

## INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Doptelet<sup>®</sup> (avatrombopag) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos

IPT, 13/2021. V1

Fecha de publicación: 14 de abril de 2021<sup>†</sup>

La trombocitopenia es una reducción en el número de trombocitos o plaquetas circulantes en la sangre que juegan un papel crítico en la hemostasia. La trombopoyetina (TPO), que se sintetiza principalmente en el hígado, es la hormona que estimula la proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea dando lugar a la formación de plaquetas. Las cifras normales de plaquetas en sangre son de 150.000 a 450.000/microlitro ( $\mu\text{l}$ ), y generalmente se habla de trombocitopenia cuando el recuento de plaquetas en la sangre es inferior a 150.000/ $\mu\text{l}$  (1-4).

La hepatopatía crónica (HC) es un tipo de lesión o enfermedad del hígado que se prolonga más de 6 meses y puede ser debida a diversas causas, siendo la etiología alcohólica y la viral las más frecuentes (1-4). El estadio final de la HC es la cirrosis, cuya prevalencia es del 1-2% de la población europea, con gran variabilidad entre países (5). La cirrosis consiste en el desarrollo progresivo de fibrosis y nódulos de regeneración, dando como resultado insuficiencia hepatocelular (IH), caracterizada por ictericia, coagulopatía, así como hipertensión portal (HTP) acompañada de ascitis y varices esofágicas (1-4).

La trombocitopenia es una complicación frecuente en las personas con cirrosis, con independencia de su etiología, pudiendo aparecer hasta en el 78% de los pacientes (1-4). No obstante, la trombocitopenia grave con recuento de plaquetas  $< 50.000/\mu\text{l}$  es rara, afectando solo al 1%-2,6% de los pacientes con HC (3,6-7). El origen es multifactorial, y puede deberse tanto a una disminución de los niveles como de la actividad de TPO (como consecuencia del daño hepático) (2,4,8), al secuestro esplénico en presencia o no de esplenomegalia, casi siempre asociado al desarrollo de hipertensión portal.

Un recuento bajo de plaquetas  $<50.000/\mu\text{l}$  conlleva un importante incremento del riesgo de sangrado durante y después de procedimientos invasivos en pacientes con HC (8-10). No obstante, hay otros factores de riesgo de sangrado al menos igualmente importantes que los niveles bajos de plaquetas o de factores de coagulación en pacientes con HC, como sería la existencia de hipertensión portal. Asimismo, el riesgo de sangrado en procedimientos invasivos depende también de otros muchos factores (tipo de intervención, pericia técnica u otras características individuales del paciente) (11).

<sup>†</sup> Fecha de adopción de la fase I del informe por el GCPT: 7 de julio de 2020

En la práctica clínica actual en España, la mayor parte de los pacientes con enfermedad hepática crónica y trombocitopenia severa que van a ser sometidos a procedimientos invasivos son tratados de manera profiláctica con transfusiones de plaquetas antes del procedimiento (9-11). Esto supone un reto logístico y de coordinación entre diferentes servicios en muchos centros, por la necesidad de ingreso anterior a la realización del procedimiento (12). Diferentes documentos han establecido la recomendación general de que el recuento de plaquetas sea  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  antes de realizar un procedimiento invasivo, aunque el umbral puede cambiar como sucede en el caso de las biopsias hepáticas dependiendo de la técnica utilizada (13-15). Las plaquetas transfundidas tienen una vida media corta y su efecto puede desaparecer en cuestión de horas (16). Los concentrados de plaquetas representan cerca del 10% de todos los componentes sanguíneos lábiles, pero son responsables de más del 25% de los eventos adversos reportados (17), tales como lesiones pulmonares agudas relacionadas con la transfusión (TRALI), sobrecarga circulatoria por transfusión (TACO), reacciones alérgicas y febriles no hemolíticas e infecciones).

Las transfusiones de plaquetas proporcionan una respuesta variable, y los pacientes no siempre alcanzan el recuento plaquetario necesario para poder someterse a procedimientos invasivos. Por otra parte, es importante destacar que en aproximadamente el 25% de los pacientes hematológicos que reciben transfusiones puede aparecer refractariedad, definida como una respuesta del recuento de plaquetas significativamente menor de lo esperado tras dos o más transfusiones de plaquetas. Este hecho puede deberse a factores inmunes y/o no inmunes. Las causas no inmunes son las más comunes (18-19). Sin embargo, en el caso de los pacientes con HC no se realiza comprobación posterior del número de plaquetas alcanzado después de la transfusión siendo la detección de pacientes refractarios a la misma excepcional y desconocida en la literatura.

En el 2019 se autorizó el lusutrombopag (Mulpleo<sup>®</sup>), un agonista de los receptores de TPO, para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos (20). También hay autorizados otros dos agonistas del receptor de TPO, eltrombopag (Revolade<sup>®</sup>) (21) y romiplostim (Nplate<sup>®</sup>) (22), aunque éstos se encuentran autorizados para otras indicaciones.

## DOPTELET<sup>®</sup> (AVATROMBOPAG) (23-28)

Avatrombopag es un agonista de los receptores de TPO que ha sido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva.

