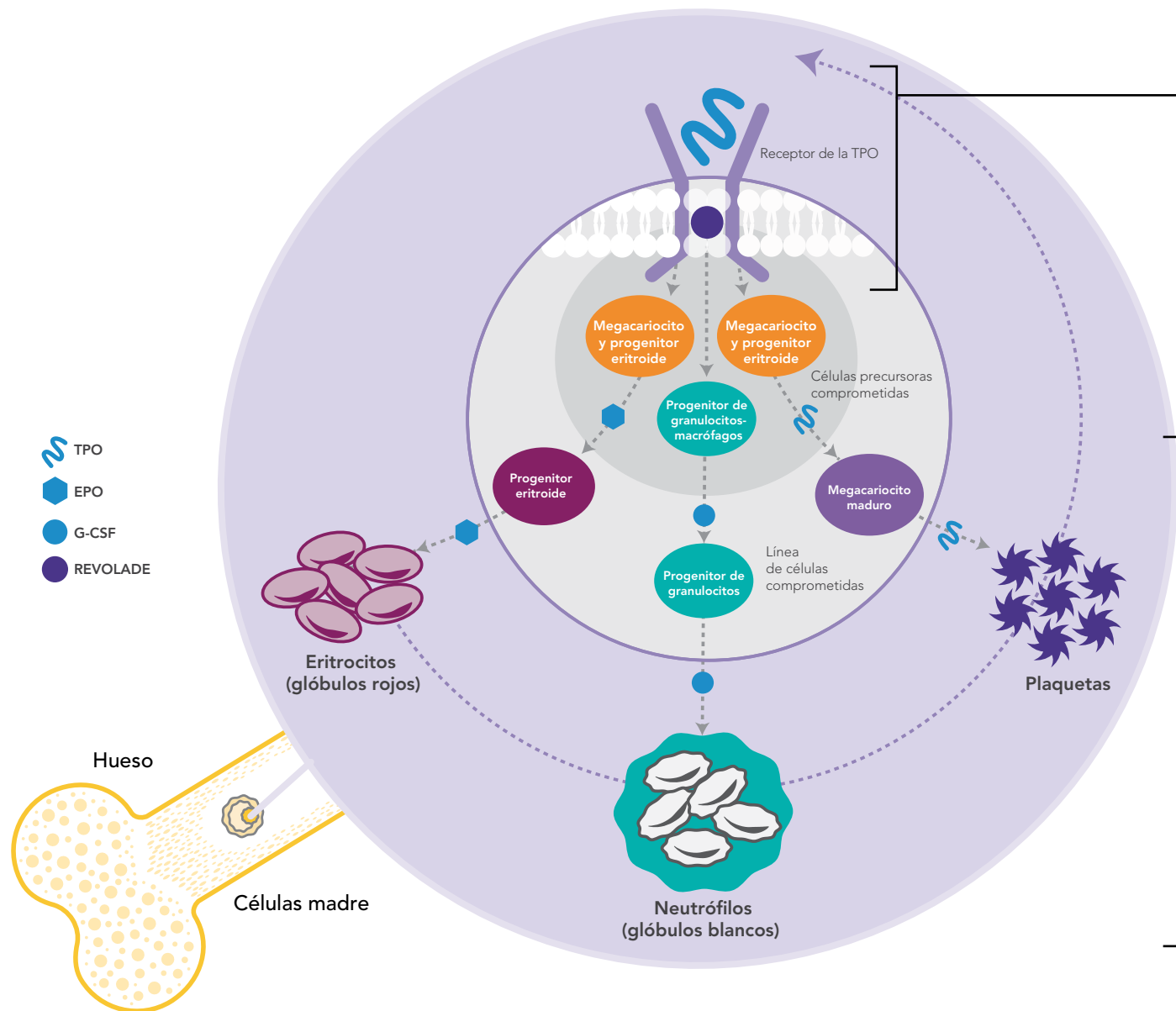
- ← Fatiga⁸
- ← Infecciones⁸
- ← Sangrados⁸

¿Qué se puede hacer para mejorar los resultados en pacientes con AAS sin tratamiento previo?

