

Fostamatinib i avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia immune

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

03 de novembre de 2022

Autors:

En l'elaboració d'aquest informe han participat:

- Membres del Consell Assessor de la Medicació Hospitalària del Programa d'harmonització farmacoterapèutica del CatSalut: Antònia Agustí, Ana Aldea, Enric Barba, Maite Bartolí, Joan Carles, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallof, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres, Rosa Vidal.
- Consultors experts del Programa d'harmonització farmacoterapèutica: Josep Maria Ribera i Jordi Esteve
- Experts clínics externs: David Valcárcel Ferreiras (Servei d'Hematologia de l'Hospital Universitari de la Vall d'Hebron), Silvana Novelli Canales (Servei d'Hematologia Clínica de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau), i Elisa Orna Montero (Servei d'Hematologia de l'Hospital Germans Tries i Pujol-ICO Badalona)
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Enric Lizano, Caridad Pontes, Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital de la Santa Creu i Sant Pau: Ingrid Gasó

L'autoria d'aquest document correspon al Programa d'harmonització farmacoterapèutica i pot no coincidir totalment amb els plantejaments fets pels experts que han estat consultats durant el procés d'avaluació.

Suggerim que aquest document sigui citat de la manera següent: Programa d'harmonització farmacoterapèutica. Fostamatinib i avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia immune: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2022.

Paraules clau: trombocitopènia immune, fostamatinib, avatrombopag.

Alguns drets reservats

©2022, Generalitat de Catalunya. Servei Català de la Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>

Edita:

Servei Català de la Salut

URL: <http://catsalut.gencat.cat/ca/proveidors-professionals/farmacia-medicaments/programa-harmonitzacio-farmacoterapeutica/informes-avaluacio-acords-medicaments-harmonitzats/a-z/>

Índex

| | |
|--|----|
| 1. Punts clau | 4 |
| 2. Àrea descriptiva del problema de salut | 5 |
| 2.1. Descripció del problema de salut | 5 |
| 2.2. Tractament de la malaltia | 5 |
| 3. Àrea descriptiva del medicament | 7 |
| 3.1. Utilització en poblacions especials..... | 8 |
| 3.2. Dades farmacocinètiques | 9 |
| 4. Evidència disponible | 9 |
| 5. Avaluació de l'eficàcia | 11 |
| 5.1. Assaigs clínics | 11 |
| 5.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis..... | 20 |
| 6. Avaluació de la seguretat | 21 |
| 6.1. Esdeveniments adversos | 21 |
| 6.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis..... | 25 |
| 6.3. Contraindicacions, precaucions i interaccions | 25 |
| 6.4. Pla de gestió de riscos | 29 |
| 7. Validesa interna i aplicabilitat | 29 |
| 8. Àrea econòmica | 32 |
| 8.1. Cost del tractament | 32 |
| 8.1. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari | 34 |
| 8.2. Escenaris alternatius | 36 |
| 9. Bibliografia | 40 |

1. Punts clau

- Fostamatinib és un inhibidor de la tirosina-cinasa esplènica que redueix la destrucció de plaquetes mediada per anticossos i avatrombopag és un agonista del receptor de la trombopoetina que augmenta la producció de plaquetes. Fostamatinib està indicat en el tractament de la trombocitopènia immune (PTI) crònica, i avatrombopag en PTI crònica primària, tots dos en pacients adults que no responen a altres tractaments. Ambdós fàrmacs estan finançats en la indicació autoritzada.
- Es disposa de 3 assaigs clínics aleatoritzats de fase III, multicèntrics, de cegament doble, controlats amb placebo i de superioritat que avaluen l'eficàcia i seguretat de fostamatinib (FIT1 i FIT2) i avatrombopag (302) en el tractament de la PTI. Les variables principals van ser la resposta plaquetària estable a la setmana 24 (FIT1 i FIT2) i el nombre de setmanes amb resposta plaquetària (302). La resposta plaquetària es defineix com un recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$.
- Fostamatinib i avatrombopag han mostrat diferències estadísticament significatives enfront de placebo amb un 15,7 % vs. 0 % de pacients amb resposta plaquetària estable a la setmana 24 amb fostamatinib enfront de placebo en l'estudi FIT1, 18,0 % vs. 4,2 % en FIT2, i de 12,4 vs. 0 setmanes en resposta plaquetària amb avatrombopag enfront de placebo en l'estudi 302. Respecte a la reducció dels esdeveniments hemorràgics, no es van observar diferències estadísticament significatives entre fostamatinib i placebo ni entre avatrombopag i placebo.
- No es disposa de comparacions directes entre els tractaments avaluats ni amb la resta d'alternatives terapèutiques.
- El perfil de seguretat de fostamatinib es caracteritza per hipertensió, diarrees, nàusees, augment d'enzims hepàtics, infeccions respiratòries, neutropènia i neutropènia febril.
- El perfil de seguretat d'avatrombopag es caracteritza per cefalea, fatiga, infecció del tracte respiratori superior, artràlgia, epistaxi, sagnat gingival i nasofaringitis. Cal destacar els esdeveniments tromboembòlics i les segones neoplàsies.
- Fins ara, no es disposa de dades de qualitat de vida per a cap dels dos tractaments avaluats i les dades a llarg a termini es consideren limitades.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS D'ACORD A CRITERIS CLÍNICS DEFINITS

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La trombocitopènia immune (PTI) primària és una malaltia minoritària autoimmune adquirida que es caracteritza per la presència de trombocitopènia aïllada, definida com un recompte plaquetari en sang perifèrica $< 100.000/\mu\text{L}$. Els mecanismes fisiopatològics de la PTI no es coneixen amb exactitud, però es creu que inclouen la destrucció de plaquetes mediada per anticossos, la megacariocitopoesi deteriorada, i la destrucció de plaquetes mediada per cèl·lules T.¹ En la PTI primària no hi ha evidència d'altres causes que puguin associar-se a trombocitopènia o bé aquesta no és secundària a altres condicions que comporten una destrucció immune de les plaquetes (PTI secundària).²

La PTI es classifica segons la durada en PTI de recent diagnòstic (< 3 mesos de durada), PTI persistent (3-12 mesos de durada) i PTI crònica (≥ 12 mesos de durada).²

La incidència a Europa varia d'1,6 a 4,4 casos per cada 100.000 habitants/any i la prevalença és de 9,5 a 26/100.000 adults. La incidència augmenta amb l'edat i és la mateixa per a homes i dones excepte en edats d'entre 30 i 60 anys en que és més prevalent en dones. En els adults, apareix de forma insidiosa, sense cap alteració precedent o factor desencadenant, i posteriorment tendeix a cronificar-se.¹

El diagnòstic de la PTI és d'exclusió, quan els antecedents, l'exploració física i el recompte en sang perifèrica no suggereixen una altra etiologia de la trombocitopènia.

