

**INFORME DE POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO  
PT/V1/70/2022**

# Informe de Posicionamiento Terapéutico de Avatrombopag (Doptelet®) en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica

**Fecha de publicación: 28 de julio de 2022**

## INTRODUCCIÓN

La trombocitopenia inmune primaria, también conocida como púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), es una enfermedad autoinmune adquirida con una presentación y evolución variables. En la PTI existe una destrucción aumentada de plaquetas y/o alteración en la producción de plaquetas mediada por anticuerpos que implica un riesgo hemorrágico aumentado en estos pacientes.

El diagnóstico actual es de exclusión ya que no se disponen de pruebas específicas que permitan identificar de forma inequívoca la enfermedad. El diagnóstico se establece en aquellos pacientes que presentan un recuento plaquetario inferior a  $100 \times 10^9/L$  sin otro posible diagnóstico que justifique la trombopenia ni alteraciones en la serie roja o blanca. La clínica hemorrágica no es requisito para el diagnóstico de la PTI.

La incidencia estimada en la Unión Europea es de 1,6-4,4 casos por 100.000 habitantes<sup>1,2,3,4</sup> siendo la prevalencia estimada de 9,5 casos por 100.000 habitantes<sup>5</sup>. Se estima que existen 50.000 pacientes en la UE con PTI<sup>6</sup>.

La PTI presenta una mortalidad debido a hemorragia fatal de 0,016-0,038 por paciente y año a riesgo<sup>7</sup>. Estas cifras implican una tasa de mortalidad a los 5 años de un 2,2% para menores de 40 años y hasta un 47,8% para aquellos mayores de 60 años. Hasta un 9% de los pacientes adultos pueden tener una remisión espontánea (por lo general en los primeros 3-6 meses tras el diagnóstico)<sup>8</sup>.

La decisión sobre el inicio del tratamiento de la PTI se basa principalmente en el recuento de plaquetas, considerando factores que predispongan al sangrado como potenciales cirugías, traumatismos o presencia de eventos hemorrágicos como situaciones en las que se debe iniciar un tratamiento precoz. Ante un recuento plaquetario inferior a  $20 \times 10^9/L$  se considera que se debería iniciar tratamiento independientemente de otros factores debido al elevado riesgo hemorrágico. Esta cifra se eleva a  $30 \times 10^9/L$  en mayores de 65 años, diagnóstico reciente o factores que predisponen al sangrado. Cifras de plaquetas superiores a  $30 \times 10^9/L$  pueden considerarse más seguras y se deberán tener en cuenta otros factores de riesgo para iniciar el tratamiento farmacológico como necesidad de anticoagulación a dosis plenas, necesidad de cirugía o técnicas invasivas (punción lumbar, catéter) o estilo de vida que pueda predisponer a traumatismos frecuentes.<sup>9,10</sup>

El tratamiento de primera línea de la PTI se basa en corticoides (prednisona/metilprednisolona/dexametasona) con respuestas observables a los pocos días de tratamiento. No se dispone de un consenso sobre las pautas de tratamiento con corticoides en cuanto a dosificación y duración del tratamiento debido a la variabilidad en la respuesta al tratamiento. La pauta más frecuente es prednisona  $1 \text{ mg/kg/día}$  realizando disminución de la dosis de forma progresiva de acuerdo a la respuesta. Como alternativa y habitualmente de forma añadida a los corticoides, el uso de inmunoglobulinas (Ig)  $1 \text{ g/kg/día}$  durante 2 días se plantea como otra opción de tratamiento en aquellos pacientes con una respuesta subóptima al tratamiento corticoideo o en aquellos casos en los que los corticoides no sean una opción adecuada o bien cuando se necesita una respuesta rápida ante un cuadro hemorrágico.<sup>10</sup>

En pacientes que no responden o recaen tras una primera línea de tratamiento se debe considerar el tratamiento en segunda línea. Las opciones de tratamiento incluyen el uso de agentes agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO) (eltrombopag o romiplostim) y la esplenectomía (en pacientes candidatos que hayan mostrado respuesta subóptima al menos a una línea adicional de tratamiento médico de segunda línea), rituximab como uso fuera de indicación o fostamatiniib.

La esplenectomía en pacientes candidatos consigue respuestas estables en un 60% de los pacientes a 5 años. Como alternativas a la esplenectomía, la irradiación o embolización esplénica consiguen resultados inferiores, pero pueden ser opciones viables en pacientes con bajo recuento de plaquetas y no candidatos temporalmente a la esplenectomía.

Los agonistas del receptor de la TPO son los agentes de elección en pacientes no candidatos a la esplenectomía o que no desean someterse a la cirugía. En la actualidad se dispone en España de dos fármacos aprobados en el tratamiento de la PTI refractaria al tratamiento de primera línea: eltrombopag y romiplostim. Las características comparativas de ambos productos se pueden encontrar en la tabla 1 del anexo. Como alternativas de tratamiento de segunda línea se dispone de rituximab como uso fuera de indicación con amplia experiencia de uso y fostamatiniib con aprobación para el tratamiento de la PTI en pacientes que son resistentes a otros tratamientos.

## AVATROMBOPAG (DOPTELET®)<sup>11</sup>

Avatrombopag hasido autorizado para el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticoides, inmunoglobulinas) y en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con enfermedades hepáticas crónicas que tengan programada una intervención invasiva.

El presente informe hace referencia únicamente a la indicación de avatrombopag en el tratamiento de la PTI.

Doptelet® se presenta en comprimidos recubiertos con película que contienen maleato de avatrombopag con una dosis equivalente de 20mg de avatrombopag. Los comprimidos contienen lactosa.

La dosis inicial en el tratamiento de la PTI es de 20 mg al día administrado con alimentos. Posteriormente, las dosis se titulan en función del recuento de plaquetas en un rango de 40 mg al día a 20 mg a la semana. La ficha técnica describe detalladamente los ajustes de dosis necesarios en función de los recuentos de plaquetas.

Se realizarán recuentos de plaquetas de forma semanal hasta obtener unas cifras estables de plaquetas en el rango de  $\geq 50 \times 10^9/L$  y  $\leq 150 \times 10^9/L$ . Se recomienda la monitorización al menos dos veces a la semana durante las primeras semanas de tratamiento en pacientes que reciban avatrombopag una o dos veces a la semana y tras cada ajuste de dosis. Una vez estabilizada la cifra de plaquetas se recomienda la realización de monitorizaciones mensuales del recuento de plaquetas.