*TIS estándar=globulina equina antitimocítica y ciclosporina.

REVOLADE® actúa en el origen de la enfermedad

La importancia de obtener respuestas trilineales en AAS



REVOLADE®: Demostró que, en combinación con la TIS, supera los resultados históricos en el tratamiento de primera línea de la AAS^{1,9}

- ← En la AAS, los altos niveles de interferón gamma inhiben la señalización de la TPO, que es esencial para el mantenimiento y la diferenciación de las células madre hematopoyéticas y las células progenitoras multipotenciales²
- ← REVOLADE® se une exclusivamente al dominio transmembrana del receptor de la TPO logrando evitar esta inhibición^{1,9}

☒ **Al no competir con la TPO endógena, REVOLADE® promueve la supervivencia y diferenciación de las células madre, y por ende, la producción de neutrófilos, eritrocitos y plaquetas⁹**

REVOLADE®: Demostró que restaura la celularidad de la médula ósea y genera respuestas trilineales^{1,9}

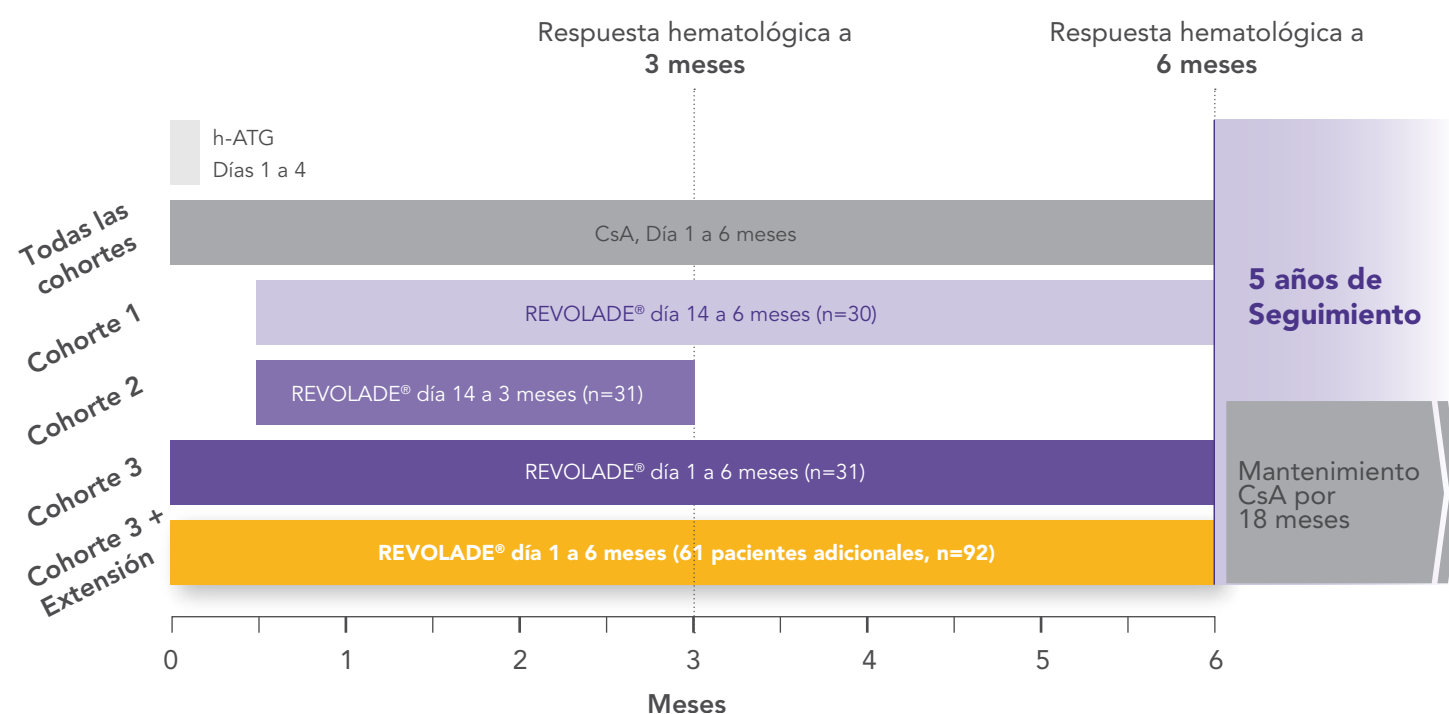
- ← Se ha demostrado que REVOLADE® puede generar respuesta en las tres líneas celulares, aumentando la proliferación y diferenciación de las células madre en neutrófilos, eritrocitos y plaquetas, sin ser un fármaco inmunosupresor^{1,3,9}