Doptelet<sup>®</sup> se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen 20 mg de avatrombopag. La dosis recomendada por vía oral una vez al día es de 40 mg (2 comprimidos de 20 mg) si el recuento de plaquetas es entre  $\geq 40.000/\mu\text{l}$  y  $< 50.000/\mu\text{l}$ , y de 60 mg (3 comprimidos de 20 mg) si el recuento de plaquetas es  $< 40.000/\mu\text{l}$  durante no más de 5 días. El procedimiento invasivo se debe llevar a cabo entre los 5 y 8 días posteriores a la última dosis de avatrombopag, determinando previamente el recuento de plaquetas.

## Farmacología (23,24)

El avatrombopag actúa en las células madre hematopoyéticas y en el dominio transmembrana de los receptores de TPO humanos, estimulando la proliferación y diferenciación de los megacariocitos favoreciendo la trombocitopoyesis.

El programa de desarrollo clínico incluye un total de 15 estudios fase I, 2 estudios fase II y 2 estudios fase III.

Los datos de dichos estudios muestran que avatrombopag presenta una farmacocinética proporcional a la dosis tras administrar dosis única de entre 10 mg y 80 mg. La biodisponibilidad oral es de

un 44% y se alcanza la concentración máxima a las 6 a 8 horas después de la administración oral. La semivida de eliminación es de 19 horas.

Se recomienda administrar avatrombopag con alimentos, dado que ello reduce su variabilidad farmacocinética intraindividual e interindividual en un 50% aproximadamente.

Avatrombopag se metaboliza por el citocromo CYP2C9 y CYP3A4. El uso concomitante de avatrombopag con inhibidores o inductores potentes del CYP3A4/5 o CYP2C9, aumenta o disminuye respectivamente la exposición a avatrombopag. Se deberá someter a los pacientes a una evaluación el día de la intervención para comprobar que no cuenten con un recuento de plaquetas inesperadamente alto (en caso de administración con inhibidores del CYP3A4/5 o CYP2C9) o bajo (en caso de administración con inductores del CYP3A4/5 o CYP2C9). El producto se excreta principalmente por vía fecal (88%) y la excreción urinaria representa solo el 6%. No se necesita un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve-moderada. Dado que la información disponible es limitada, no se debe utilizar avatrombopag en pacientes de clase C de Child-Pugh a menos que el beneficio potencial supere los riesgos esperados (23).

#### **Eficacia (23-28)**

La eficacia y la seguridad de avatrombopag se han estudiado en cuatro ensayos clínicos (N=604) que fueron específicamente realizados en pacientes adultos con HC y trombocitopenia (< 50.000/ $\mu$ l) que iban a ser sometidos a un procedimiento invasivo. De ellos, se realizaron 2 estudios pivotaes fase III multicéntricos, multinacionales (Estudio 310: ADAPT-1; N=231 y Estudio 311: ADAPT-2; N=204) (24-26), y dos estudios de adicionales fase II (Estudio 202 N=130 y Estudio 204; N=39) (24, 27,28).

Los cuatro estudios fueron aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo. Para su inclusión en los estudios, los pacientes debían tener un “*Model for End-Stage Liver Disease*” (MELD) score  $\leq$  24 puntos en la visita de reclutamiento. Si recibían inhibidores de la P-gp, excepto verapamil, la dosis tenía que haber permanecido estable durante los 7 días previos al reclutamiento. Los pacientes fueron excluidos si presentaban historia de trombosis venosa o arterial, incluyendo trombosis parcial o completa en cualquier parte del cuerpo, incluyendo también la vena portal principal o sus ramas, o en cualquier parte del sistema mesentérico esplénico. También se excluyeron si la tasa de velocidad de flujo sanguíneo de la vena portal era menos de 10 cm/segundo en el cribaje, si el paciente tenía encefalopatía hepática que no pudo ser tratada de manera efectiva, si el paciente tenía un estadio C o D en la clasificación “*Barcelona Clinic Liver Cancer*” (BCLC), si el sujeto había recibido transfusión de plaquetas o productos sanguíneos con plaquetas en los 7 días previos al screening (se permitió transfusión previa de hemáties), o si había sido tratado con heparina, warfarina, antiinflamatorios no esteroideos (AINE), aspirina, verapamil o recibido terapia antiagregante con ticlopidina o antagonistas de la glicoproteína IIb/IIIa (ej.: tirofiban) en los 7 días previos al reclutamiento (24).

Los dos estudios fase III de avatrombopag se realizaron en pacientes adultos con HC y un recuento de plaquetas <50.000/ $\mu$ l que tenían programada una intervención se diseñaron de manera idéntica. En cada estudio, se asignó a los pacientes a recibir avatrombopag o placebo en proporción 2:1 estratificados en función del valor inicial de recuento de plaquetas: bajo (<40.000/ $\mu$ l) versus alto (entre  $\geq$  40.000/ $\mu$ l y < 50.000/ $\mu$ l). Del total de 716 pacientes que se cribaron para inclusión en los 2 estudios, se excluyeron 281 (39%) por no cumplir con criterios inclusión/exclusión (n=239: 107 con niveles de plaquetas > 50.000, 26 con flujo portal <10 cm/seg,

18 por procedimiento que no requería transfusión de plaquetas, 15 por evidencia de trombosis) u otras causas (n=42) (26).

Los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo recibieron 60 mg de avatrombopag o su equivalente en placebo una vez al día durante 5 días, y los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto recibieron 40 mg de avatrombopag o su equivalente en placebo una vez al día durante 5 días.