### Farmacología

Avatrombopag es un agonista de los receptores de TPO. La estimulación del receptor de TPO induce un aumento en la proliferación y diferenciación de los megacariocitos en la médula ósea incrementando la producción de plaquetas. Avatrombopag no compete con la TPO en la unión al receptor presentando un efecto aditivo a la producción mediada por la TPO.

Avatrombopag es sustrato de CYP2C9 y CYP3A4 por lo que el tratamiento concomitante con sustancias que produzcan inhibición o inducción moderada o potente de estos citocromos requiere la modificación de la pauta posológica. En pacientes con polimorfismos con pérdida de actividad de CYP2C9 como CYP2C9\*2 y CYP2C9\*3 se obtuvo una exposición dos veces mayor al fármaco, pudiendo requerir ajustes de dosis. Avatrombopag es también sustrato de la glucoproteína-P pero no requiere ajuste de dosis cuando se administra en combinación con inhibidores de la misma.

No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal ni en insuficiencia hepática leve-moderada. No se debe utilizar avatrombopag en pacientes de clase C de Child-Pugh debido a los datos limitados en esta población, a menos que el beneficio potencial supere los riesgos esperados.

### Eficacia

Los datos de eficacia de avatrombopag en el tratamiento de la PTI provienen del estudio 302, estudio 501-CL-003 y del estudio 501-CL-004.

#### Estudio 302

El ensayo clínico principal presentado para evaluar la eficacia de avatrombopag es el estudio 302. Se trata de un ensayo clínico fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo de grupos paralelos en el que se evaluó la eficacia y seguridad de avatrombopag frente a placebo en pacientes adultos con trombocitopenia inmune crónica primaria. Los pacientes que participaron inicialmente en el estudio 302 y que cumplieran los requisitos especificados podían pasar a un estudio abierto de extensión.

El objetivo principal del estudio fue demostrar la superioridad de avatrombopag frente a placebo, ambos junto con el mejor tratamiento de soporte, en el tratamiento de pacientes adultos con trombocitopenia crónica inmune que habían recibido al menos un tratamiento previo.

Entre febrero de 2012 y noviembre de 2013 se incluyeron 49 pacientes adultos (49% de los pacientes cribados n=100) diagnosticados de PTI de acuerdo a los criterios de la American Society for Hematology / British Committee for Standards in Hematology (ASH/BCSH) y con una media de recuento de plaquetas inferior a  $30 \times 10^9/L$  y sin ningún recuento superior a  $35 \times 10^9/L$  plaquetas. Se requería un frotis de sangre periférica y un examen físico que permitiera descartar otras patologías causantes de la trombopenia. Los candidatos debían haber recibido al menos una terapia para la PTI (corticoides, inmunoglobulinas, azatioprina, danazol, ciclofosfamida o rituximab). Los pacientes debían haber presentado una respuesta inicial (recuento de plaquetas superior a  $50 \times 10^9/L$ ) a una terapia o un análisis de médula ósea compatible con PTI en los 3 años previos para descartar un síndrome mielodisplásico. Las pruebas de coagulación y el hemograma debían estar dentro del rango de referencia excepto para los valores de hemoglobina, que se permitían niveles inferiores a 10g/dL (si ésta se relacionaba con sangrados por la PTI), para el recuento de neutrófilos, que podría ser mayor o igual a  $1,5 \times 10^9/L$  e incluso exceder el rango de referencia si se justificaba por el uso de corticoides, así como para el recuento de leucocitos. Las mujeres en edad fértil debían someterse a una prueba de embarazo en el cribaje y usar medidas anticonceptivas para evitar el embarazo hasta 30 días después de la finalización del tratamiento. Se podrían incluir pacientes en la fase de extensión del estudio siempre que hubieran completado 6 meses de tratamiento o bien hubieran cesado de forma precoz el tratamiento por falta de eficacia y no hubiesen presentado incidencias relacionadas con la seguridad o la tolerabilidad del fármaco.

Se excluyeron pacientes con trombocitopenia secundaria, historia de síndrome mielodisplásico, atrofia gástrica, anemia perniciosa o con déficit de vitamina B12 o con cualquier patología que impida interpretar de forma correcta los resultados del estudio (hepatitis aguda o

crónica, síndromes mielo o linfoproliferativo...). Se excluyeron los pacientes con historia de enfermedad cardiovascular (insuficiencia cardíaca grado III/IV NYHA, arritmias...), trombosis arterial o venosa o factores de riesgo para ello (como terapia estrogénica, tabaco, diabetes, hipercolesterolemia, tratamiento para la hipertensión arterial o trastornos hereditarios que cursen con trombofilia). Se descartaron a su vez pacientes con cirrosis, hipertensión portal y hepatitis crónica activa, así como con enfermedad neoplásica activa o en tratamiento con quimio o radioterapia.

Se permitieron los tratamientos previos con esplenectomía, inmunoglobulinas (inespecíficas o anti-D), ciclofosfamida, rituximab, eltrombopag, romiplostim y alcaloides de la vinca siempre y cuando se hubieran interrumpido previamente a la entrada en el estudio en los tiempos especificados en el protocolo. Se permitió el tratamiento concomitante durante el estudio con corticoides, azatioprina, micofenolato de mofetilo, antagonistas de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones si se habían administrado de forma estable durante los periodos establecidos en el protocolo para cada uno de ellos.

Los valores de gastrina en ayunas no podían superar el límite superior de la normalidad (LSN) excepto en 1,5 veces si los pacientes se encontraban en tratamiento con antagonistas de los receptores H2 o inhibidores de la bomba de protones. Los valores de creatinina en sangre no debían exceder en un 20% el LSN o ser un 10% inferior al límite inferior de la normalidad (LIN). La ALT/AST no debía ser superior a 3 veces el LSN ni la bilirrubina dos veces el LSN.

Se excluyeron a su vez de la fase de extensión aquellos pacientes que se consideraba que no era segura su participación por parte del investigador, que hubiesen recibido tratamiento con rituximab, esplenectomía o agonistas de la TPO en el periodo de reclutamiento de la fase de extensión o que desistieran de continuar con el estudio.

La variable principal del estudio fue el número acumulado de semanas con respuesta plaquetaria, definida como el recuento de plaquetas igual o superior a  $50 \times 10^9/L$  en ausencia de tratamientos de rescate, durante un periodo de 6 meses. Se permitía el uso de medicación concomitante para la PTI siempre que la dosis fuera estable antes de comenzar el estudio.