La simptomatologia és variable. Molts pacients poden no tenir símptomes o presentar hematomes mínims, mentre que altres pacients poden experimentar sagnats greus que poden incloure hemorràgia gastrointestinal, hemorràgia en pell i mucoses o hemorràgia intracranial. La presentació més habitual és el sagnat mucocutani, l'epistaxi, l'equimosi o altres manifestacions hemorràgiques, coincidint amb un recompte de plaquetes inferior a $20.000/\mu\text{L}$. No obstant, la severitat de la trombocitopènia no es correlaciona de manera exacta amb el risc de sagnat. En general, si es compara amb altres situacions que cursen amb plaquetopènia, els pacients amb PTI tenen menys intensitat i freqüència de manifestacions hemorràgiques per a qualsevol xifra de plaquetes. Per altra banda, els pacients amb PTI tenen també un risc major d'esdeveniments trombòtics arterials i venosos, la causa dels quals encara no està ben definida. Sovint els pacients experimenten fatiga, debilitat, depressió que, juntament amb els efectes secundaris del tractament, el neguit per la xifra de plaquetes i el risc d'infecció, impacten en la qualitat de vida dels pacients.²

L'hemorràgia greu, que pot arribar a ser mortal, és l'aspecte més crític de la malaltia. La taxa estimada d'hemorràgies mortals és del 0,02-0,04 casos per pacient adult durant un any en risc¹, que tot i semblar baixa, constitueix un risc continu per als pacients amb PTI.

2.2. Tractament de la malaltia

L'objectiu del tractament és obtenir i mantenir un recompte plaquetari suficient per prevenir esdeveniments hemorràgics greus. Tot i que no hi ha un llindar de recompte plaquetari que es relacioni directament amb el risc de sagnat, sembla ser que aquest risc s'incrementa quan la xifra de plaquetes és $< 20.000/\mu\text{L}$. Per aquesta raó, s'estableix com a objectiu mantenir un recompte plaquetari de 20.000-30.000 plaquetes/ μL , individualitzant-lo segons el pacient. Rarament s'indicarà tractament en pacients amb > 20.000 plaquetes/ μL en absència de sagnat o d'altres causes que alterin l'hemostàsia del pacient (traumatismes, cirurgia, comorbiditats o factors d'alt

risc de sagnat (com els tractaments anticoagulants)) i la presència de fatiga o altres símptomes no hemorràgics de la PTI. Així doncs, per sobre de 20.000-30.000 plaquetes/ μ L i en absència de manifestacions hemorràgiques, l'estratègia de maneig serà la vigilància clínica.³

Actualment, el tractament de primera línia es basa en corticoesteroides en esquemes de curta durada, que en cas de sagnat sever, es poden associar a immunoglobulines intravenoses. La major part dels pacients respondran a una primera línia, tot i així, és molt probable que les respostes no siguin mantingudes en el temps i es presentin recaigudes, motiu pel qual necessitaran retractar-se amb corticoesteroides o possiblement passar a un tractament de segona línia.

Clàssicament, el tractament de segona línia ha estat l'esplenectomia que proporciona taxes de resposta elevades i duradores però que presenta els inconvenients associats a la cirurgia, motiu pel qual ha quedat relegada a línies més tardanes després de l'aparició dels agonistes del receptor de la trombopoetina (AR-TPO) romiplostim i eltrombopag, que presenten unes taxes de resposta elevades i un bon perfil de seguretat i que, actualment, són l'opció preferent en segona línia.² L'elecció entre romiplostim i eltrombopag vindrà determinada per les preferències del pacient, les seves característiques clíniques, els costos i la disponibilitat dels tractaments, tenint en compte que en la majoria de pacients el tractament s'haurà de mantenir en el temps.

Per a pacients que fracassen a la segona línia, les opcions preferents seran l'esplenectomia, que presenta altes taxes de resposta sostinguda però amb els inconvenients de la cirurgia i el risc d'infecció, i el rituximab (fora d'indicació de fitxa tècnica), que presenta bones taxes de resposta però que no es mantenen en el temps.

Per a pacients sense resposta a cap dels tractaments esmentats, existeixen diferents tractaments farmacològics amb un nivell baix d'evidència de la seva eficàcia i que inclouen: azatioprina, ciclosporina, ciclofosfamida, danazol, dapsona, micofenolat de mofetil i alcaloides de la vinca. Cal tenir en compte que de tots aquests, l'únic tractament indicat en PTI és l'azatioprina.^{3,4}

Fostamatinib és un inhibidor de la tirosina-cinasa esplènica que redueix la destrucció de plaquetes mediada per anticossos i avatrombopag és un agonista del receptor de la trombopoetina que provoca un augment en la producció de plaquetes. Ambdós fàrmacs estan indicats en el tractament de la PTI crònica en pacients adults que no responen a altres tractaments i tenen finançament en la indicació autoritzada.⁵⁻⁷

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques de fostamatinib (Tavlesse®) i avatrombopag (Doptelet®)

| Principi actiu | Fostamatinib | Avatrombopag |
|---|--|---|
| Nom comercial ⁸ | Tavlesse® | Doptelet® |
| Laboratori ⁸ | Instituto Grifols, S.A. | Swedish Orphan Biovitrum AB |
| Presentacions ⁸ | Comprimits de 100 mg i de 150 mg recoberts amb pel·lícula | Comprimits de 20 mg recoberts amb pel·lícula |
| Excipients de declaració obligatòria ⁸ | Mannitol Sodi | Lactosa monohidrat |
| Codi ATC ⁸ | B02BX09- antihemorràgics, altres hemostàtics sistèmics | B02BX08- antihemorràgics, altres hemostàtics sistèmics |
| Procediment d'autorització ⁹ | Centralitzat | Centralitzat |
| Condicions de dispensació ¹⁰ | Ús hospitalari. Amb recepta | Diagnòstic hospitalari. Amb recepta |
| Indicació avaluada i data d'autorització ⁹ | EMA ⁵ (09/01/2020): tractament de la trombocitopènia immune (PTI) crònica en pacients adults que són resistents a altres tractaments FDA ¹¹ (17/04/2018): tractament de la trombocitopènia en pacients adults amb trombocitopènia immune crònica (PTI) amb resposta insuficient a tractaments previs | EMA ⁶ (19/01/2021): tractament de la trombocitopènia immune (PTI) primària crònica en pacients adults que no responen a altres tractaments FDA ¹¹ (26/06/2019): tractament de la trombocitopènia en pacients adults amb trombocitopènia immune crònica (PTI) amb resposta insuficient a tractaments previs |
| Altres indicacions ⁸ | No | Tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb malaltia hepàtica crònica programats per sotmetre's a algun procediment invasiu |
| Situació de finançament ⁷ | 01/09/2021 Finançat en la indicació autoritzada | 01/07/2022 Finançat en la indicació autoritzada |
| Mecanisme d'acció ^{5,6} | Fostamatinib és un profàrmac que exerceix la seva activitat a través del seu metabòlit actiu R406, que és un inhibidor de la tirosina-cinasa esplènica (SYK). R406 inhibeix la transducció de senyals dels receptors dels limfòcits B i dels receptors activadors d'Fc, que tenen una funció essencial en les respostes cel·lulars mediatees per anticossos. R406 redueix la destrucció de les plaquetes mediada per anticossos. | Agonista del receptor de trombopoetina (AR-TPO) que estimula la proliferació i la diferenciació de megacariòcits de les cèl·lules progenitores de la medul·la òssia, que dona com a resultat un augment en la producció de plaquetes. Avatrombopag no competeix amb la TPO pel seu receptor, motiu pel qual proporciona un efecte additiu a la producció de plaquetes mediada per la TPO. |
| Posologia i forma d'administració ^{5,6} | Via oral (amb o sense aliments) La dosi inicial recomanada és de 100 mg BID, al cap de 4 setmanes es pot augmentar a 150 mg BID (dosi màxima).* | Via oral (amb aliments) La dosi inicial recomanada és de 20 mg QD [∞] i la dosi màxima és de 40 mg QD.* |

BID: dos cops al dia; QD: un cop al dia; SYK: de l'anglès *spleen tyrosine kinase*

* L'ajustament posològic al llarg del tractament està condicionat al recompte plaquetari. La fitxa tècnica específica els diferents nivells posològics segons recompte plaquetari; consulteu-la per obtenir informació detallada al respecte.