Los pacientes aleatorizados tenían programada una intervención: con riesgo bajo de hemorragia, como endoscopias y colonoscopias (60,8%; n=248); con riesgo medio de hemorragia, como biopsias hepáticas y quimioembolización para carcinomas hepatocelulares (17,2%; n=70); o con riesgo alto de hemorragia, como intervenciones odontológicas y ablación por radiofrecuencia (22,1%; n=90) entre 5 y 8 días tras la última dosis del tratamiento.

La etiología de HC era mayoritariamente por hepatitis C (57%; n=250), seguida de etiología alcohólica (14,5%; n=63) y esteatohepatitis (9,2%; n=40). Un 26,9% de los pacientes (n=117) presentaban hepatocarcinoma. Las puntuaciones de los pacientes según la clasificación MELD eran de < 10 (37,5%), de 10 a 14 (46,3%) y de > 14 a < 24 (16,2%), con una mediana de 11 puntos (mínimo: 6; máximo: 23), e incluían a pacientes de clase A (56,4%), clase B (38,1%) y clase C (5,6%) según la escala Child-Pugh.

Las poblaciones de pacientes eran similares en las cohortes con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo y alto, y estaban compuestas por un 66% de hombres y un 35% de mujeres con una edad media de 58 años. El 61% era de raza blanca, el 34% de raza asiática y el 3% de raza negra. El 24,8% de los pacientes tenía 65 años o más, el 4,6% tenía 75 años o más, y solo 1 paciente (0,2%) tenía 85 años o más.

En el Estudio 310 (ADAPT-1) (24-26), se repartieron de forma aleatoria 231 pacientes: 149 al grupo de avatrombopag y 82 al grupo de placebo. En el Estudio 311 (ADAPT-2) (24-26), se repartieron de forma aleatoria 204 pacientes: 128 al grupo de avatrombopag y 76 al grupo de placebo.

En el análisis conjunto de ambos estudios, en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo, el valor de referencia (media  $\pm$  desviación estándar) para el grupo tratado con avatrombopag era de 31.600  $\pm$  6.730 plaquetas/ $\mu$ l, y para el grupo tratado con placebo era de 31.800  $\pm$  6.510 plaquetas/ $\mu$ l. En la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto, el valor de referencia medio para el grupo tratado con avatrombopag era de 44.700  $\pm$  3.090 plaquetas/ $\mu$ l, y para el grupo tratado con placebo era de 44.300  $\pm$  3.180 plaquetas/ $\mu$ l (24).

La variable principal fue la proporción de pacientes que no requirieron una transfusión de plaquetas ni ningún tratamiento de rescate por hemorragias tras la aleatorización y hasta 7 días tras la intervención programada.

Como variables secundarias se incluyeron la proporción de respondedores (definida como pacientes que alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq$  50.000/ $\mu$ l el día de la intervención) y el cambio en el recuento de plaquetas (desde el dato basal al día de la intervención).

Los resultados se muestran en la Tabla 1.

**Tabla 1: Resultados de eficacia por grupo de tratamiento y cohorte según los valores de referencia del recuento de plaquetas - Estudio 310 y Estudio 311**

1) Cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo (< 40.000/μl)				
Categoría	Estudio 310		Estudio 311	
	PBO (n = 48)	AVA 60 mg (n = 90)	PBO (n = 43)	AVA 60 mg (n = 70)
<b>Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias</b>				
Participantes	23%	66%	35%	69%
IC del 95% <sup>a</sup>	(11, 35)	(56, 75)	(21, 49)	(58, 79)
Valor P <sup>b</sup>	< 0,0001		0,0006	
<b>Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de ≥ 50.000/μl el día de la intervención</b>				
Participantes	4%	69%	7%	67%
IC del 95% <sup>a</sup>	(0, 10)	(59, 79)	(0, 15)	(56, 78)
Valor P <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención</b>				
Aumento medio (DE) por μl	800 (6.400)	32.000 (25.500)	3.000 (10.000)	31.300 (24.100)
Valor P <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
2) Cohorte con un recuento de plaquetas alto (de ≥ 40.000/μl a < 50.000/μl)				
Categoría	Estudio 310		Estudio 311	
	PBO (n = 34)	AVA 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	AVA 40 mg (n = 58)
<b>Proporción de sujetos que no requieren una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias</b>				
Participantes	38%	88%	33%	88%
IC del 95% <sup>a</sup>	(22, 55)	(80, 96)	(17, 49)	(80, 96)
Valor P <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas de ≥ 50.000/μl el día de la intervención</b>				
Participantes	21%	88%	39%	93%
IC del 95% <sup>a</sup>	(7, 34)	(80, 96)	(23, 56)	(87, 100)
Valor P <sup>b</sup>	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Cambio entre el recuento de plaquetas de referencia y el recuento de plaquetas el día de la intervención</b>				
Aumento medio (DE) por μl	1.000 (9.300)	37.100 (27.400)	5.900 (14.900)	44.900 (33.000)
Valor P <sup>c</sup>	< 0,0001		< 0,0001	

AVA = avatrombopag; DE = desviación estándar; PBO = placebo.

a Intervalo de confianza bilateral al 95% con base en una aproximación normal.

b Prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

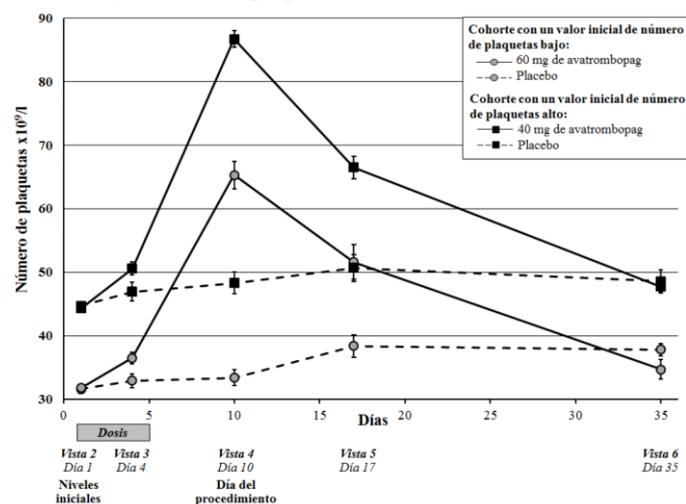
c Prueba de los rangos con signo de Wilcoxon.

El tratamiento con avatrombopag aumentó el porcentaje de pacientes que no requirieron una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias en comparación con placebo, tanto en el grupo de recuento de plaquetas bajo (66% vs. 23% en estudio 310 y 69% vs. 35% en estudio 311;  $p < 0,0001$  y  $0,0006$ , respectivamente) como en aquellos con recuento de plaquetas alto (88% vs. 38% en estudio 310 y 88% vs. 33% en estudio 311;  $p < 0,001$  en ambos estudios). Avatrombopag también aumentó la proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  el día de la intervención en comparación con placebo, tanto en el grupo de recuento de plaquetas bajo (69% vs. 4% en

Estudio 310 y 67% vs. 7% en Estudio 311;  $p < 0,0001$  en ambos estudios) como en aquellos con recuento de plaquetas alto (88% vs. 21% en Estudio 310 y 93% vs. 39% en Estudio 311;  $p < 0,0001$  en ambos estudios).

Se observó un aumento cuantificado en el recuento de plaquetas en ambos grupos de tratamiento con avatrombopag a lo largo del tiempo desde el Día 4 tras la dosis, con un pico el Día 10-13, seguido de un descenso hasta casi alcanzar los valores de referencia el Día 35 (Figura 1); la cantidad media de plaquetas se mantuvo en  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  el Día 17 (Visita 5).

**Figura 1: Recuento medio de plaquetas (+/- error estándar) por días desde el comienzo de la dosis por grupo de tratamiento y cohorte del valor de referencia del recuento de plaquetas - Estudio 1 y Estudio 2 agrupados.**



La eficacia de avatrombopag fue similar en los distintos subgrupos estudiados (edad, sexo, raza, región geográfica, etiología, MELD score, clase Child-Pugh y tipo de intervención) en el análisis integrado de los dos estudios de fase III (Estudio 310 y Estudio 311). La proporción de sujetos que no requerían una transfusión de plaquetas ni ningún tratamiento de rescate por hemorragias fue similar, en términos generales, en todos los subgrupos (24,26).

### Seguridad (23-29)

El desarrollo clínico de avatrombopag incluye un total de 1.350 sujetos aleatorizados y 1.100 sujetos expuestos a avatrombopag en 24 estudios en voluntarios sanos y pacientes. Los datos principales de seguridad se derivan de 2 estudios fase III (ADAPT-1 y 2) que incluyeron a 435 pacientes con enfermedades hepáticas crónicas y trombocitopenia, de los cuales 430 pacientes recibieron al menos una dosis de avatrombopag (n = 274) o placebo (n = 156) y se sometieron a una evaluación de seguridad tras la dosis.

En el análisis agrupado de los 2 estudios (ADAPT-1 y ADAPT-2), 148 de 274 pacientes (54,0%) en el grupo de avatrombopag y 86 de 156 pacientes (55,1%) en el grupo de placebo tuvieron al menos un acontecimiento adverso. Los eventos adversos más frecuentes fueron pirexia (9,9% en el grupo de avatrombopag vs. 9,0% en el grupo de placebo), dolor abdominal (6,6% vs. 6,4%), náuseas (6,6% vs. 7,1%) y cefalea (5,5% vs. 6,4%). La mayoría de los eventos adversos fueron leves y no se consideraron relacionados con la medicación del estudio. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento ocurrieron en 26 (9,5%) pacientes en el grupo de avatrombopag y en 20 (12,8%) pacientes en el grupo de placebo, siendo los más frecuentes la cefalea (1,8% vs. 4,5%), náuseas (1,8%

vs. 1,9%), cansancio (1,5% vs. 1,3%), mareos (1,1% vs. 1,3%), dolor óseo (0,7% vs. 0%), diarrea (0,7% vs. 1,9%) y pirexia (0,7% vs. 0,6%).

Los eventos adversos de especial interés incluyeron los sangrados, las trombosis y las recurrencias de trombocitopenia. Se siguió la clasificación de los sangrados de la OMS (Grado 0 = no sangrado; grado 1 = sangrado petequiral; grado 2: pérdida sanguínea leve aunque clínicamente significativa; grado 3 = pérdida importante severa que requiere transfusión; grado 4 = sangrado en órgano crítico, retiniano o cerebral, con muerte o amenaza para la vida) (29).