Las variables secundarias fueron la respuesta plaquetaria en el día 8 de tratamiento, la reducción de tratamientos concomitantes permitidos para la PTI, así como la seguridad del fármaco. Otras variables exploratorias incluyeron la duración de la respuesta plaquetaria, disminución del sangrado y de tratamientos de rescate y datos poblaciones de farmacocinética y farmacodinámica. También se incluyeron encuestas para evaluar la calidad de vida como: Medical Outcomes Study 36 - Item Short Term Health Survey (SF-36), Treatment Satisfaction Questionnaire for Medication (TQSM) y European Quality of Life - 5 Dimensions (EQ-5D).

Los pacientes fueron estratificados de acuerdo a si habían sido esplenectomizados o no, al recuento de plaquetas basal ( $\leq 15 \times 10^9/L$  o  $> 15$  a  $< 30 \times 10^9/L$ ) y al uso basal de medicación concomitante para la PTI. La aleatorización fue realizada en una ratio 2:1 a las ramas de avatrombopag y placebo respectivamente.

El tamaño muestral inicial se recalculó en base a los resultados del estudio en fase 2 501-CL-003 en el que el porcentaje de pacientes tratados con placebo y avatrombopag con número acumulado de semanas con respuesta plaquetaria fue: 0 semanas, 80% vs. 7%; 1 semana, 20% vs. 0%; 2 semanas, 0% vs. 7%; 3 semanas, 0% vs. 7%; y 4 semanas, 0% vs. 80%, respectivamente. Con un tamaño muestral de 45 pacientes (15 en el grupo placebo y 30 en el grupo avatrombopag), se espera una potencia del 95% utilizando la prueba de suma de rangos de Wilcoxon (una prueba no paramétrica) con un nivel de significación de 0,05 (2 colas). Este recálculo permitió disminuir el número de pacientes a incluir en el estudio de 84 estimados en el protocolo original a 45 pacientes.

El estudio principal tuvo una duración de 26 semanas incluyendo 4 fases: basal, titulación, reducción de la medicación concomitante para la PTI y mantenimiento. Tras la titulación de dosis, la dosis mediana empleada fue de 19,4 mg.

En la fase de extensión, con una duración de 104 semanas, se evaluó la seguridad y tolerabilidad a largo plazo, así como la respuesta plaquetaria, sangrados y uso de medicación de rescate a largo plazo. Los pacientes que no alcanzaron un recuento de plaquetas  $\geq 30 \times 10^9/L$  a pesar de la titulación ascendente hasta la dosis máxima en el estudio principal se consideraron como sin efecto del tratamiento y fueron candidatos al estudio de extensión. La dosis mediana en el periodo de extensión fue de 25,83 mg.

## Resultados

Las características de los pacientes incluidos en el estudio principal son las siguientes:

**Tabla 1.** Características de los pacientes

	Avatrombopag (n=32)	Placebo (n=17)
Edad (años), media (DE)	46,4 (14,2)	41,2 (14,7)
< 65 años, n (%)	29 (90,6)	16 (94,1)
Mujeres, n (%)	23 (71,9)	8 (47,1)
Raza blanca, n (%)	31 (96,6)	15 (88,2)
Peso (kg), media (DE)	81,90 (22,71)	84,97 (20,48)
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media	28,99 (7,32)	29,24 (6,64)
Recuento de plaquetas basal, N (%)		
≤15x10 <sup>9</sup> /L	18 (56,3)	10 (58,8)
15-30x10 <sup>9</sup> /L	13 (40,6)	7 (41,2)
≥ 30x10 <sup>9</sup> /L	1 (3,1)	0
Esplenectomía, n (%)	11 (34,4)	5 (29,4)
Uso basal de medicación concomitante para la PTI, n (%)	15 (46,9)	7 (41,2)

Trasfusiones de plaquetas previas, n (%)	6 (18,8)	3 (17,6)
Número de tratamientos previos para la PTI, n (%)		
1	7 (21,9)	7 (41,2)
2	6 (18,8)	1 (5,9)
3	8 (25,0)	3 (17,6)
4	1 (3,1)	1 (5,9)
5 o más	10 (31,3)	5 (29,4)
Uso previo de rituximab, n (%)	6 (18,8)	3 (17,6)
Uso previo de agonistas del receptor de TPO, n (%)	12 (37,5)	6 (35,3)
Fármaco agonista del receptor de TPO, n (%)		
Romiplostim	7 (21,9)	1 (5,9)
Eltrombopag	6 (18,8)	4 (23,5)
ES501 AKR501	0	0
Otros	1 (3,1)	2 (11,8)
Respuesta previa a tratamiento para PTI, n (%)	32 (100)	16 (94,1)

Los resultados de eficacia de avatrombopag se reflejan en la tabla 2, y se detallan en el anexo:

**Tabla 2.** Resultados de las variables de eficacia.

Variable principal	Avatrombopag n=32	Placebo n=17	P
Número acumulativo de semanas acumulativas con respuesta plaquetaria en un periodo de 6 meses, media.	12,0	0,1	P<0,0001
<b>Variables secundarias</b>			
Pacientes con Respuesta plaquetaria en el día 8 de tratamiento, n (%)	21 (65,63%)	0 (0%)	P<0,0001
Proporción de Pacientes con una reducción de la medicación concomitante para el tratamiento de la PTI, n (%)	5/15 (33,33%)	0/7 (0%)	P=0,1348

El resultado de la variable principal, media de semanas acumuladas con un recuento de plaquetas superior a  $50 \times 10^9/L$ , fue de 12,0 para el grupo de avatrombopag frente a 0,1 del grupo placebo, siendo la mediana de 12,4 y 0 respectivamente. De acuerdo a los criterios de estratificación, se expone en la tabla 3 del anexo los resultados del análisis de subgrupos.

La respuesta plaquetaria en el día 8 de tratamiento fue mayor para el grupo de avatrombopag, con un 65,63% (49,17-82,08) de los pacientes, frente a 0% en el grupo placebo de forma estadísticamente significativa ( $p < 0,0001$ ). La medicación concomitante para el tratamiento de la PTI

se redujo en 5 pacientes en el grupo de avatrombopag (33% IC: 9,48-57,19) frente a ningún paciente en el grupo de placebo ( $p=0,1348$ ). Se produjo la suspensión del tratamiento concomitante para la PTI en 3 pacientes en el grupo de tratamiento con avatrombopag sin ninguna suspensión en el caso de placebo ( $p=0,5227$ ).