EPO, eritropoyetina; G-CSF, factor estimulante de las colonias de granulocitos; TPO, trombopoyetina.

REVOLADE® en combinación con la TIS ha demostrado ser efectivo en los pacientes con AAS sin tratamiento previo¹

En el estudio NCT01623167 del NIH, se investigaron 3 regímenes diferentes de eltrombopag en combinación con la terapia inmunosupresora estandar¹¹

← **Objetivo:** determinar si la eficacia de la TIS estándar mejoraría al agregar REVOLADE® en los pacientes con AAS no tratados previamente²



Diseño del estudio

- ← Ensayo de cohortes secuenciales, abierto, de grupo único, en pacientes de 2 años de edad o más (N=153)¹
- ← Criterio de valoración primario: respuesta hematológica completa a los 6 meses, definida por cumplir los siguientes 3 criterios: recuento absoluto de neutrófilos >1000/μl, nivel de hemoglobina >10 g/dl y recuento de plaquetas >100.000/μl^{1,2}
- ← REVOLADE® se inició en dosis de 150 mg en combinación con h-ATG. Todos los pacientes recibieron 40 mg/Kg/d de h-ATG en los días 1 a 4 y una dosis diaria de ciclosporina (6 mg/Kg/d para pacientes de 12 años en adelante o de 12 mg/Kg/d para pacientes de 2 a 11 años) por 6 meses. A 15 pacientes de la cohorte 2 tratada con Revolade® y a todos los pacientes de la cohorte 3 tratada con REVOLADE® que presentaron respuesta hematológica en el mes 6 se les administraron dosis de mantenimiento de 2 mg/Kg/d de ciclosporina durante 18 meses más.
- ← Las 3 cohortes difirieron en el régimen de REVOLADE® (día de inicio y duración del tratamiento) y en el inicio de ciclosporina en baja dosis (dosis de mantenimiento) en los pacientes que alcanzaron una respuesta hematológica a los 6 meses¹

Algunos pacientes en la Cohorte 2 y todos los pacientes de la Cohorte 3 y la Cohorte 3 + Extensión recibieron CsA en dosis baja durante 18 meses adicionales¹

CsA, ciclosporina A; h-ATG, globulina equina antitrombocítica; NIH, Institutos Nacional de la Salud (National Institutes of Health).

*El valor de P es para probar la hipótesis nula de que la tasa de respuesta completa a los 6 meses sería del 30% o mayor.²

REVOLADE® mejoró la respuesta completa en todas las cohortes, más efectivamente cuando se inició el día 1 y se continuó durante 6 meses (Cohorte 3)²

Cohorte	Régimen de REVOLADE®	Cantidad de pacientes	Respuesta completa a los 6 meses	Valor de P*
1	Día 14 a 6 meses	30	33%	0.01
2	Día 14 a 3 meses	31	26%	0.06
3	Día 1 a 6 meses	31	58%	<0.001