∞ La dosi inicial recomanada per a pacients en tractament concomitant amb inductors dobles moderats o potents de CYP2C9 i CYP3A4/5, o només de CYP2C9 és de 40 mg QD.

≠ La dosi inicial recomanada per a pacients en tractament concomitant amb inhibidors dobles moderats o potents de CYP2C9 i CYP3A4/5, o només de CYP2C9 és de 20 mg tres cops per setmana.

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

| Principi actiu | Fostamatinib ⁵ | Avatrombopag ⁶ |
|--|---|--|
| Pacients d'edat avançada | No és necessari ajustar la dosi en pacients d'edat avançada. | No és necessari ajustar la dosi en pacients de 65 anys o més. |
| Pediatria | No s'ha d'utilitzar en menors de 18 anys degut a les reaccions adverses en els ossos en creixement actiu observades en els estudis preclínic. | No es disposa de dades en la població pediàtrica. |
| Insuficiència renal | No és necessari l'ajustament de dosis. | No és necessari l'ajustament de dosis. No es disposa de dades en pacients amb IR greu. |
| Insuficiència hepàtica | No s'ha d'utilitzar en pacients amb insuficiència hepàtica greu. En pacients amb insuficiència hepàtica lleu o moderada s'ha de vigilar la funció hepàtica durant tot el tractament. | No és necessari l'ajustament de dosis per a pacients amb insuficiència hepàtica entre lleu (Child-Pugh A) i moderada (Child-Pugh B). Hi ha informació limitada en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C, puntuació MELD > 24). Valorar el balanç risc-benefici a l'hora d'iniciar el tractament en aquests pacients. |
| Fertilitat, embaràs i lactància^{5,6} | <u>Fertilitat</u> : les dones en edat fèrtil han d'utilitzar mètodes anticonceptius eficaços durant el tractament i durant almenys un mes després de l'última dosi. No es disposa de dades sobre l'efecte de fostamatinib en la fertilitat humana. Estudis en animals suggereixen que fostamatinib pot afectar la fertilitat femenina, però no han mostrat efectes adversos sobre la fertilitat masculina. <u>Embaràs</u> : contraindicat, pot causar dany fetal. <u>Lactància</u> : estudis en animals han demostrat l'excreció de metabòlits de fostamatinib en la llet. No es pot descartar un risc per als lactants. S'ha d'interrompre la lactància durant el tractament i durant almenys un mes després de l'última dosi. | <u>Fertilitat</u> : els estudis en animals no suggereixen afectació en la fertilitat masculina ni femenina. No s'ha establert en la fertilitat humana i no es pot descartar el risc. No es recomana el tractament en dones en edat fèrtil que no utilitzin mètodes anticonceptius. <u>Embaràs</u> : estudis en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció. No se'n recomana l'ús durant l'embaràs. <u>Lactància</u> : el medicament es pot excretar a través de la llet materna. S'ha de decidir sobre la interrupció de la lactància o el tractament després de considerar els beneficis en cada cas. |
| Polimorfismes de pèrdua de funció de CYP2C9 | - | L'exposició a avatrombopag pot augmentar en els pacients amb polimorfismes de pèrdua de funció de CYP2C9 * 2 i CYP2C9 * 3. |

IR: insuficiència renal. MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

3.2. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Característiques farmacocinètiques de fostamatinib i avatrombopag

| Principi actiu | Fostamatinib ^{1,5} | Avatrombopag ⁶ |
|--------------------|--|--|
| Absorció | La biodisponibilitat absoluta mitjana del metabòlit actiu de fostamatinib, R406, és del 55 % (interval 30-85 %) i la concentració màxima s'assoleix al cap d'1,5 h (interval 1-4). L'equilibri estacionari s'assoleix als 3-4 dies de tractament. | La biodisponibilitat oral és del 44 % i s'assoleix una concentració màxima entre les 6 i 8 hores després de l'administració. L'equilibri estacionari s'aconsegueix el dia 5 de tractament. Se'n recomana l'administració amb aliments, atès que així es redueix de manera significativa (50 % aproximadament) la variabilitat farmacocinètica intraindividual i interindividual. |
| Distribució | La proporció d'unió a proteïnes plasmàtiques en humans és del 98,3 %. El volum de distribució mitjà en estat d'equilibri és de 256 L. | En estudis <i>in vitro</i> , la proporció d'unió a proteïnes plasmàtiques és > 96 %. El volum de distribució en pacients amb trombocitopènia immunitària crònica és de 235 L aproximadament. |
| Metabolisme | Es metabolitza a l'intestí per la fosfatasa alcalina i forma el principal metabòlit actiu R406. R406 es metabolitza principalment per oxidació, a través del CYP3A4 i per glucuronidació, a través de l'UDP glucuronosiltransferasa [UGT]1A9. L'ús concomitant amb inductors o inhibidors potents d'aquests enzims pot disminuir o augmentar respectivament la seva exposició. | Es metabolitza principalment pels citocroms CYP2C9 i CYP3A4. L'ús concomitant amb inductors o inhibidors potents d'aquests citocroms pot disminuir o augmentar respectivament la seva exposició. Avatrombopag és un substrat de la glicoproteïna-P (P-gp). |
| Eliminació | S'excreta principalment per via fecal (80 %) i l'excreció urinària representa un 20 %. La semivida d'eliminació d'R406 és d'aproximadament 15 hores. | S'excreta principalment per via fecal (88 %) i l'excreció urinària representa un 6 %. La semivida d'eliminació en voluntaris sans va ser de 19 hores. |

Es recomana consultar les fitxes tècniques de [fostamatinib \(Tavlesse®\)](#) i [d'avatrombopag \(Doptelet®\)](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica fins a principis de maig de 2022.

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia i la seguretat de fostamatinib i d'avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia immune primària prové de 3 estudis pivot fase III, i de 4 estudis de suport/extensió.

Fostamatinib:

Estudis pivot:

- **FIT1/C788047 (NCT02076399) i FIT2/C788048 (NCT02076412)**^{1,12}: estudis d'idèntic disseny, assaigs clínics de fase III, multicèntrics, aleatoritzats 2:1, de cegament doble, controlats amb placebo i de superioritat, de 24 setmanes de durada, que van incloure pacients adults amb PTI primària persistent o crònica amb resposta insuficient a tractament previ amb AR-TPO (romiplostim o eltrombopag), corticosteroides, esplenectomia o immunoglobulines intravenoses amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat de fostamatinib.

Estudis d'extensió:

- **FIT3/C788049 (NCT02077192)**¹³: estudi obert, en marxa, amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat de fostamatinib a llarg termini. Es van incloure pacients de l'estudi pivot que haguessin completat les 24 setmanes, així com els pacients no responsius tractats durant 12 o més setmanes que havien rebut fostamatinib 150 mg BID durant almenys 4 setmanes.