La respuesta plaquetaria duradera (sujetos con al menos 6 recuentos semanales por encima de  $50 \times 10^9/L$  en un periodo de 8 semanas) en el grupo de avatrombopag fue del 34,38% (17,92%-50,83%) y del 0% en el caso de placebo. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos hemorrágicos entre ambos grupos siendo del 52,9% en el caso de placebo y del 43,8% en el grupo de avatrombopag, ni en el uso de terapia de rescate con un 11,8% en el grupo placebo y un 21,9% en el de avatrombopag. Los eventos hemorrágicos fueron de grado 1 en el grupo de placebo ( $n=9$ ), mientras que en el grupo de avatrombopag fueron 11 de grado 1, dos de grado 2 y un evento de grado 3.

Durante la fase de extensión se aprecia una disminución en las medianas de las cifras de plaquetas respecto de las cifras obtenidas en el estudio principal y hasta un 35,9% de los pacientes recibió un tratamiento de rescate para la PTI.

Se produjeron desviaciones mayores del protocolo en el estudio principal en 31 de los pacientes suponiendo un 63,27% del total, ascendiendo al 68,75% en la rama de avatrombopag.

Como estudios complementarios para la evaluación de avatrombopag en el tratamiento de la PTI destaca el estudio 305 y dos estudios fase 2 el 501-CL-003 y su estudio de extensión el CL-004.

### Estudio 305

El estudio 305 fue un ensayo fase 3, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado de forma activa, de grupos paralelos con una fase de extensión abierta para evaluar la eficacia y seguridad de avatrombopag frente a eltrombopag, en adultos con PTI. El estudio se cerró de forma precoz por dificultades para el reclutamiento.

Debido a la interrupción prematura del estudio, únicamente fueron tratados 23 pacientes de los 24 aleatorizados. No se pudo realizar el análisis estadístico prediseñado debido al número limitado de pacientes (11 en el grupo de eltrombopag y 12 en el grupo de avatrombopag).

### Estudio 501-CL-003

El estudio 501-CL-003 fue un ensayo clínico fase 2 multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de grupos paralelos de 4 dosis diferentes de avatrombopag administradas una vez al día durante 28 días consecutivos en pacientes adultos con PTI.

Los pacientes fueron asignados aleatoriamente a avatrombopag 2,5 mg, 5 mg, 10 mg o 20 mg, o placebo en una proporción de 3: 3: 3: 3: 1, respectivamente, durante un periodo de 28 días.

La variable principal del estudio fue la tasa de respuesta en el día 28 de tratamiento junto con el incremento de al menos  $20 \times 10^9$  plaquetas/L si estaban en tratamiento con

corticoides y como variables secundarias se evaluaron la farmacocinética y farmacodinámica, así como seguridad y tolerabilidad.

Se incluyeron un total de 64 pacientes y aquellos que hubiesen completado 28 días de tratamiento fueron candidatos a participar en el estudio de extensión CL-004 de una duración de 6 meses para evaluar la seguridad y tolerabilidad a largo plazo, así como la eficacia y farmacocinética/farmacodinámica como objetivos secundarios.

En el estudio 501-CL-003 se observaron diferencias estadísticamente significativas entre la dosis de 20 mg de avatrombopag y placebo y entre la dosis de 20 mg de avatrombopag y de 2,5 mg.

#### Estudio 501-CL-004

En el estudio CL-004, los pacientes que habían presentado respuesta podían mantener la misma dosis a la que fueron aleatorizados en el estudio 501-CL-003. Los pacientes no respondedores iniciaban tratamiento con la dosis de 10 mg. En ambos casos se podía realizar la titulación de dosis de acuerdo a los criterios establecidos. De un total de 64 pacientes, 53 participaron en el estudio de extensión y un 66% completaron el periodo de estudio. Los recuentos de plaquetas fueron superiores en los pacientes con la dosis de 10 mg y 20 mg que en aquellos con dosis inferiores. Tras 6 meses de tratamiento el 71% de los pacientes respondedores en el estudio 501-CL-003 alcanzaron o mantuvieron recuentos plaquetarios superiores a  $100 \times 10^9$  plaquetas/L, mientras que en el grupo de no respondedores el porcentaje fue del 35,3%. Tras la interrupción del tratamiento, se observó un descenso en las tasas de respuesta en ambos subgrupos a las 4 semanas siendo del 23,1% en el brazo de respondedores y del 13,3% en el caso de no respondedores. Se produjo una disminución en el consumo del corticoides de al menos el 50% en el 58,3% de pacientes respondedores y en el 50% de los no respondedores.

#### *Evaluaciones por otros organismos*

Se dispone de una evaluación por parte del Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG)<sup>12</sup> para el uso de avatrombopag en el tratamiento de la PTI indicando que no se encuentra un beneficio añadido al tratamiento con avatrombopag respecto de las alternativas. La misma conclusión se extrae del informe del Haute Autorité de Santé (HAS)<sup>13</sup>. En el caso del Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>14</sup>, recomiendan el uso de avatrombopag en pacientes con PTI grave sintomática o con alto riesgo de sangrado, en el contexto de un programa de acceso a pacientes (PAS) que garantice la relación coste eficacia.

#### Seguridad

Los datos de seguridad de avatrombopag en el tratamiento de la PTI provienen de los estudios previamente citados: estudio 302, estudio 305, estudio 501-CL-003 y el estudio CL-004.

Los efectos adversos más frecuentemente identificados durante el tratamiento fueron (superior al 10% de los pacientes): cefalea (30,5%), fatiga (28,1%), contusiones (25,8%), epistaxis (18,8%), infecciones del tracto respiratorio superior (14,8%), trombocitopenia (disminución transitoria del recuento de plaquetas por debajo del nivel basal) (14,1%), artralgias (12,5%), sangrado gingival (12,5%), petequias (10,9%) y nasofaringitis (10,2%). Se produjo elevación de transaminasas en 5 pacientes, de los que 4 pudieron continuar el tratamiento a la misma dosis.

Respecto a la gravedad, los efectos adversos grados 3 y 4 más frecuentes que se produjeron en al menos dos pacientes fueron trombocitopenia (10,2%), incremento en el número de plaquetas (5,5%), descenso en el número de plaquetas (3,9%) y vómitos (2,3%). En un 1,6% de los pacientes se produjeron gastritis hemorrágica, náuseas, fatiga, elevación de transaminasas, accidente cerebrovascular, cefalea y epistaxis.