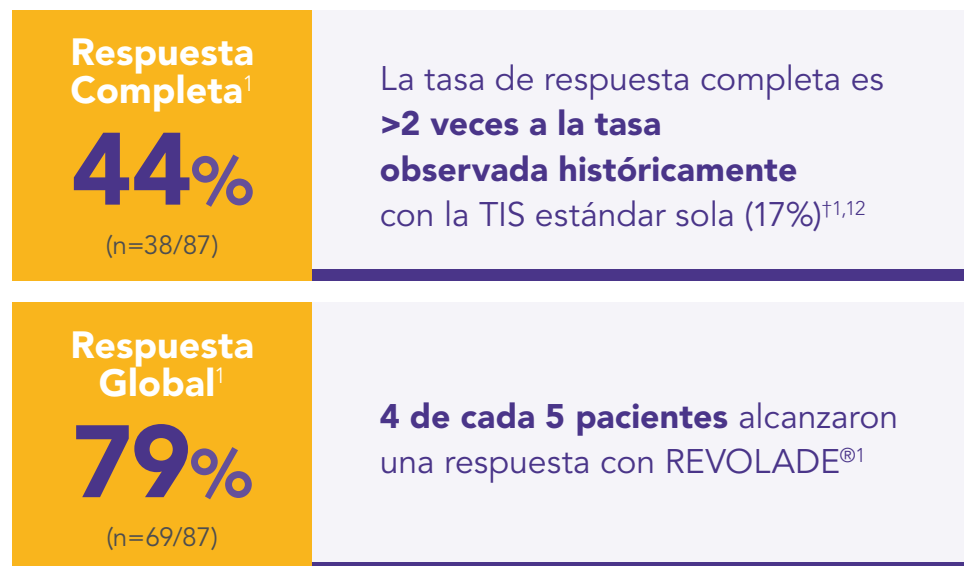
← En base a los resultados de la Cohorte 3, se reclutaron 61 pacientes adicionales para una fase de extensión (Denominada Cohorte 3+, con igual esquema terapéutico de REVOLADE® que la Cohorte 3)¹

La mediana de edad fue de 28 años (rango 5 a 82 años), 45,7% de los pacientes eran varones y la mayoría de los pacientes eran de raza blanca (62,0%)¹

La indicación aprobada de REVOLADE® en los pacientes sin tratamiento previo se basa en el esquema de la Cohorte 3 y de la Cohorte 3+ Extensión¹

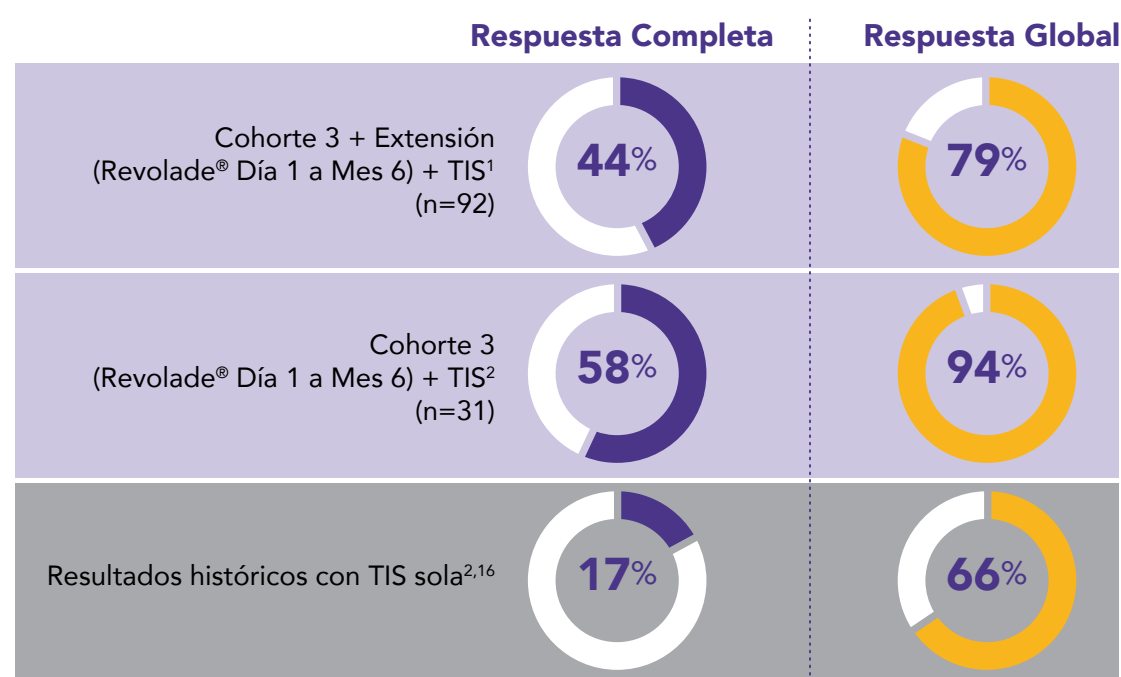
REVOLADE® en combinación con la TIS estándar mejoró las tasas de respuesta de los pacientes con AAS sin tratamiento previo¹