Avatrombopag:

Estudi pivot:

- **E5501-G000-302 (NCT01438840)**^{14,15}: assaig clínic de fase III, multicèntric, aleatoritzat 2:1, de cegament doble, controlat amb placebo i de superioritat, de 26 setmanes de durada, que va incloure pacients adults amb PTI crònica amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat d'avatrombopag. Els pacients que van participar inicialment a l'estudi 302 i que complien els requisits especificats podien passar a una fase d'extensió oberta de 104 setmanes de durada, amb tractament actiu amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat d'avatrombopag a llarg termini.

Estudi de suport/extensió:

- **E5501-G000-305 (NCT01433978)**¹⁶: assaig clínic de fase III, multicèntric, aleatoritzat, de cegament doble, controlat de forma activa, amb una fase d'extensió amb l'objectiu d'avaluar l'eficàcia i seguretat d'avatrombopag enfront d'eltrombopag en pacients amb PTI. L'assaig es va finalitzar de manera precoç per problemes en el reclutament. S'ha tingut en compte a l'apartat de seguretat d'aquest informe.
- **AKR-501-CL-003 (NCT00441090)**¹⁷: assaig clínic de fase II, multicèntric, aleatoritzat, controlat amb placebo, cegament doble, de 28 dies de durada amb l'objectiu d'avaluar la farmacocinètica i farmacodinàmica, l'eficàcia i la seguretat d'avatrombopag en el tractament de la PTI. S'ha tingut en compte a l'apartat de seguretat d'aquest informe.
- **AKR-501-CL-004 (NCT00625443)**¹⁷: assaig d'extensió d'AKR-501-CL-003 en què els pacients candidats a ser-hi inclosos eren aquells que haguessin completat els 28 dies de tractament de l'assaig. La durada era de 6 mesos i l'objectiu era avaluar la farmacocinètica i farmacodinàmica, l'eficàcia i la seguretat d'avatrombopag en el tractament de la PTI. S'ha tingut en compte a l'apartat de seguretat d'aquest informe.

Es disposa també de 3 revisions sistemàtiques que comparen l'eficàcia i la seguretat dels diferents tractaments per a la PTI.^{18,19}

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR en cas de discrepàncies amb la publicació de l'estudi/dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

A la taula 4 i 5 es descriuen les característiques principals dels assajos pivot de fostamatinib i avatrombopag en el tractament de la trombocitopènia immune.

Taula 4. Característiques dels assaig clínics de fostamatinib per al tractament de la trombocitopènia immune^{1,12}

| Estudi | Disseny | Població | | | Grup(s) intervenció | Grup(s) control | Variables avaluades a l'informe | |
|--------|---|--------------------------|--|--|--|-------------------------|--|---|
| | | N pacients aleatoritzats | Criteris d'inclusió | Criteris d'exclusió | | | Principal | Secundàries |
| FIT1 | Fase III, multicèntric, aleatoritzat 2:1, cegament doble, controlat amb placebo, de superioritat Criteris d'estratificació: esplenectomia (sí/no), recompte plaquetari (<15.000/ μ L/ \geq 15.000/ μ L) 24 setmanes de durada Els pacients podien retirar-se de l'estudi per manca de resposta a les 12 setmanes o si es requeria tractament de rescat després de la setmana 10, i aquests últims es consideraven no responsius. | 76 | Pacients adults amb PTI primària persistent o crònica amb resposta insuficient a tractament previ amb AR-TPO (romiplostim o eltrombopag), corticosteroides, rituximab, esplenectomia o igIV Recompte plaquetari mitjà < 30.000/ μ L en 3 determinacions en els últims 3 mesos, 2 de les quals en els 14 dies previs a l'inici del tractament. Cap determinació >35.000 plaquetes/ μ L en els 3 mesos previs a l'inici de l'estudi (excepte com a resultat d'un tractament de rescat) Índex de Karnofsky \geq 70 Es permetien dosis estables de glucocorticoides (<20mg/dia de prednisona o equivalent), azatioprina o danazol en els últims 14 dies. En pacients amb recompte plaquetari < 50.000/ μ L que requerissin tractament de rescat es permetia: augment de la dosi de la medicació concomitant permesa (igIV, anti-D IV, corticoides, transfusions de plaquetes). | Esdeveniment cardiovascular major en els darrers 6 mesos Hipertensió no controlada Coagulopatia, incloent-hi condicions protrombòtiques, o trombosi venosa profunda en els darrers 6 mesos IBLS >2 Tractaments per a la PTI (excepte permesos) en les 8 setmanes prèvies a l'aleatorització Alteracions analítiques en el recompte de leucòcits, limfòcits, neutròfils, nivells baixos d'Hb, alteració dels enzims hepàtics o de la funció renal. | Fostamatinib 100 mg BID vo, que es pot augmentar a 150 mg BID vo al cap de 4 setmanes si el recompte plaquetari és < 50.000/ μ L (N = 51) | Placebo BID vo (N = 25) | Resposta plaquetària estable a la setmana 24 (ITT) | No ajustades per multiplicitat: <ul style="list-style-type: none"> - Resposta plaquetària a la setmana 12 (ITT) - Resposta plaquetària a la setmana 24 (ITT) - En pacients amb recompte basal < 15.000/μL: recompte plaquetari \geq 30.000/μL i almenys 20.000/μL per sobre del valor basal a la setmana 12 (ITT) - En pacients amb recompte basal < 15.000/μL: recompte plaquetari \geq 30.000/μL i almenys 20.000/μL per sobre del valor basal a la setmana 24 (ITT) - Freqüència i gravetat de sagnat segons IBLS al llarg de les 24 setmanes (ITT) - Freqüència i gravetat de sagnat segons l'escala de sagnat de l'OMS al llarg de les 24 setmanes (ITT) |
| FIT2 | | 74 | | | Fostamatinib 100 mg BID vo, que es pot augmentar a 150 mg BID vo al cap de 4 setmanes si el recompte plaquetari és < 50.000/ μ L (N = 50) | Placebo BID vo (N = 24) | | |

Anti-D IV: immunoglobulina anti-D intravenosa; AR-TPO: agonistes del receptor de la trombopoetina; Hb: hemoglobina; IBLS: de l'anglès *immune thrombocytopenia bleeding scale*; IBP: inhibidor de la bomba de protons; igIV: immunoglobulines intravenoses; ITT: per intenció de tractar; IV: intravenosa; OMS: Organització Mundial de la Salut; PTI: trombocitopènia immune; vo: via oral.

Càlcul de la mida mostral: es va calcular que es requerien un total de 75 pacients (50 fostamatinib i 25 placebo) per obtenir una potència del 90 % per a la variable principal amb un error alfa de 0,05 assumint una resposta del 40 % per a fostamatinib i del 5 % per a placebo.