Como reacciones adversas de especial seguimiento se consideraron los sangrados, los eventos tromboembólicos y las segundas neoplasias que se produjeron en un 14,5%, 7% y 4,7% respectivamente. No hubo diferencias estadísticamente significativas en los eventos de sangrado entre el grupo placebo y el de avatrombopag ( $p=0,5394$ ). Se produjeron un total de 9 eventos tromboembólicos en múltiples localizaciones en el grupo de avatrombopag sin encontrarse ninguno de estos eventos en el grupo de placebo. En el caso de la aparición de neoplasia, se consideró únicamente un caso de mielofibrosis como relacionado con el tratamiento con avatrombopag. Asimismo, se observó específicamente la posible aparición de toxicidad gástrica identificada en estudios preclínicos en roedores como atrofia gástrica. La variación de las cifras de gastrina, gastrina-17, pepsinógeno I y II no superó los rangos clínicos establecidos durante el tratamiento ni en el seguimiento posterior.

La discontinuación del tratamiento por eventos adversos con avatrombopag se produjo en el 13,3% de los pacientes, siendo el aumento en el número de plaquetas y alteraciones del sistema nervioso (dolor de cabeza, insomnio o mareo) las principales causas. No se produjeron fallecimientos durante el seguimiento de los estudios.

#### Valoración del beneficio clínico

El tratamiento con avatrombopag ha demostrado ser eficaz frente a placebo en el mantenimiento de recuentos de plaquetas superiores a  $50 \times 10^9$ /L durante 6 meses. Sin embargo, la consecución del objetivo primario no se traduce en un beneficio en cuanto a morbimortalidad si bien el ensayo no había sido diseñado para tal fin.

El tratamiento de la PTI tiene como objetivo reducir la morbimortalidad asociada a cifras bajas de plaquetas disminuyendo principalmente el número de eventos hemorrágicos. El recuento plaquetario superior a  $50 \times 10^9$ /L de forma sostenida se puede considerar como una variable indirecta en la disminución del riesgo, pero en el estudio no se traduce en una disminución estadísticamente

significativa de los eventos hemorrágicos si bien la media del tiempo de exposición a avatrombopag fue superior que a placebo pudiendo existir sesgos en la evaluación. Otro objetivo que tiene el tratamiento de segunda línea es reducir la toxicidad a largo plazo de la medicación inmunosupresora. En el estudio de fase III se observa una mayor reducción de la medicación concomitante en el grupo avatrombopag, aunque la diferencia no alcanzó la significación estadística debido probablemente al bajo número de pacientes que la usaban al inicio del estudio. Tampoco se conoce el impacto en la supervivencia de los pacientes ni el impacto en su calidad de vida, en una enfermedad en la que cualquier traumatismo en la vida diaria puede suponer un riesgo relevante ante trombopenias severas.

Por lo tanto, el diseño del estudio impide conocer de forma precisa el beneficio clínico del tratamiento con avatrombopag al no encontrarse diseñado para evaluar la morbilidad o mortalidad asociada a la PTI. Por otro lado, no se dispone de comparaciones directas con los otros agonistas de la TPO (eltrombopag y romiplostim).

## DISCUSIÓN

Los datos de eficacia y seguridad de avatrombopag en el tratamiento de pacientes con PTI que no han respondido a un tratamiento de primera línea se obtiene de los estudios previamente mencionados: estudio 302, estudio 305 y dos estudios fase 2 el 501-CL-003 y su estudio de extensión el CL-004.

El estudio principal presentado para la autorización del fármaco es el estudio 302 en el que los pacientes fueron aleatorizados a avatrombopag o a placebo, ambos añadidos al tratamiento de soporte. El comparador empleado no se consideraría el estándar de tratamiento en la mayoría de los pacientes en la actualidad ya que se dispone de fármacos aprobados como romiplostim o eltrombopag para el tratamiento en la misma indicación propuesta para avatrombopag posicionados como opciones recomendadas de tratamiento junto con rituximab como uso fuera de indicación pero ampliamente utilizado en la práctica habitual<sup>5,6</sup>. Por tanto, el uso de placebo sería justificado en aquellos pacientes refractarios o intolerantes a las alternativas disponibles. Ambos fármacos se encontraban aprobados en el momento del inicio del reclutamiento por lo que ofrecer tratamiento con placebo no se considera el tratamiento óptimo en los pacientes que no hubieran recibido estos tratamientos previamente. Sin embargo, las guías de la EMA sobre el desarrollo de estudios para PTI<sup>15</sup> permiten el uso de placebo, aunque incentivan el uso de un comparador activo especialmente en el caso de que el mecanismo de acción sea agonismo sobre el receptor de la TPO y con un diseño que demuestre la no inferioridad. El estudio 305 podría haber dado respuesta a este planteamiento de no ser por su interrupción prematura.

En el estudio 302, en ambos grupos de tratamiento, un tercio aproximadamente de los pacientes habían recibido previamente tratamiento con agonistas de la TPO. Entre los pacientes asignados al tratamiento con avatrombopag, un

21,9% había recibido previamente romiplostim y un 18,8% eltrombopag, con un 100% de respuestas iniciales al tratamiento, mientras que en el grupo placebo un 5,9% de los pacientes habían recibido romiplostim y un 23,5% eltrombopag. Uno de los pacientes (5,9%) en el grupo de placebo no había presentado respuesta al tratamiento con los agonistas de la TPO. Los pacientes incluidos debían haber presentado respuesta a al menos un tratamiento antes de ser incluidos en el estudio. Se desconoce si la falta de respuesta a un tratamiento previo con agonistas de la TPO implica una falta de eficacia de avatrombopag, así como si existen mecanismos de resistencia cruzada tras el empleo de romiplostim o eltrombopag.

El enmascaramiento de ambas ramas se considera apropiado, sin embargo, el efecto terapéutico reflejado como incremento en el número de plaquetas en ambos brazos dificulta mantener el ciego sobre el tratamiento que está recibiendo el paciente siendo placebo el comparador. También destaca el elevado número de desviaciones mayores en el protocolo, que limita la validez de los resultados.

La continuación en el estudio fue desigual en cada una de las ramas de tratamiento ya que tan solo un paciente de los 17 en el grupo de placebo completó la fase inicial siendo la causa principal para el abandono temprano en esta rama la falta de eficacia. En la rama de avatrombopag, el 68,8% de los pacientes finalizaron la fase inicial del estudio. La media del tiempo de exposición fue 2,6 veces superior en la rama de avatrombopag que en la rama de placebo. Esta diferencia en el seguimiento dificulta la comparación directa de los datos de eficacia y especialmente en la seguridad.