En el conjunto de estudios fase III, la incidencia de eventos hemorrágicos totales fue similar en el grupo de avatrombopag (10,6%) y el grupo de placebo (11,5%). La incidencia de eventos hemorrágicos de grado 2 a 4 de la OMS fue también similar en ambos grupos de tratamiento (3,3% vs. 3,8%). Un 2,6% de los sujetos tratados con avatrombopag tuvieron un evento de sangrado de Grado 2 a 4 de la OMS desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento, y 4 de estos sujetos también recibieron una transfusión de plaquetas. Un porcentaje más alto de sujetos tratados con placebo (3,8%) tuvo un evento de sangrado de Grado 2 a 4 de la OMS desde la aleatorización hasta 7 días después del procedimiento, y 5 de estos sujetos también recibieron una transfusión de plaquetas.

La incidencia de trombocitopenia recurrente (definida como unas cifras de plaquetas < 10.000/ $\mu$ l con un descenso de al menos 10.000/ $\mu$ l con respecto al nivel basal en los 30 días posteriores a la última dosis) fue baja, y ocurrió solo en 1 paciente del grupo placebo (0,6%).

Los eventos tromboembólicos ocurrieron en un paciente del grupo de avatrombopag 40 mg (0,4%) y 2 sujetos (1,3%) del grupo placebo. El evento del grupo de avatrombopag fue una trombosis de la vena porta en un paciente 13 días después de la última dosis del fármaco, posiblemente relacionado con avatrombopag. Otro evento de trombosis portal fue notificado con avatrombopag 60 mg 31 días después de la última dosis de la medicación, el cual no se consideró relacionado con la medicación. Excepto en un paciente en el grupo placebo (un sujeto con niveles de plaquetas de 144.000/ $\mu$ l al día 20 de estudio que presentó un infarto de miocardio en el día 31), todos los demás sujetos con eventos tromboembólicos tenían niveles de plaquetas <100.000/ $\mu$ l.

Se notificaron 4 muertes en todo el programa de desarrollo clínico, todas ellas en pacientes con trombocitopenia y HC: 3 muertes ocurrieron en el grupo de avatrombopag y una muerte en el grupo de placebo. Dos de las tres muertes en el grupo de tratamiento con avatrombopag ocurrieron en el Estudio 310 y una muerte en el Estudio 202 (24,27). Los eventos fatales en el grupo de tratamiento con avatrombopag, todas ellas en pacientes con Child Pugh C, consistieron en fallo multiorgánico (26 días después de la última dosis), coma hepático (30 días después de la última dosis) y una combinación de insuficiencia respiratoria aguda, parada cardiopulmonar, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda (5 días después de la última dosis). El único fallecimiento en el grupo placebo fue el de un paciente con carcinoma hepatocelular que tuvo un infarto de miocardio con fallo multiorgánico. Excepto para el caso de parada cardiopulmonar con avatrombopag, en el cual se consideró que el fármaco pudo contribuir al desenlace fatal, aunque estuvo más probablemente asociado a la progresión a la enfermedad subyacente, todos los demás eventos fatales tuvieron una improbable relación con el fármaco en investigación (24).

El perfil hepático (ej.: ALT, AST, fosfatasa alcalina, bilirrubina, GGT y albúmina), se analizaron al inicio del estudio, el día 4, el día del procedimiento, el día 7 después del procedimiento y en la visita final de seguimiento. Sin embargo, solo se investigó un

pequeño número de pacientes los días 4 y 7 después del tratamiento. Los valores medios de ALT, AST, fosfatasa alcalina y bilirrubina mostraron un aumento después del tratamiento con avatrombopag, pero retornaron a los valores basales en la visita de seguimiento. No obstante, estas elevaciones fueron similares a las observadas en el grupo placebo. De los datos presentados no se infieren problemas específicos de seguridad relacionados con un posible efecto hepatotóxico. La base de datos de seguridad solo incluyó a 16 pacientes con HC en la clase C de Child Pugh. El laboratorio titular ha incluido una advertencia en la ficha técnica para recomendar que los pacientes de Clase C en la escala de Child Pugh deben ser estrechamente monitorizados durante el tratamiento con avatrombopag (23).

## DISCUSIÓN

Avatrombopag es un agonista de los receptores de TPO (trombopoyetina) que ha sido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos.