L'estudi d'extensió FIT3 va ser obert i de 5 anys de durada (en marxa), i va incloure 123 pacients dels estudis FIT1 i FIT2 que haguessin completat les 24 setmanes d'estudi, així com els pacients no responsius tractats durant 12 o més setmanes i que havien rebut fostamatinib 150 mg BID o placebo durant almenys 4 setmanes. Els pacients responsius en estudis pivot van rebre fostamatinib en la mateixa dosi, i els pacients no responsius en estudis pivot van rebre fostamatinib 100 mg BID, que es podia augmentar a 150 mg BID al cap de 4 setmanes si el recompte plaquetari era $< 50.000/\mu\text{L}$. L'objectiu principal de l'estudi FIT3 era avaluar la seguretat de fostamatinib a llarg termini i l'objectiu secundari, l'eficàcia. La variable d'eficàcia avaluava la resposta plaquetària estable a llarg termini, definida com ≥ 1 recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ a les 12 setmanes de l'inici del tractament actiu i absència de recompte plaquetari $< 50.000/\mu\text{L}$ en dues determinacions separades per almenys 4 setmanes, en absència de tractaments de rescat, en un període de 12 mesos després d'haver assolit l'objectiu de recompte plaquetari. En els pacients tractats prèviament amb placebo en els estudis aleatoritzats i que van rebre fostamatinib en l'estudi d'extensió, l'eficàcia es va avaluar mitjançant la resposta plaquetària estable, definida com ≥ 1 recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ a les 12 setmanes de l'inici del tractament actiu i absència de recompte plaquetari $< 50.000/\mu\text{L}$ en dues determinacions separades per almenys 4 setmanes, en absència de tractaments de rescat, en un període de 12 setmanes després d'haver assolit l'objectiu de recompte plaquetari.¹

Taula 5. Característiques dels assaig clínics d'avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia immune^{14,15}

| Estudi | Disseny | Població | | | Grup(s) intervenció | Grup(s) control | Variables avaluades a l'informe | |
|--------|---|--------------------------|--|--|--|-------------------------------|--|---|
| | | N pacients aleatoritzats | Criteris d'inclusió | Criteris d'exclusió | | | Principal | Secundàries |
| 302 | <p>Fase III, multicèntric, aleatoritzat 2:1, de cegament doble, controlat amb placebo, de superioritat</p> <p>Fase aleatoritzada de 26 setmanes de durada que consistia en un període d'ajust de dosi (primers 28 dies), seguit d'un període de reducció de tractaments concomitants (setmanes 6 a 16), seguit d'un període de manteniment (setmanes 18 a 26). Posteriorment, els pacients que haguessin completat la fase aleatoritzada o pacients amb manca de resposta* podien entrar a una fase d'extensió oberta amb tractament actiu. Els pacients que no havien passat a la fase d'extensió entraven en un període de 4 setmanes de reducció de dosi i de 4 setmanes de seguiment.</p> <p>Criteris d'estratificació: esplenectomia (sí/no), recompte plaquetari ($\leq 15.000/\mu\text{L}$ / $15.000-30.000/\mu\text{L}$), tractaments concomitants per a la PTI (sí/no)</p> | 49 | <p>Pacients adults amb PTI crònica amb una mitjana de dos recomptes plaquetaris $<30.000/\mu\text{L}$ i cap $>35.000/\mu\text{L}$, frotis de sang compatible amb PTI, amb ≥ 1 tractaments previs per a la PTI (esplenectomia, corticoesteroides, immunoglobulines, azatioprina, romiplostim, eltrombopag, danazol, ciclofosfamida, rituximab) amb resposta prèvia o amb anàlisi de medul·la òssia consistent amb PTI en els 3 anys previs per descartar SMD o altres causes de trombocitopènia</p> <p>Es permetien dosis estables de: corticoides o azatioprina en les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització; micofenolat de mofetil, ciclosporina i danazol en les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització; IBPs o antiH2 en les 6 setmanes prèvies a l'aleatorització</p> <p>En pacients que a criteri clínic requerissin tractaments de rescat es permetien: igIV, anti-D IV, corticoides, transfusions de plaquetes, entre d'altres. No es permetien AR-TPO com a tractament de rescat.</p> | <p>PTI secundària</p> <p>Antecedents d'SMD, atròfia gàstrica o anèmia perniciosa</p> <p>Patologia que pogués interferir amb la interpretació dels resultats (hepatitis aguda o crònica activa, síndromes mielo- o limfoproliferatives, leucèmia)</p> <p>Antecedents personals d'hipertensió, trombosi venosa o arterial i >2 factors de risc de trombosi, o antecedents familiars de trombosi venosa o arterial</p> <p>Antecedents de malaltia cardiovascular significativa</p> <p>Antecedents de cirrosi, hipertensió portal o hepatitis crònica activa</p> <p>Neoplàsies actives o en tractament amb quimio- o radioteràpia</p> <p>Immunoglobulines en la setmana prèvia a l'aleatorització</p> <p>Esplenectomia o rituximab en les 12 setmanes prèvies a l'aleatorització</p> <p>Romiplostim o eltrombopag en les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització</p> <p>Ciclosporina o alcaloides de la vinca en les 4 setmanes prèvies a l'aleatorització</p> <p>Transfusions de plaquetes en els 7 dies previs a rebre la primera dosi</p> <p>Agents antifibrinolítics durant el període de manteniment de la fase aleatoritzada</p> | <p>Avatrombopag 20 mg QD vo inicialment, amb escalat/de sescalat de dosi (rang 5-40 mg QD vo) (N = 32)</p> | <p>Placebo QD vo (N = 17)</p> | <p>Nombre de setmanes amb resposta plaquetària (ITT)</p> | <p>No ajustades per multiplicat:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Resposta plaquetària al dia 8 - Reducció en l'ús de tractaments concomitants per a la PTI - Resposta plaquetària duradora - Incidència i gravetat d'esdeveniments hemorràgics segons l'escala de sagnat de l'OMS - Proporció de pacients que van rebre tractaments de rescat |

AR-TPO: agonistes del receptor de la trombopoetina; IBP: inhibidor de la bomba de protons; ITT: per intenció de tractar; IV: intravenosa; NYA: *New York Heart Association*; OMS:

Organització Mundial de la Salut; PTI: trombocitopènia immune; QD: un cop al dia; SMD: síndrome mielodisplàstica; vo: via oral.

*Definida com un recompte plaquetari $<30.000/\mu\text{L}$ després de tres setmanes de tractament amb dosis màximes de 40 mg.

Càlcul de la mida mostral: segons dades obtingudes de l'estudi de fase II AKR-501-CL-003 i considerant una taxa d'abandonament del 15 %, es va calcular que es requerien un total de 45 pacients (30 avatrombopag, 15 placebo) per obtenir una potència del 95 % per a la variable principal amb un error alfa de 0,05.

La fase d'extensió de l'estudi 302, va ser oberta, d'un sol braç, de 104 setmanes de durada i va incloure pacients que havien completat els 6 mesos de la fase aleatoritzada i pacients amb manca de resposta (en la fase aleatoritzada). Es van excloure pacients amb requeriment de tractament amb rituximab, esplenectomia o altres AR-TPO en el període de reclutament de la fase d'extensió. Es van incloure 39 pacients i van rebre avatrombopag a dosis de 5 a 40 mg QD. La variable principal va ser la seguretat i tolerabilitat d'avatrombopag i com a objectiu secundari l'eficàcia en termes de recompte plaquetari, esdeveniments hemorràgics i necessitats de tractament de rescat.