La variable principal del estudio 302 difiere de la acordada inicialmente en un asesoramiento científico con la EMA, que consistía en el porcentaje de pacientes con respuesta duradera (definida como alcanzar al menos 6 semanas de repuesta plaquetaria (recuento de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) en las últimas 8 semanas de tratamiento sin medicación de rescate durante el periodo de tratamiento). Además, no se observaron diferencias en sangrados, hecho que debiera ser tenido en cuenta en la evaluación del beneficio/riesgo y lugar en la terapéutica del fármaco. Asimismo, la reducción o eliminación de la medicación concomitante basal para el tratamiento de la PTI se considera una variable relevante ya que limitaría las toxicidades a largo plazo de esta.

El resto de las variables secundarias son útiles para conocer el inicio y la duración de la acción, así como la seguridad y medicación concomitante y de rescate y el posible beneficio en los diferentes subgrupos de pacientes.

La estratificación de pacientes se considera que corresponde a situaciones clínicas en la práctica habitual que implican perfiles de respuesta diferentes y en los que es necesario identificar la eficacia y seguridad del tratamiento.

El efecto sobre el recuento plaquetario se produce de forma temprana con un 65,6% de pacientes con cifras iguales o superiores a  $50 \times 10^9/L$  plaquetas en el día 8 de tratamiento siendo estas respuestas sostenidas en el tiempo con la mediana de semanas con respuesta plaquetaria de 12

semanas. Se ha observado que el tratamiento es eficaz independientemente del recuento de plaquetas basal (mayor o menor de  $15 \times 10^9/L$ ), de si el paciente estaba esplenectomizado o no, así como de si requería medicación concomitante para la PTI al inicio del estudio. Sin embargo, la respuesta plaquetaria acumulada fue menor en el grupo de pacientes esplenectomizados siendo de 4,9 semanas frente a 15,9 semanas en el grupo de no esplenectomizados, en el grupo de pacientes con recuento plaquetario inferior a  $15 \times 10^9/L$  (5,3 vs. 19,2 semanas) así como en aquellos pacientes con tratamiento concomitante para la PTI (4,9 vs 15,9 semanas).

Durante la fase de extensión se aprecia un descenso en los recuentos de plaquetas que se puede asociar a un fenómeno de agotamiento del efecto o necesidad de aumentar dosis si bien el número de pacientes es bajo para extraer conclusiones robustas. Sería recomendable disponer de datos sobre la eficacia del tratamiento a largo plazo para poder conocer si el efecto terapéutico es sostenido en el tiempo, así como la duración de este, en el que caso de que sea limitado.

Respecto de la seguridad del fármaco, la población analizada es limitada (128 pacientes de los cuales 81 recibieron el tratamiento más de 6 meses y 14 durante al menos 52 semanas) para la indicación de PTI y durante un periodo de seguimiento corto para la evolución de la enfermedad. Aunque el perfil de seguridad del fármaco es aceptable en la población analizada, sería interesante disponer de un mayor seguimiento para poder confirmar las reacciones adversas especialmente a largo plazo. Los eventos graves relacionados con alteraciones en el recuento plaquetario propias de la enfermedad y de la respuesta al fármaco fueron los más frecuentes y en principio manejables con las modificaciones del tratamiento. Se identificaron 9 eventos trombóticos en la rama de avatrombopag. No hubo diferencias en el número de sangrados entre ambas ramas del estudio siendo de grado 1 en el grupo de placebo en todos los casos (52,9%) frente al 34,4% de grado 1, 6,3% de grado 2 y 3,1% de grado 3 en el grupo de avatrombopag. Tampoco se encontraron diferencias en el uso de la medicación de rescate ( $p=0,4668$ ) entre ambos grupos de tratamiento teniéndose que realizar transfusiones en un paciente en cada rama de tratamiento. Debido al seguimiento desigual en las ramas de tratamiento, los datos se presentaron ajustados a la exposición indican que la incidencia de eventos adversos entre ambas ramas es similar.

En la actualidad se encuentran disponibles en España romiplostim y eltrombopag en el tratamiento de la PTI refractaria a otros tratamientos, siendo posibles alternativas al uso de avatrombopag. Los principales datos de eficacia y seguridad de eltrombopag proceden del estudio RAISE<sup>16</sup>, con 197 pacientes, mientras que en el caso de romiplostim se dispone de dos estudios pivotaes con un total de 125 pacientes. Aunque las poblaciones de estudio no son comparables en términos de definición de diagnóstico de PTI, definición de respuesta y del uso de terapia de rescate, en ambos casos se contemplaban como variables secundarias el número de semanas con recuento plaquetario igual o superior a  $50 \times 10^9/L$  siendo de 11,3 en el caso de

eltrombopag y de 14 en el caso de romiplostim mientras que en el estudio 302 con avatrombopag fue de 12,0 semanas. El uso de medicación de rescate fue similar en los principales estudios de los 3 fármacos siendo del 21,9%, 18% y 23% para avatrombopag, eltrombopag y romiplostim respectivamente. Cabe destacar que, a diferencia de avatrombopag, para ambos fármacos se observaron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de sangrados y en el uso de medicación concomitante respecto a placebo, aunque estos resultados provienen de análisis secundarios.

En el metaanálisis en red incluido en el EPAR comparando avatrombopag con eltrombopag no se identifica superioridad de avatrombopag frente a eltrombopag en el número acumulado de semanas con respuesta plaquetaria. Tampoco se observan diferencias relevantes en la respuesta plaquetaria en los días 8 y 28 de tratamiento ni en la semana 6 ni en el sexto mes del inicio del estudio. Los autores indican que existen diferencias entre ambos estudios en lo referente especialmente a los objetivos de los estudios y los tiempos de exposición que dificultan la obtención de comparaciones robustas.

El perfil de seguridad de avatrombopag respecto de los agonistas de la TPO es comparable reflejando como más comunes, efectos adversos como cefalea, fatiga, alteraciones gastrointestinales, artralgias o dolor óseo.