REVOLADE® se inició el día 1 y se continuó por 6 meses. La valoración de las respuestas fueron realizadas a los 6 meses del inicio de tratamiento.¹



¹La cohorte histórica consistió en pacientes que recibieron h-ATG/CsA mientras formaban parte de los grupos de control aleatorizados de los 2 ensayos clínicos más recientes de los NIH.

Respuesta de la combinación de REVOLADE® con la TIS vs los resultados históricos con TIS sola



REVOLADE® en combinación con la TIS estándar mejoró los resultados a largo plazo de los pacientes con AAS sin tratamiento previo^{1,13}

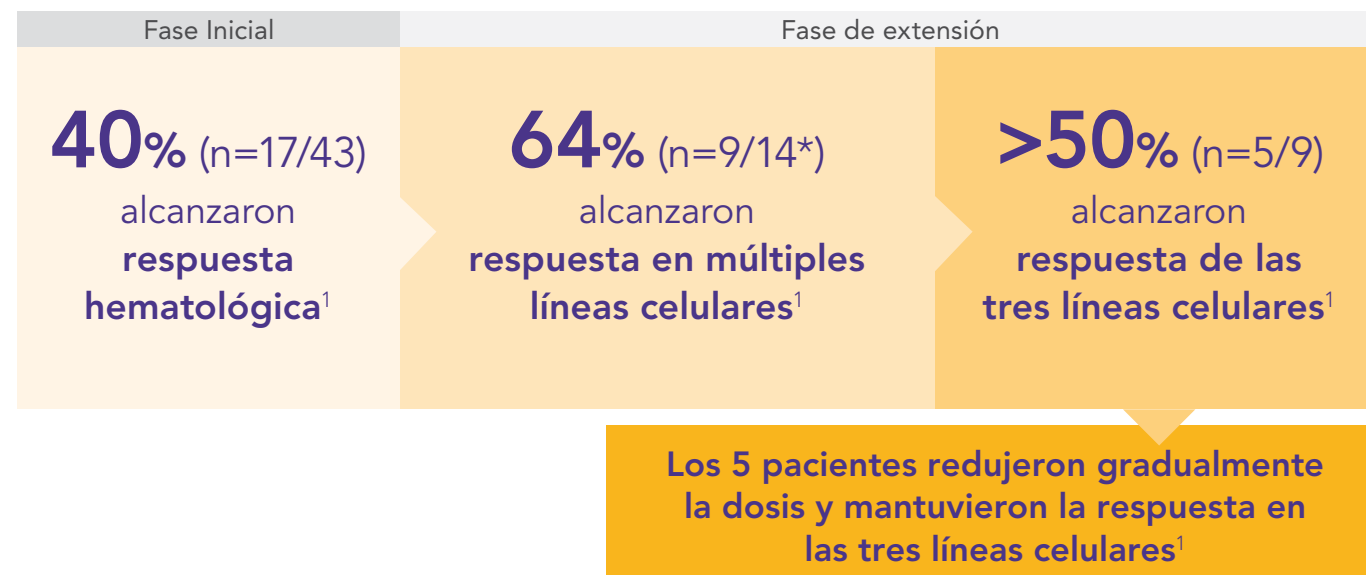
Resultados a largo plazo obtenidos en la Cohorte 3 + Extensión



En los pacientes con AAS recaída/refractaria, REVOLADE® proporcionó respuesta en múltiples líneas celulares¹