Variables utilitzades als assaigs

Taula 6. Variables utilitzades als assaigs de fostamatinib.¹

| Variable | Descripció |
|--|--|
| Variable primària | |
| Resposta plaquetària estable a la setmana 24 | Recòmpte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en almenys 4 de les 6 últimes analítiques programades entre les setmanes 14 i 24 incloses, en absència de tractaments de rescat a partir de la setmana 10 |
| Variables secundàries | |
| Resposta plaquetària a la setmana 12 i a la setmana 24 | Recòmpte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| En pacients amb recòmpte basal $< 15.000/\mu\text{L}$: recòmpte plaquetari $\geq 30.000/\mu\text{L}$ i almenys $20.000/\mu\text{L}$ per sobre del valor basal a la setmana 12 | - |
| En pacients amb recòmpte basal $< 15.000/\mu\text{L}$: recòmpte plaquetari $\geq 30.000/\mu\text{L}$ i almenys $20.000/\mu\text{L}$ per sobre del valor basal a la setmana 24 | - |
| Freqüència i gravetat de sagnat segons IBLS al llarg de les 24 setmanes | Valor mitjà de l'escala IBLS (0: absència de sagnat; 2: sagnat marcat) en 9 localitzacions anatòmiques avaluada en les visites al llarg de les 24 setmanes de l'estudi |
| Freqüència i gravetat de sagnat segons l'escala de sagnat de l'OMS al llarg de les 24 setmanes | Valor mitjà de l'escala de sagnat de l'OMS (0: absència de sagnat; 1: petèquies; 2: hemorràgia moderada; 3: hemorràgia severa; 4: hemorràgia debilitant) ²⁰ avaluada en les visites al llarg de les 24 setmanes de l'estudi |

IBLS: de l'anglès *Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale*; OMS: Organització Mundial de la Salut

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs d'avatrombopag.¹⁴

| Variable | Descripció |
|--|---|
| Variable primària | |
| Nombre de setmanes amb resposta plaquetària | Nombre total de setmanes amb recòmpte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ durant 6 mesos de tractament en fase aleatoritzada en absència de tractaments de rescat |
| Variables secundàries | |
| Resposta plaquetària al dia 8 | Recòmpte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ |
| Reducció en l'ús de tractaments concomitants respecte a l'inici | En pacients amb recòmpte plaquetari $\leq 150.000/\mu\text{L}$ no modificar la dosi de tractaments concomitants, de $150.000/\mu\text{L}$ a $250.000/\mu\text{L}$ reduir la dosi fins un 25 % durant 14 dies, $\geq 250.000/\mu\text{L}$ reduir la dosi fins un 50 % durant 14 dies. |
| Resposta plaquetària duradora | Recòmptes plaquetaris setmanals $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en almenys 6 dels 8 recòmptes durant les últimes 8 setmanes de tractament dels 6 mesos de la fase aleatoritzada en absència de tractaments de rescat |
| Incidència i intensitat de sagnat segons l'escala de sagnat de l'OMS al llarg de les 24 setmanes | Nombre de casos nous segons la intensitat del sagnat valorada amb l'escala de sagnat de l'OMS (0: absència de sagnat; 1: petèquies; 2: hemorràgia moderada; 3: hemorràgia severa; 4: hemorràgia debilitant) ²⁰ avaluada en les visites al llarg de les 24 setmanes de l'estudi |
| Proporció de pacients que van rebre tractaments de rescat | En les 24 setmanes de la fase aleatoritzada. |

IBLS: de l'anglès *Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale*; OMS: Organització Mundial de la Salut.

Característiques dels pacients inclosos

Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos en els assaigs clínics de fostamatinib.^{1,12}

| | Estudi FIT1 | | Estudi FIT2 | |
|---|--------------------------|-----------------------|--------------------------|------------------------|
| | Fostamatinib (n = 51) | Placebo (n = 25) | Fostamatinib (n = 50) | Placebo (n = 24) |
| Mediana d'edat, anys (rang) | 57 (20-88) | 57 (26-77) | 49,5 (21-82) | 49,5 (20-78) |
| Dones, n (%) | 30 (58,8) | 17 (68,0) | 31 (62,0) | 13 (54,2) |
| Raça blanca, n (%) | 44 (86,3) | 21 (84,0) | 50 (100,0) | 24 (100,0) |
| PTI crònica, n (%) | 48 (94,1) | 22 (88,0) | 47 (94,0) | 23 (95,8) |
| Mediana de temps des del diagnòstic de PTI, anys (rang) | 7,5 (0,6-53,0) | 5,5 (0,4-45,0) | 8,8 (0,3-50,2) | 10,8 (0,9-29,1) |
| Mediana recompte plaquetari, / μL (rang) | 15.000 (1.000-51.000) | 16.000 (1.000-48.000) | 16.000 (1.000-33.000) | 21.000 (1.000-156.000) |
| Recompte plaquetari <15.000/ μL , n (%) | 25 (49,0) | 12 (48,0) | 22 (44,0) | 9 (37,5) |
| Esplenectomia prèvia, n (%) | 20 (39,2) | 10 (40,0) | 14 (28,0) | 9 (37,5) |
| En tractament actiu per a la PTI, n (%) | 23 (45,1) | 11 (44,0) | 26 (52,0) | 10 (41,7) |
| Mediana de línies de tractament prèvies ^a , n (rang) | 3 (1-9) | 5 (1-10) | 3 (1-13) | 3 (1-10) |
| Ús previ de rituximab, n (%) | 26 (51) | 11 (44) | 8 (16) | 3 (13) |
| Ús previ d'AR-TPO, n (%) | 27 (53) | 15 (60) | 20 (40) | 10 (42) |
| Valor mitjà IBLS | 0,14 | 0,12 | 0,07 | 0,06 |

AR-TPO: agonistes del receptor de la trombopoetina; IBLS: de l'anglès *Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale*; igIV: immunoglobulines intravenoses; IV: intravenosa; PTI: trombocitopènia immune.

^a No s'hi inclou l'esplenectomia

Taula 9. Característiques basals dels pacients inclosos en l'assaig clínic d'avatrombopag.^{14,15}

| | Estudi 302 (fase aleatoritzada) | |
|--|--------------------------------------|-------------------------------------|
| | Avatrombopag (n = 32) | Placebo (n = 17) |
| Mediana d'edat, anys (rang) | 45 (20-69) | 43 (18-65) |
| Dones, n (%) | 23 (71,9) | 8 (47,1) |
| Raça blanca, n (%) | 31 (96,9) | 15 (88,2) |
| Mediana recompte plaquetari, / μL (rang) | 12.500/ μL (1.000-31.500) | 9.500/ μL (4.000-27.000) |
| Recompte plaquetari ≤ 15.000 / μL , n (%) | 18 (56,3) | 10 (58,8) |
| Esplenectomia prèvia, n (%) | 11 (34,4) | 5 (29,4) |
| En tractament actiu per a la PTI, n (%) | 15 (46,9) | 7 (41,2) |
| Corticoesteroides | 9 (28,1) | 0 (0,0) |
| Immunoglobulines | 2 (6,3) | 1 (5,9) |
| Dapsona | 1 (3,1) | 0 (0,0) |
| Transfusions de plaquetes, n (%) | 6 (18,8) | 3 (17,6) |
| ≥ 2 línies de tractament prèvies ^a , n (%) | 25 (78,1) | 10 (58,8) |
| Ús previ de rituximab, n (%) | 6 (18,8) | 3 (17,6) |
| Ús previ d'AR-TPO, n (%) | 12 (37,5) | 6 (35,3) |
| Resposta prèvia al tractament per a la PTI, n (%) | 32 (100) | 16 (94,1) |

AR-TPO: agonistes del receptor de la trombopoetina; IBLS: de l'anglès *Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale*; igIV: immunoglobulines intravenoses; IV: intravenosa; OMS: Organització Mundial de la Salut; PTI: trombocitopènia immune.