Los datos principales de eficacia y seguridad se obtuvieron de dos ensayos clínicos principales de fase III (Estudio 310: ADAPT-1; N=231 y Estudio 311: ADAPT-2; N=204) (24-26), que fueron específicamente realizados en pacientes adultos con HC y trombocitopenia (< 50.000/ $\mu$ l) que iban a ser sometidos a un procedimiento invasivo. Los dos estudios fase III de avatrombopag se diseñaron de manera idéntica, tratándose de estudios multicéntricos, aleatorizados, doble ciegos y controlados con placebo (Estudio 310 y Estudio 311). Los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas bajo (<40.000/ $\mu$ l) recibieron 60 mg de avatrombopag o su equivalente en placebo una vez al día durante 5 días, y los pacientes en la cohorte con un valor inicial de recuento de plaquetas alto (entre  $\geq$ 40.000/ $\mu$ l y <50.000/ $\mu$ l) recibieron 40 mg de avatrombopag o su equivalente en placebo una vez al día durante 5 días. El tratamiento con avatrombopag aumentó significativamente el porcentaje de pacientes que no requirieron una transfusión de plaquetas ni un tratamiento de rescate por hemorragias en comparación con placebo, tanto en el grupo de recuento de plaquetas bajo (66% vs. 23% en Estudio 310 y 69% vs. 35% en Estudio 311) como en aquellos con recuento de plaquetas alto (88% vs. 38% en estudio 310 y 88% vs. 33% en estudio 311). Estos resultados estuvieron apoyados por datos obtenidos en otras variables secundarias, tales como la proporción de sujetos que alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq$  50.000/ $\mu$ l el día de la intervención y el aumento promedio de las plaquetas el día de la intervención con respecto al valor basal (20).

Respecto a la seguridad, el riesgo de eventos trombóticos, un evento adverso de especial interés descrito para avatrombopag como consecuencia de su mecanismo de acción ha sido adecuadamente caracterizado en los ensayos clínicos. A diferencia de los resultados obtenidos en un estudio previo con otro agonista del receptor de TPO (eltrombopag) en la misma población, en los que se observó un aumento del riesgo trombótico y que derivaron en la finalización prematura del estudio TPL104054/ELEVATE (30), en este caso los resultados sobre eventos trombóticos mostraron una frecuencia baja (1 caso con avatrombopag vs. 2 casos con placebo), y similar a la observada con lusutrombopag en comparación con placebo en la misma indicación (20). Estos resultados confirman que las condiciones evaluadas en los estudios en cuanto a ajuste de dosis de avatrombopag dependiendo del nivel basal de plaquetas y la limitación a 5 días de tratamiento, así como la exclusión de los pacientes con antecedentes de trombosis y aquellos con flujo venoso portal <10 cm/seg fueron efectivos para minimizar el riesgo (24). No hubo relación entre los niveles de plaquetas y los eventos tromboembólicos. Excepto en un paciente en el grupo placebo, los otros 3 sujetos con eventos tromboembólicos (1 en el grupo de

avatrombopag y 2 en el grupo placebo) tenían niveles de plaquetas  $<100.000/\mu\text{l}$ .

Ha quedado reflejado en la sección de advertencias de la FT que se ha registrado una mayor frecuencia de trombosis de la vena porta con un recuento de plaquetas  $>200.000/\mu\text{l}$  que hayan recibido un agonista del receptor de la trombopoyetina.

Los pacientes con enfermedad hepática más grave, tipo Child Pugh clase C, no fueron excluidos, salvo que presentaran encefalopatía hepática, pero solo se incluyeron un total de 16 pacientes. Por tanto, la escasez de datos hace que existan importantes incertidumbres sobre la eficacia y seguridad en este tipo de pacientes potencialmente candidatos a tratamiento en la práctica clínica, y con mayor riesgo de sufrir trombocitopenia grave y alto riesgo de sangrado. Al igual que para lusutrombopag (20), en la FT se han incluido las advertencias necesarias para manejar el potencial riesgo con avatrombopag en esta población (23), y se debe llevar a cabo una monitorización adicional de los signos tempranos de empeoramiento o aparición de encefalopatía hepática, ascitis y tendencia trombotica o hemorrágica mediante pruebas de función hepática, de coagulación de la sangre, así como pruebas de imagen del árbol portal de manera periódica.

Durante el desarrollo clínico, se notificaron 3 muertes en pacientes tratados con avatrombopag, todas ellas en pacientes con Child Pugh C, y consistieron en fallo multiorgánico (26 días después de la última dosis), coma hepático (30 días después de la última dosis) y una combinación de insuficiencia respiratoria aguda, parada cardiopulmonar, acidosis metabólica e insuficiencia renal aguda (5 días después de la última dosis). Aunque las muertes estuvieron más probablemente relacionadas con una progresión de la enfermedad de base que con avatrombopag, el hecho de que todas las muertes ocurrieron en pacientes con Child Pugh C refuerza la recomendación de efectuar un seguimiento muy estrecho de dichos pacientes (23).

Un 22% ( $n=90$ ) de los pacientes incluidos en los estudios fase III fueron sometidos a procedimientos que fueron calificados como de alto riesgo de hemorragia, como intervenciones odontológicas y ablación por radiofrecuencia. No obstante, ningún paciente fue sometido a las intervenciones de mayor riesgo, tales como laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto o resección de órganos. Todo esto ha quedado reflejado correctamente en la ficha técnica (23).

Es importante mencionar que el tratamiento de primera línea actual es la transfusión de plaquetas, que permite que estos pacientes alcancen un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  antes de procedimientos invasivos, tanto programados como urgentes (31,32). Pero, aunque se trata de un procedimiento ampliamente utilizado y protocolizado, no siempre se consigue que los pacientes alcancen un recuento de plaquetas  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  debido a refractariedad y no está exento de riesgos. Se han descrito que la trasfusión de productos sanguíneos en pacientes con cirrosis se asocia al aumento de la presión portal por expansión de volumen, potencial contaminación bacteriana y viral, y complicaciones inmunológicas como el desarrollo de anticuerpos HLA que pueden impactar en la necesidad de una trasfusión urgente posterior en otro escenario clínico o incluso en la posibilidad de trasplante (12,32).