En el estudio NCT00922883 en pacientes con respuesta insuficiente al tratamiento inmunosupresor previo (mediana de 2 TIS previos), REVOLADE® como monoterapia demostró que puede generar respuesta de múltiples líneas celulares en la mayoría de los pacientes que alcanzaron respuesta^{1,14}

← **Objetivo:** evaluar la seguridad y eficacia de REVOLADE® en pacientes con AAS que presentaron respuesta insuficiente o recaídos a la TIS (N=43)



*Tres de los 17 pacientes elegibles no alcanzaron la fase de extensión.¹

Diseño del estudio¹:

- ← Estudio patrocinado por el investigador, prospectivo, abierto, no aleatorizado, de grupo único, de modificación de la dosis realizado por los NIH
- ← Criterio de valoración primario: respuesta hematológica, definida por cumplir 1 o más de los siguientes criterios:
 - Aumento del recuento de plaquetas 20.000/ μ l por encima del valor basal o recuento de plaquetas estables sin necesidad de transfusiones durante un mínimo de 8 semanas
 - Aumento del nivel de Hb >1,5 g/dl en los pacientes con nivel de Hb <9 g/dl previo al tratamiento o reducción de \geq 4 unidades en las transfusiones de glóbulos rojos durante 8 semanas consecutivas
 - Aumento del RAN del 100% o >500/ μ l
- ← Los pacientes que respondieron en la fase inicial fueron elegibles para continuar el tratamiento en una fase de extensión
- ← Criterios de inclusión: los pacientes tenían una mediana de edad de 45 años y respuesta insuficiente a al menos 1 esquema previo de TIS; o presentaban recaída/refractariedad y habían respondido a al menos 1 ciclo previo de TIS, pero fueron refractarios al esquema más reciente de TIS

RAN, recuento absoluto de neutrófilos; Hb, hemoglobina.

REVOLADE® puede ayudar a los pacientes con AAS a mantenerse libres de transfusiones¹

Aquellos pacientes que respondieron a REVOLADE® se mantuvieron libres de transfusiones durante ~9 meses¹

Mediana del período sin necesidad de transfusiones¹



Los pacientes que se mantienen libres de transfusiones se benefician debido a¹⁵:

- ← disminución del riesgo de infecciones
- ← disminución de la cantidad de tratamientos que reciben
- ← mejora de la calidad de vida
- ← disminución del riesgo de aloinmunización

AAS, anemia aplásica severa

REVOLADE®
(eltrombopag olamina)
Terapia oral una vez al día

REVOLADE® tiene un perfil de seguridad favorable en AAS¹

REVOLADE® fue generalmente bien tolerado en AAS recaída/refractaria³

Reacciones adversas medicamentosas en pacientes con AAS recaída/refractaria

Reacciones adversas medicamentosas con frecuencia ≥10%	REVOLADE® (N=43)
Cefaleas	26%
Dolor orofaríngeo	19%
Tos	15%
Náuseas	31%
Diarrea	19%
Dolor abdominal	17%
Aumento de las transaminasas	24%
Artralgias	15%
Dolor en extremidad	14%
Fatiga	32%
Mareos	12%
Pirexia	14%

- ← A pesar de haber utilizado dosis más altas en AAS que en PTI, no se observaron toxicidades limitantes de dosis con excepción de transaminitis reversible; similar a lo reportado en los estudios más grandes de seguridad y eficacia en PTI.³
- ← En ocho (19%) pacientes se informó una nueva anomalía citogenética mientras recibían el tratamiento, incluidos 5 pacientes que tuvieron cambios en el cromosoma 7¹

PRI, trombocitopenia inmune primaria.