^a No s'hi inclou l'esplenectomia

Resultats

Taula 10. Resultats dels assaigs clínics de fostamatinib en el tractament de la trombocitopènia immune.^{1,12}

| Variable | Estudi FIT1 | | | Estudi FIT2 | | |
|--|--------------|-------------|---------------------------------|--------------|-------------|---------------------------------|
| | Fostamatinib | Placebo | Diferència (IC); p ^b | Fostamatinib | Placebo | Diferència (IC); p ^b |
| Resposta plaquetària estable a la setmana 24 ^a , n (%) | 8/51 (15,7) | 0/25 (0,0) | 15,7 (5,7-25,7); 0,0462 | 9/50 (18,0) | 1/23 (4,34) | 13,66 (-1,1-27,16); 0,0474 |
| Resposta plaquetària a la setmana 12, n (%) | 11/51 (21,6) | 0/25 (0,0) | 21,6 (10,3-32,9); ND | 12/50 (24,0) | 3/24 (12,5) | 11,5 (-6,3-29,3); ND |
| Resposta plaquetària a la setmana 24, n (%) | 8/51 (15,7) | 0/25 (0,0) | 15,7 (5,7-25,7); ND | 8/50 (16,0) | 1/24 (4,2) | 11,8 (-1,1-24,8); ND |
| En pacients amb recompte basal < 15.000/µL: recompte plaquetari ≥ 30.000/µL i almenys 20.000/µL per sobre del valor basal a la setmana 12, n (%) | 4/25 (16,0) | 0/12 (0,0) | 16,0 (1,6-30,4); 0,2823 | 6/22 (27,3) | 1/9 (11,1) | 16,2 (-11,5-43,9); 0,6395 |
| En pacients amb recompte basal < 15.000/µL: recompte plaquetari ≥ 30.000/µL i almenys 20.000/µL per sobre del valor basal a la setmana 24, n (%) | 4/25 (16,0) | 0/12 (0,0) | 16,0 (1,6-30,4); 0,2823 | 3/22 (13,6) | 0 (0,0) | 13,6 (-0,7-28,0); 0,5375 |
| Freqüència i gravetat de sagnat segons IBLS al llarg de les 24 setmanes (ITT), mitjana (DS) | 0,13 (0,12) | 0,14 (0,10) | 0,01 (-0,1-0,0); 0,6642 | 0,04 | 0,06 | -0,01 (-0,05-0,02); 0,4927 |
| Freqüència i gravetat de sagnat segons l'escala de sagnat de l'OMS al llarg de les 24 setmanes (ITT), mitjana (DS) | 0,61 (0,66) | 0,46 (0,56) | 0,15 (-0,2-0,5); 0,3365 | 0,00 | 0,13 | -0,12 (-0,3-0,1); 0,2499 |

IBLS: de l'anglès *Immune Thrombocytopenia Bleeding Scale*; IC: interval de confiança; DS: desviació estàndard; ND: no disponible; OMS: Organització Mundial de la Salut.

^a Se'n van excloure els pacients amb recompte de plaquetes realitzat rere un tractament de rescat després de la setmana 10. Els resultats de la variable principal corresponen als de l'anàlisi de sensibilitat en la qual es van considerar com a no responsius els pacients sense dades de recompte plaquetari (estudi FIT2) i no es van incloure els resultats d'un pacient per modificacions en la data d'inici (estudi FIT1).

^b Valor de p de la prova exacta de Fisher, descriptiva excepte per a la variable principal.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

En els estudis FIT1 i FIT2, el 30 % dels pacients tractats amb fostamatinib i el 45 % dels pacients tractats amb placebo van rebre tractaments de rescat.¹²

En l'estudi FIT1, el 55 % dels pacients tractats amb fostamatinib i el 88 % dels pacients tractats amb placebo no van ser responsius. En l'estudi FIT 2, el 66 % dels pacients tractats amb fostamatinib i el 79 % dels pacients tractats amb placebo no van ser responsius al tractament. Aquests pacients van interrompre el tractament a la setmana 12 i van ser candidats a entrar a l'estudi d'extensió FIT3.

En l'estudi FIT1, el 24 % dels pacients tractats amb fostamatinib van completar les 24 setmanes d'estudi enfront del 4 % (1 pacient) tractat amb placebo. En l'estudi FIT2, el 26 % dels pacients tractats amb fostamatinib van completar les 24 setmanes d'estudi enfront del 8 % dels pacients tractats amb placebo. Aquests pacients van ser candidats a entrar a l'estudi d'extensió FIT3.

En l'estudi FIT3 van participar 123 pacients, 79 havien rebut fostamatinib i 44 placebo en els estudis pivot FIT1 i FIT2. Aproximadament el 34 % dels pacients exposats a fostamatinib seguien a l'estudi en el moment de l'anàlisi intermèdia, en què es va observar un 15,4 % (19/123) (IC 95 %: 9,6 %-23,1 %) de pacients amb assoliment de resposta plaquetària a les 12 setmanes de l'inici del tractament que es va mantenir almenys 12 mesos; i un 22,7 % (10/44) de pacients que, havent rebut placebo en els estudis pivot i fostamatinib en l'estudi d'extensió, presentaven resposta plaquetària estable (≥1 recompte plaquetari ≥ 50.000/µL a les 12 setmanes de l'inici del tractament actiu i absència de recompte plaquetari < 50.000/µL en dues determinacions separades per almenys 4 setmanes, en absència de tractaments de rescat, en un període de 12 setmanes després d'haver assolit l'objectiu de recompte plaquetari)^{1,13}

Taula 11. Resultats de l'assaig clínic 302 d'avatrombopag en el tractament de la trombocitopènia immune^{14,15}

| | Avatrombopag (n = 32) | Placebo (n = 17) | p* |
|--|----------------------------------|-----------------------------|--------------------|
| Nombre acumulat de setmanes amb resposta plaquetària, mediana (rang) | 12,4 (0-25) | 0,0 (0-2) | <0,0001* |
| Proporció de pacients amb resposta plaquetària el dia 8, % (IC 95 %) | 65,6 (49,17-82,08) | 0,0 (-) | <0,0001* |
| Proporció de pacients amb reducció en l'ús de tractaments concomitants per a la PTI, % (IC 95 %) | 33,3 (9,48-57,19) | 0,0 (-) | 0,1348* |
| Proporció de pacients amb resposta plaquetària duradora, % (IC 95 %) | 34,4 (17,92-50,83) | 0,0 (-) | 0,0090* |
| Incidència i intensitat d'esdeveniments hemorràgics segons escala de l'OMS, n (%) | 14 (43,8) | 9 (52,9) | 0,5394# |
| Grau 1 | 11 (34,4) | 9 (52,9) | |
| Grau 2 | 2 (6,3) | 0 | |
| Grau 3 | 1 (3,1) | 0 | |
| Grau 4 | 0 (0,0) | 0 | |
| Proporció de pacients que van rebre tractaments de rescat, n (%) | 7 (21,9) | 2 (11,8) | 0,4668* |

IC: interval de confiança; OMS: Organització Mundial de la Salut.