Fostamatinib representa una alternativa de tratamiento en pacientes con PTI crónica que recaen después del tratamiento con corticoides y/o inmunoglobulinas i.v., esplenectomía (si fuese considerada), como una posible tercera línea tras el fracaso de TPO-AR, tanto de eltrombopag como de romiplostim. La evidencia del uso de fostamatinib proviene de 2 estudios controlados con placebo (FIT-1 y FIT-2)<sup>17</sup> en pacientes adultos con PTI persistente o crónica tratada previamente. Se incluyeron un total de 150 pacientes que habían tenido una respuesta insuficiente al tratamiento previo (que incluía corticosteroides, inmunoglobulinas, esplenectomía y/o un agonista de la TPO) permitiendo el uso de medicación concomitante para la PTI. Hasta un 48% de los pacientes había recibido tratamiento previo con agonistas de la TPO. La variable principal fue la respuesta plaquetaria estable medida como un recuento de plaquetas superior a  $50 \times 10^9/L$  en al menos 4 de las 6 visitas entre las semanas 14 y 24. Los resultados del estudio muestran un 17% de respuesta plaquetaria estable en el grupo de fostamatinib frente al 2% en el grupo placebo ( $p=0,0071$ ), siendo este porcentaje del 14% en el grupo de pacientes refractarios a 3 o más terapias previas para la PTI ( $n=72$ ) frente al 0% en el grupo placebo ( $p=0,0287$ ). La respuesta plaquetaria (recuento de plaquetas superior a  $50 \times 10^9/L$ ) en la semana 12 tuvo lugar en el 22,8% de los pacientes.

Las principales reacciones adversas durante el tratamiento con fostamatinib fueron hipertensión, diarrea, hepatotoxicidad, neutropenia e infecciones. Las reacciones adversas grado 3-4 tuvieron lugar en un 15,7% y 14,6% de los grupos de fostamatinib y placebo respectivamente. La incidencia de hemorragias fue del 29% y 37% en los pacientes de los grupos de fostamatinib y placebo, respectivamente.

No se disponen de estudios que comparen la eficacia y seguridad de avatrombopag y fostamatinib y no pueden extraerse conclusiones de ambos estudios debido a las diferencias en población y diseño de los mismos.

## CONCLUSIÓN

Avatrombopag ha sido autorizado en el tratamiento de la trombocitopenia inmune primaria crónica (PTI) en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos

Avatrombopag ha demostrado incrementar de forma significativa el recuento de plaquetas en pacientes diagnosticados de PTI frente a placebo consiguiendo una mediana de 12 semanas de respuesta plaquetaria en ausencia de tratamiento de rescate en un periodo de 6 meses. El aumento en las cifras de plaquetas se produce de forma temprana por lo que es necesario un control exhaustivo en las primeras semanas con el fin de evitar casos de trombocitosis que puedan implicar un riesgo de trombosis.

En el periodo de seguimiento no se han demostrado beneficios en cuanto a la reducción de sangrados ni la reducción en la medicación concomitante para el tratamiento de la PTI. Se desconoce el impacto en la supervivencia considerando la variable principal poco adecuada para conocer el beneficio real del fármaco en la morbimortalidad de la PTI.

Con los datos disponibles de seguridad, limitados en cuanto a número de pacientes y seguimiento, se considera que el perfil de seguridad es concordante con el ya establecido para otros agonistas del receptor de la trombopoyetina (TPO), siendo necesarios estudios con mayor reclutamiento y seguimiento que permitan establecer la seguridad a largo plazo y en una población más amplia.

Los pacientes con riesgo trombotico aumentado se excluyeron del estudio por lo que, debido al potencial riesgo de eventos tromboticos, se debe considerar el balance beneficio-riesgo en pacientes con alto riesgo tromboembólico tales como pacientes con alteraciones en factores de coagulación que aumenten un estado protrombotico, neoplasias, edad avanzada, inmovilización prolongada, cirugías, obesidad, fumadores y medicación que aumente el riesgo de trombosis como anticonceptivos orales.

No se dispone de estudios comparativos respecto a las alternativas disponibles para el tratamiento de la PTI refractaria y no se cuenta, por tanto, con comparaciones directas para evaluar la eficacia y seguridad frente a las diferentes alternativas. En análisis secundarios exploratorios, romiplostim y eltrombopag sí mostraron diferencias estadísticamente significativas frente a placebo en la reducción de sangrados y en el uso de medicación concomitante para la PTI en sus correspondientes ensayos.

Avatrombopag se considera una alternativa a eltrombopag, romiplostim en el tratamiento de la PTI refractaria sin diferencias relevantes en cuanto a eficacia y seguridad con los datos disponibles hasta la actualidad.

Avatrombopag es de administración oral, mientras que romipostim requiere administración subcutánea en un entorno hospitalario. Asimismo, a diferencia de eltrombopag, no requiere ayuno ni interacciona con antiácidos, productos lácteos, con alto contenido en calcio o suplementos minerales.

## CONSIDERACIONES FINALES DEL GC REVALMED SNS

*La Dirección General de Cartera Común de Servicios del SNS y Farmacia (DGCCSSNSYF) ha emitido resolución de financiación para la indicación de **DOPTELET**<sup>®</sup> (avatrombopag) para el tratamiento de la trombocitopenia inmunitaria (TPI) primaria crónica en pacientes adultos que no responden a otros tratamientos (p. ej., corticosteroides, inmunoglobulinas).*

*La elección entre **DOPTELET**<sup>®</sup> (avatrombopag) y las alternativas existentes se deberá basar fundamentalmente en criterios de eficiencia.*

## REFERENCIAS

- <sup>1</sup>Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3308-15.
- <sup>2</sup>Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, Fryzek J, Kaye JA. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*. 2009 Apr;145(2):235-44.
- <sup>3</sup>Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR; Northern Region Haematology Group. Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*. 2003 Sep;122(6):966-74.
- <sup>4</sup>Frederiksen H, Schmidt K. The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*. 1999 Aug 1;94(3):909-13.
- <sup>5</sup>Lambert MP, Gernsheimer TB. Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*. 2017 May 25;129(21):2829-2835.
- <sup>6</sup>Gernsheimer T. Epidemiology and pathophysiology of immune thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol Suppl*. 2008 Feb;(69):3-8.
- <sup>7</sup>Cohen YC, Djulbegovic B, Shamai-Lubovitz O, Mozes B. The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts. *Arch Intern Med*. 2000 Jun 12;160(11):1630-8.
- <sup>8</sup>Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic

thrombocytopenic purpura. *Blood*. 2001 May 1;97(9):2549-54.

<sup>9</sup>Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866.

<sup>10</sup>Sanz MA, Vicente V, Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI: Documento de consenso. SEHH.

<sup>11</sup>Doptelet Public Assessment Report. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf)

<sup>12</sup>Evaluación Doptelet Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG). Disponible en: <https://www.gesundheitsinformation.de/avatrombopag-doptelet-bei-chronischer-immunthrombozytopenie.html>

<sup>13</sup>Evaluación Doptelet del Haute Autorité de Santé (HAS). Disponible en: [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3287338/fr/doptelet20-mg-avatrombopag](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3287338/fr/doptelet20-mg-avatrombopag)

<sup>14</sup>Evaluación Doptelet Scottish Medicines Consortium (SMC). Disponible en: <https://www.scottishmedicines.org.uk/medicines-advice/avatrombopag-doptelet-full-smc2345/>

<sup>15</sup>Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. 20 February 2014 EMA/CHMP/153191/2013 Oncology Working Party. Disponible en: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf)

<sup>16</sup>Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, Arning M, Stone NL, Bussel JB. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402.