El perfil de seguridad de REVOLADE® en los pacientes sin tratamiento previo fue congruente con el observado en los pacientes con AAS refractaria¹

- ← La única reacción adversa asociada a REVOLADE® que se notificó en los pacientes con AAS sin tratamiento previo y que no se había notificado ya en la población de pacientes con AAS refractaria es el cambio de la coloración de la piel, incluida la hiperpigmentación cutánea (5,4%).
- ← También se detectó con mayor frecuencia el aumento bilirrubina en sangre (17,4%).
- ← El perfil de seguridad de los pacientes pediátricos fue congruente con el perfil de seguridad observado en la población general¹
- ← En 15 (10%) pacientes se informó una anomalía citogenética, incluidos 7 pacientes que tuvieron pérdida del cromosoma 7 y 1 paciente en quien se observaron signos de displasia en la médula ósea¹

Dosificación y administración¹

Régimen de dosificación

REVOLADE® se debe iniciar concomitantemente con la terapia inmunosupresora estándar

- ← Consulte la información completa de prescripción para ver información sobre la dosificación y el monitoreo

Adultos

Iniciar Revolade® en dosis de 50mg, una vez al día. Es necesario ajustar la dosis mediante incrementos de 50mg cada 2 semanas según sea necesario, habitualmente hasta 150mg, hasta conseguir la respuesta hematológica

En los pacientes con ascendencia asiática*: 25 mg una vez al día

Ajuste de REVOLADE® en AAS

Recuento de plaquetas	Ajustes de dosis o respuesta
<50.000/ μ l después de al menos 2 semanas de tratamiento	Incrementos de dosis de 50 mg al día hasta un máximo de 150 mg/día. En pacientes que toman 25 mg una vez al día, primero se ha de aumentar la dosis a 50 mg al día antes de aumentar la dosis con incrementos de 50 mg.
\geq 50.000/ μ l a \leq 150.000/ μ l	Utilizar la dosis más baja de eltrombopag que mantenga los recuentos plaquetarios.
>150.000/ μ l a \leq 250.000/ μ l	Disminuir la dosis diaria 50 mg. Esperar 2 semanas para evaluar el efecto de éste y cualquier otro ajuste de dosis.
>250.000/ μ l	Suspender el tratamiento con eltrombopag; durante al menos una semana. Cuando el recuento de plaquetas sea de \leq 100.000/ μ l, reiniciar el tratamiento con la dosis diaria reducida en 50 mg.

Administración

REVOLADE® debe administrarse al menos 2 horas antes y 4 horas después de ingerir los siguientes productos:



*Chinos, japoneses, taiwaneses, coreanos o tailandeses.

Interrupción

- ← Revolade debe suspenderse si no ocurrió respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento con REVOLADE®
- ← Revolade debe suspenderse si se observan anomalías citogenéticas nuevas
- ← Las respuestas excesivas del recuento de plaquetas o las alteraciones importantes en los análisis hepáticos también requieren la interrupción de REVOLADE®

Para los pacientes que alcanzan una respuesta tri-linaje:

Para los pacientes que alcanzan una respuesta tri-linaje:

- ← Recuento de plaquetas: >50.000/ μ l
- ← La hemoglobina es >10 g/dl en ausencia de transfusiones de glóbulos rojos (GR)
- ← El RAN permanece $>1 \times 10^9/l$ durante más de 8 semanas

Reducir la dosis hasta en un 50%

- ← No se produjo respuesta hematológica después de 16 semanas de tratamiento
- ← Se observan anomalías citogenéticas nuevas
- ← Las respuestas excesivas del recuento de plaquetas o las alteraciones importantes en los análisis hepáticos también requieren la interrupción del fármaco

Interrumpir y monitorear el hemograma

Si los recuentos permanecen estables después de 8 semanas con una dosis reducida:

Suspender Revolade® y monitorear los recuentos sanguíneos

Una vez suspendido si:

- ← El recuento de plaquetas disminuye a <30.000/ μ l
- ← Hemoglobina: <9 g/dl o
- ← RAN: $<0,5 \times 10^9/l$