El lusutrombopag es el otro agonista de los receptores de la TPO autorizado en la misma indicación que avatrombopag (tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos programados). La posología de avatrombopag (40 o 60 mg una vez al día, dependiendo del nivel de plaquetas, durante no más de 5 días) es algo más corta que la del lusutrombopag (3 mg al día durante 7 días). Al igual que con avatrombopag, con lusutrombopag existen datos limitados en cirugía de ablación por

radiofrecuencia y extracciones dentales, pero como sucede con avatrombopag, tampoco existen datos en las intervenciones de mayor riesgo (ej.: laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección parcial de órganos). El uso de estos productos es especialmente útil en aquellos pacientes con trombocitopenia severa que vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma), ya que permiten mantener unas cifras estables de plaquetas durante varios días, evitando las transfusiones repetidas de plaquetas. Ante la ausencia de comparaciones directas con lusutrombopag, los sesgos inherentes a las comparaciones indirectas, y con los resultados disponibles de lusutrombopag en comparación con placebo en la misma indicación (20), no hay datos que permitan considerar la superioridad de uno u otro fármaco en esta indicación.

## CONCLUSIÓN

Avatrombopag ha sido autorizado en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedad hepática crónica que se someten a procedimientos invasivos programados.

Avatrombopag ha demostrado aumentar el recuento de plaquetas y evitar la necesidad de transfusiones de plaquetas en los pacientes adultos con HC con trombocitopenia grave que necesitan someterse a procedimientos invasivos comparado con placebo. Sin embargo, no ha sido estudiada su influencia sobre variables clínicas finales relacionadas con la morbimortalidad, ni sobre la disminución de hemorragias en estudios adecuadamente diseñados para ello, cuya aparición en estos pacientes depende de una serie de factores añadidos al recuento plaquetario.

Debido al mecanismo de acción de avatrombopag, la trombosis es el principal riesgo potencial asociado a su uso, especialmente en las poblaciones excluidas de los ensayos clínicos, como es el caso de los pacientes con antecedentes de trombosis. Para minimizar este riesgo, es necesario limitar la duración del tratamiento a 5 días, de acuerdo con la posología autorizada, y controlando los niveles de plaquetas (23). Además, los pacientes con enfermedad hepática más grave, tipo Child Pugh clase C, o con ascitis no controlada deberán seguir una estrecha monitorización clínica para detectar signos o síntomas de empeoramiento o aparición de encefalopatía hepática, ascitis y tendencia trombotica o hemorrágica mediante pruebas de función hepática, tests de coagulación, así como pruebas de imagen del árbol portal de manera periódica.

Dentro de las limitaciones del desarrollo clínico destaca la ausencia de datos en las poblaciones excluidas en los estudios: antecedentes de enfermedad tromboembólica arterial (ictus, cardiopatía isquémica, etc.) o venosa (ej.: trombosis portal o mesentérica, trombosis venosa profunda, etc.), flujo sanguíneo de la vena portal  $<10$  cm/segundo, encefalopatía hepática, o estadio C o D en la clasificación "Barcelona Clinic Liver Cancer" (BCLC). Se dispone de muy pocos datos en pacientes con Child-Pugh C ( $n=16$ ). Existen datos limitados en pacientes que se someten a procedimientos invasivos de alto riesgo hemorrágico ( $n=90$ ) y la mayoría consistieron en intervenciones odontológicas y ablación por radiofrecuencia.

La transfusión de plaquetas es la única alternativa en la profilaxis de los procedimientos urgentes, y por tanto avatrombopag no debería emplearse en la profilaxis de procedimientos urgentes.

No existen datos comparativos con lusutrombopag, el otro agonista de los receptores de TPO autorizado en la misma indicación que avatrombopag.

En los procedimientos invasivos programados, avatrombopag representa una opción de tratamiento en pacientes con HC y

trombocitopenia grave (<50.000 plaquetas/ $\mu$ l), a valorar especialmente en pacientes que:

- no puedan recibir el tratamiento habitual de elección con transfusión de plaquetas, al cumplir criterios de refractariedad a la misma o que hayan tenido un efecto adverso previo con la misma (18,19).
- aquellos pacientes con trombocitopenia severa que, aun pudiendo recibir el tratamiento habitual con transfusión de plaquetas, vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma), dado que se mantiene un nivel estable de plaquetas durante varios días y se evitan transfusiones repetidas.

No existen datos en las intervenciones de mayor riesgo (ej.: laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección parcial de órganos). Por tanto, debe tenerse en cuenta esta evidencia limitada sobre eficacia/seguridad para valorar el uso de avatrombopag en estas situaciones.