<sup>17</sup>Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W, Hellmann A, Windyga J, Sivcheva L, Khalafallah AA, Zaja F, Cooper N, Markovtsov V, Zayed H, Duliege AM. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol*. 2018 Jul;93(7):921-930. doi: 10.1002/ajh.25125. Epub 2018 May 15

## GRUPO DE EXPERTOS

(por orden alfabético)

**Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios**

**Javier Letellez Fernández.** Servicio de Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Fuenlabrada. Madrid

**Nodos de la red REvalMed: Nodo de Patología cardiovascular y factores de riesgo CV, Hematología no oncológica y respiratorio. Subnodo de Hematología no oncológica**

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

El Laboratorio Titular, la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria, la Sociedad Española de Farmacología Clínica, la Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia, la Alianza General de Pacientes, el Foro Español 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 Grupo de Coordinación de la REvalMed.

**ANEXO**

**Tabla 1.** Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares

<b>Características diferenciales comparadas con otras alternativas similares</b>			
<b>Nombre</b>	<b>Avatrombopag (Doptelet®)</b>	<b>Eltrombopag (Revolade®)</b>	<b>Romiplostim (Nplate®)</b>
Presentación	Comprimidos de 20mg	Comprimidos de 25mg y 50mg	Vial de polvo y disolvente para solución inyectable de 250mcg y 500mcg.
Posología	La dosis inicial recomendada de avatrombopag es de 20 mg una vez al día. Después de iniciar el tratamiento, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ . No se debe sobrepasar la dosis diaria de 40mg.	La dosis inicial recomendada de eltrombopag es de 50 mg una vez al día. Para pacientes con ascendencia asiática el tratamiento con eltrombopag se debe iniciar a una dosis de 25 mg una vez al día. Después de iniciar el tratamiento, la dosis se debe ajustar para alcanzar y mantener un recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/L$ . No se debe sobrepasar la dosis diaria de 75 mg.	La dosis inicial es de 1 mcg/kg calculada en función del peso corporal real. La dosis semanal de romiplostim debe aumentarse en incrementos de 1 mcg/kg hasta que el paciente alcance un recuento plaquetario $\geq 50 \times 10^9/L$ . No se debe sobrepasar la dosis máxima semanal de 10 mcg/kg.
Indicación aprobada en FT o no	Sí	Sí	Sí
Efectos adversos	Reacciones adversas muy frecuentes: cefalea y cansancio. Otras reacciones adversas consideradas de especial relevancia son los eventos tromboembólicos, hipersensibilidad y trombocitopenia tras la suspensión del tratamiento.	Reacciones adversas muy frecuentes: nasofaringitis, infecciones tracto respiratorio superior, náuseas, diarrea, tos, dolor orofaríngeo, rinorrea y aumento de transaminasas. Otras reacciones adversas consideradas de especial relevancia son la aparición de eventos trombóticos/tromboembólicos, hepatotoxicidad, segundas neoplasias, anormalidades citogenéticas y aumento de reticulina en médula ósea	Reacciones adversas muy frecuentes: rinitis, infecciones del tracto respiratorio superior, hipersensibilidad, cefalea, dolor orofaríngeo y dolor abdominal. Otras reacciones adversas consideradas de especial relevancia son la aparición de hemorragias, trombocitosis, progresión de síndrome mielodisplásico, trombocitopenia tras la suspensión del tratamiento e inmunogenicidad.
Utilización de recursos*	Administración oral. Dispensación hospitalaria.	Administración oral. Dispensación hospitalaria.	Administración subcutánea. Dispensación hospitalaria.
Conveniencia**	Administrar con alimentos.	Se debe tomar al menos dos horas antes o cuatro horas después de cualquiera de los siguientes productos: antiácidos, productos lácteos (u otros alimentos que contengan calcio), o suplementos minerales que contengan cationes polivalentes (por ej. hierro, calcio, magnesio, aluminio, selenio y zinc) con el fin de evitar la disminución en la absorción del fármaco.	Requiere la administración por parte de personal sanitario.
Otras características diferenciales	NA	NA	NA
* Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas, p.ej. prueba diagnóstica diferencial, administración en hospital de día vs tratamiento oral o subcutáneo, etc.			
** Siempre que sean aspectos diferenciales con las alternativas que puedan influir en su eficacia o eficiencia. P.ej. Relacionados con la administración, preparación, adherencia, interacciones relevantes, o contraindicaciones.			

**Tabla 2.** Resultados detallados de las variables de eficacia

Extracción y expresión de resultados en variables binarias en el IPT					
	Avatrombopag n=32	Placebo n=17	RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto	p	NNT (IC 95%)
<b>Variable principal</b>					
Media de semanas acumulativas con respuesta plaquetaria en un periodo de 6 meses.	12,0	0,1	-	P<0,0001	-
<b>Variables secundarias</b>					
Respuesta plaquetaria en el día 8 de tratamiento, n (%)	21 (65,63%)	0 (0%)	65,63% (IC95: 49,17% a 82,08%)	P<0,0001	2 (1 a 2)
<b>Variable evaluada en el estudio</b>	<b>Avatrombopag n=15</b>	<b>Placebo n=7</b>	<b>RAR (IC 95%) Diferencia Riesgo Absoluto</b>	<b>p</b>	<b>NNT (IC 95%)</b>
Proporción de pacientes con una reducción de la medicación concomitante para el tratamiento de la PTI, n (%)	5 (33,33%)	0 (0%)	33,33% (IC95: 9,48% a 57,19%)	P=0,1348	-

**Tabla 3.** Resultados del análisis de subgrupos según los factores de estratificación.

Número acumulativo de semanas con respuesta plaquetaria			
	AVATROMBOPAG (Media)	PLACEBO (Media)	p
Recuento de plaquetas basal			
≤15x10 <sup>9</sup> /L	8,7	0,0	0,0002
>15x10 <sup>9</sup> /L	16,2	0,3	0,0007
Esplenectomía			
Sí	8,7	0,0	0,0092
No	13,7	0,2	<0,001
Medicación concomitante para PTI			
Sí	9,1	0,0	0,0021
No	14,5	0,2	<0,001

PTI: púrpura trombocitopénica idiopática.