Reiniciar con la dosis previa

REVOLADE®
(eltrombopag olamina)
Terapia oral una vez al día

Referencias

1. Ultimo prospecto aprobado por MSP
2. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(16):1540-1550 doi:10.1056/NEJMoa1613878.
3. Desmond R, Townsley DM, Dumitriu B, et al. Eltrombopag restores trilineage hematopoiesis in refractory severe aplastic anemia that can be sustained on discontinuation of drug. *Blood.* 2014;123(12):1818-1825.
4. Scheinberg P. Current management of severe acquired aplastic anemia. *Einstein (Sao Paulo).* 2011;9(2):229-235.
5. Rosenfeld S, Follman D, Nunez O, Young NS. Antithymocyte globulin and cyclosporine for severe aplastic anemia: association between hematologic response and long-term outcome. *JAMA.* 2003;289(9):1130-1135.
6. Young NS, Calado RT, Scheinberg P. Current concepts in the pathophysiology and treatment of aplastic anemia. *Blood.* 2006;108(8):2509-2519.
7. Maciejewski JP, Selleri C, Sato T, Anderson S, Young NS. A severe and consistent deficit in marrow and circulating primitive hematopoietic cells (long-term culture-initiating cells) in acquired aplastic anemia. *Blood.* 1996;88(6):1983-1991.
8. National Heart, Lung, and Blood Institute. Aplastic anemia. NHLBI website. <http://www.nhlbi.nih.gov/health-topics/aplastic-anemia>. Accessed April 2, 2019.
9. Lum SH, Grainger JD. Eltrombopag for the treatment of aplastic anemia: current perspectives. *Drug Des Devel Ther.* 2016;10:2833-2843.
10. Camitta BM, Thomas ED, Nathan DG, et al. Severe aplastic anemia: a prospective study of the effect of early marrow transplantation on acute mortality. *Blood.* 1976;48(1):63-70.
11. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2000. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01623167?cond=Severe+aplastic+anemia&cntry=US&rank=2>. Accessed April 3, 2019.
12. Townsley DM, Scheinberg P, Winkler T, et al. Eltrombopag added to standard immunosuppression for aplastic anemia. *N Engl J Med.* 2017;376(suppl):1540-1550, S1-S39, P1-P182. doi:10.1056/NEJMoa1613878.
13. Scheinberg P. Activity of eltrombopag in severe aplastic anemia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2018;2018(1):450-456.
14. ClinicalTrials.gov. Bethesda, MD: US National Library of Medicine, National Institutes of Health; 2000. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00922883?term=NCT00922883&rank=1>. Accessed April 3, 2019.
15. Hochsmann B, Moicean A, Risitano A, Ljungman P, Schrezenmeier H. Supportive care in severe and very severe aplastic anemia. *Bone Marrow Transplant.* 2013;48(2):168-173.
16. Scheinberg P, et al. *N Engl J Med.* 2011;365:430-8.

Descubra los beneficios de REVOLADE® para sus pacientes con AAS

Para pacientes sin tratamiento previo:

Cuando se inicia el día 1, REVOLADE® en combinación con TIS producen una **tasa de respuesta hematológica completa del 44%**; lo que representa una mejora de > 2 veces a la respuesta completa observada en las cohortes históricas (17%)^{1,12}

Las respuestas duraron más allá de la interrupción del tratamiento, con una **duración media de 24,3 meses y sobrevida global del 97% a los 2 años**^{1,13}

Para pacientes recaídos/refractarios:

REVOLADE®, utilizado en monoterapia, logró un **40% de respuesta hematológica**, siendo en su mayoría de **múltiples líneas celulares**¹

Tanto en pacientes sin tratamiento previo como en pacientes recaídos/refractarios

REVOLADE® tiene un perfil de seguridad favorable¹

REVOLADE® es el único
AR-TPO comercialmente
disponible para su uso en AAS

AR-TPO, agonista de los receptores de la trombopoyetina.

Material para uso exclusivo del profesional médico. Prohibida su exhibición y/o entrega a pacientes, consumidores y/o público en general.

 NOVARTIS

 SCIENZA
URUGUAY

Scienza Uruguay (Murry SA). Av. Luis Alberto de Herrera 1248-
WTC Torre 2 Piso 19. Of 1906. Montevideo - Uruguay. Líneas
Rotativas (+ 598 2) 1988 9000 - ventas@scienza.com.uy -
www.scienza.com.uy



Para acceder a la
información del
producto escanee el
código QR o solicítelo
al 1988 9000

REVOLADE®
(eltrombopag olamina)
Terapia oral una vez al día