El posicionamiento de lusutrombopag es análogo, por lo que lusutrombopag y avatrombopag son alternativas de similar valor terapéutico.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección general de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia ha financiado DOPTLET® (avatrombopag) para el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva y que cumplan los siguientes criterios:*

- *Pacientes que no puedan recibir el tratamiento habitual de elección con transfusión de plaquetas, al cumplir criterios de refractariedad a la misma o que hayan tenido un efecto adverso previo con la misma.*
- *Pacientes con trombocitopenia severa que, aun pudiendo recibir el tratamiento habitual con transfusión de plaquetas, vayan a ser sometidos a más de un procedimiento invasivo a corto plazo (ligadura de varices, tratamiento ablativo de hepatocarcinoma).*
- *Quedan excluidos los pacientes que vayan a ser sometidos a intervenciones de mayor riesgo (ej.: laparotomía, toracotomía, craneotomía, cirugía a corazón abierto, resección parcial de órganos) debido a que los pacientes sometidos a estos tratamientos no fueron incluidos en los ensayos clínicos pivotales.*

## REFERENCIAS

1. Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol* 2012; 56(Suppl 1): S46–55.
2. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*. 2016; 8: 39-50.
3. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*. 2008; 48: 1000-7.
4. Giannini EG. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006; 23: 1055-65.
5. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69: 718-35.
6. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol*. 2000; 95: 2936-9.
7. Giordano N, Amendola A, Papakostas P, Cipolli F, Agate VM, Battisti E, et al. Immune and autoimmune disorders in HCV chronic liver disease: personal experience and commentary on literature. *New Microbiol*. 2005; 28: 311-7.
8. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol*. 2014; 20: 2595–605.
9. Qureshi K, Patel S, Meillier A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence. *Int J Hepatol*. 2016; 2016: 1802932.
10. Nadim MK, Durand F, Kellum JA, Levitsky J, O'Leary JG, Karvellas CJ, et al. Management of the critically ill patient with cirrhosis: A multidisciplinary perspective. *J Hepatol*. 2016; 64: 717-35.
11. Fortea JI, Puente A, Ezcurra I, Cuadrado A, Arias-Loste MT, Cabezas J, et al. Management of haemostatic alterations and associated disorders in cirrhosis in Spain: A national survey. *Dig Liver Dis*. 2019; 51:95-103.
12. Jimenez-Marco T, et al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 2015. Ed.: Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular (SETS). Disponible en: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/boletines-acceso-abierto/guias-publicaciones/guias-y-publicaciones-acceso-abierto/413-guiatransfusio-n-5-edicion-2015/file> (Acceso: 31 marzo 2020)
13. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V. Incidence of bleeding following invasive procedures in patients with thrombocytopenia and advanced liver disease. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2010; 8: 899–902.
14. Mannucci PM, Tripodi A. Liver disease, coagulopathies and transfusion therapy. *Blood Transfus*. 2013; 11: 32-6.
15. American Red Cross. A compendium of transfusion practice guidelines. Third edition. 2017. Disponible en: [http://success.redcross.org/success/file.php/1/TransfusionPractices-Compendium\\_3rdEdition.pdf](http://success.redcross.org/success/file.php/1/TransfusionPractices-Compendium_3rdEdition.pdf) (Acceso: 31 marzo 2020)
16. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015; 162: 205-13.
17. Garraud O, Cognasse F, Tissot JD, Chavarin P, Laperche S, Morel P, et al. Improving platelet transfusion safety: Biomedical and technical considerations. *Blood Transfus*. 2016; 14: 109–22.
18. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ, et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005; 105: 4106-14.
19. Murphy MF. Managing the platelet refractory patient. *Science Series*. 2014; 9: 234.
20. Ficha Técnica Autorizada de Mupleo (lusutrombopag). Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181348001/FT\\_1181348001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181348001/FT_1181348001.html) (acceso 30 de marzo de 2020)

21. Ficha Técnica Autorizada de Revolade (eltrombopag) [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612002/FT\\_10612002.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612002/FT_10612002.html) (acceso 30 marzo 2020)
22. Ficha Técnica Autorizada de Nplate (romiplostim) [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497001/FT\\_08497001.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497001/FT_08497001.html) (acceso 30 marzo 2020)
23. Ficha Técnica Autorizada de Doptelet (avatrombopag). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet> (acceso 30 marzo 2020)
24. Informe Público de Evaluación Europeo de Doptelet (avatrombopag). Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet> (acceso 30 marzo 2020)
25. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018; 155: 705-18.
26. Poordad F, Terrault NA, Alkhoury N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol*. 2020; 2020: 5421632.
27. Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, Joshi S, Lake J, Sher L, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol*. 2014; 61: 1253-9.
28. Eisai Co., Ltd. A study to evaluate the efficacy, safety, and pharmacokinetics of once-daily oral avatrombopag in Japanese subjects with chronic liver diseases and thrombocytopenia. ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02227693. Disponible en: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT02227693> (Acceso: 30 de marzo de 2020)
29. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 79-87.
30. Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*. 2011; 96: e33-40.
31. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, Kugelmas M, Kwo P. Treatment options for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing a scheduled procedure. *J Clin Gastroenterol*. 2020; 54: 503-11.
32. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157: 34-43.

## GRUPO DE EXPERTOS

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.

Grupo Técnico de Utilidad de Medicamentos de la Comunidad de Madrid

Todos los expertos han realizado una declaración de conflictos de interés.

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Sociedad Española de Medicina Interna, la Sociedad Española de Patología Digestiva, la Asociación Española del Estudio del Hígado, la Federación Nacional de Enfermos y Trasplantados Hepáticos, el Foro Español de Pacientes, la Alianza General de Pacientes y la Plataforma de Organizaciones de Pacientes han tenido oportunidad de enviar comentarios al documento, si bien el texto final es el adoptado por el GCPT.