* Valor de p de la prova exacta de Fisher, descriptiva excepte per a la variable principal.

Valor de p de la prova chi-quadrat.

Els resultats de la variable principal es mostren en negreta

En l'estudi 302, el 31 % (10/32) dels pacients tractats amb avatrombopag i el 94 % (16/17) dels pacients tractats amb placebo no van completar la fase aleatoritzada, principalment per manca d'eficàcia amb el tractament (88 % dels pacients del grup placebo i 22 % dels pacients del grup avatrombopag). Degut a això, la mitjana del temps d'exposició a avatrombopag va ser 2,6 vegades superior al temps d'exposició a placebo.

La fase d'extensió de l'estudi 302 va incloure 39 pacients, dels quals un 5,1 % (2/39) no van completar la fase per manca d'eficàcia. La resposta plaquetària global es va mantenir fins a la setmana 36. A partir de la setmana 38 la resposta plaquetària va ser menor i més variable. Es van produir esdeveniments hemorràgics de grau ≥ 3 : hemorràgia gingival i hemorràgia gàstrica (1 pacient per cada esdeveniment). Fins a un 35,9 % dels pacients van rebre tractaments de rescat durant la fase d'extensió.¹⁴

Qualitat de vida

No s'ha avaluat la qualitat de vida en els estudis de fostamatinib i avatrombopag.

Anàlisi de subgrup dels assaigs pivot^{1,14}

Fostamatinib:

S'ha analitzat la variable principal de recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en almenys 4 de les 6 últimes analítiques programades entre les setmanes 14 i 24 incloses segons els criteris d'estratificació, i ha mostrat consistència amb els resultats globals dels estudis:

- En els pacients esplenectomitzats de l'estudi FIT1, el 15 % (3/20) dels pacients que van rebre fostamatinib van ser responsius enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo. Dels pacients no esplenectomitzats, el 19,4 % (6/31) dels pacients que van rebre fostamatinib van ser responsius enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo.
- En els pacients esplenectomitzats de l'estudi FIT2, el 21,4 % (3/14) dels pacients que van rebre fostamatinib van ser responsius enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo. Dels pacients no esplenectomitzats, el 16,7 % (6/36) dels pacients que van

rebre fostamatinib van ser responsius enfront del 6,7 % (1/15) dels pacients tractats amb placebo.

- En els pacients amb recompte plaquetari basal < 15.000/ μ L de l'estudi FIT1, el 16,0 % (4/25) van ser responsius a fostamatinib enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo. Dels pacients amb recompte plaquetari basal > 15.000/ μ L el 19,2 % (5/26) van ser responsius a fostamatinib enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo.
- En els pacients amb recompte plaquetari basal < 15.000/ μ L de l'estudi FIT2, el 9,1 % (2/22) van ser responsius a fostamatinib enfront del 0 % dels pacients tractats amb placebo. Dels pacients amb recompte plaquetari basal > 15.000/ μ L el 25,0 % (7/28) van ser responsius a fostamatinib enfront del 6,7 % (1/15) dels pacients tractats amb placebo.

L'anàlisi de la variable principal segons ús previ d'AR-TPO va mostrar consistència amb els resultats globals, i no es van observar diferències entre pacients sense tractament previ respecte als tractats prèviament amb AR-TPO.

Avatrombopag:

L'anàlisi de la variable principal de nombre acumulat de setmanes amb resposta plaquetària segons els criteris d'estratificació mostra consistència amb els resultats globals de l'estudi:

- Els pacients esplenectomitzats van presentar una mediana en el nombre acumulat de setmanes en resposta plaquetari de 4,9 per avatrombopag enfront 0 per a placebo, i en pacients no esplenectomitzats de 15,9 enfront 0.
- En pacients amb recompte plaquetari basal \leq 15.000/ μ L la mediana en el nombre acumulat de setmanes en resposta plaquetari va ser de 5,3 per avatrombopag enfront 0 per a placebo, i en pacients amb recompte plaquetari basal > 15.000/ μ L 19,2 enfront 0.
- Els pacients en tractament concomitant per a la PTI van presentar una mediana en el nombre acumulat de setmanes en resposta plaquetari de 4,9 per avatrombopag enfront 0 per a placebo, i pacients sense tractament concomitant de 15,9 enfront 0.

5.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

L'EPAR d'avatrombopag inclou un metaanàlisi en xarxa independent (**Dr. Haitao**) que compara l'eficàcia d'avatrombopag amb la d'eltrombopag en el tractament de la PTI crònica. No s'observa superioritat d'avatrombopag enfront d'eltrombopag en el nombre acumulat de setmanes en resposta plaquetària. Tampoc s'observen diferències rellevants en la resposta plaquetària en els dies 8 i 28 de tractament, ni a la setmana 6 ni al mes 6 de tractament.¹⁴

L'11 de maig de 2022 es realitza una cerca sistemàtica a PubMed amb les paraules clau: "autoimmune thrombocytopenia"[Mesh] AND ("systematic review" OR "network meta-analysis") AND "fostamatinib" OR "avatrombopag" OR "thrombopoietin receptor agonists". Se seleccionen 2 revisions independents (una de les quals només recull seguretat, vegeu seguretat):

Yang et al. 2019:¹⁹ metaanàlisi en xarxa independent que compara l'eficàcia i seguretat d'eltrombopag, romiplostim, rituximab, avatrombopag i fostamatinib en pacients adults amb PTI.

La variable principal va ser la incidència de resposta global al final del tractament (recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en absència de tractaments de rescat), i com a variables secundàries la resposta precoç (recompte plaquetari $\geq 50.000/\mu\text{L}$ a la setmana 2 de tractament) i els esdeveniments adversos greus. En termes de resposta global, romiplostim va mostrar els valors més alts de SUCRA (superfície sota la corba del ranking acumulat) (87,6 %), seguit d'avatrombopag (82,2 %), eltrombopag (65,0 %), fostamatinib (44,0 %) i per últim, rituximab (6,0 %). En termes de resposta precoç, avatrombopag va mostrar els valors més alts de SUCRA (84,5 %), seguit de romiplostim (80,8 %), eltrombopag (59,0 %) i per últim, rituximab (4,1 %). No hi havia dades disponibles per a fostamatinib en aquesta variable. Cal tenir en compte, però, que en el cas d'avatrombopag les dades provenien d'un estudi de fase II de 20 pacients i amb diagnòstic de PTI ≥ 3 mesos.

6. Avaluació de la seguretat

Fostamatinib:

La seguretat de fostamatinib ha estat avaluada en 4.699 pacients de 53 estudis que van incloure voluntaris sans, pacients amb PTI, pacients amb artritis reumatoide i pacients amb càncer. D'aquests, 146 van estar exposats a fostamatinib a una dosi mediana de 256 mg/dia (rang 150-300 mg/dia) per al tractament de la PTI, 98 van rebre tractament ≥ 24 setmanes amb una exposició mediana de 204 dies.

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica són: com a molt freqüents ($\geq 1/10$), mareig, hipertensió, diarrees, nàusees, deposicions freqüents i augment d'enzims hepàtics; i com a freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), infeccions respiratòries, neutropènia i neutropènia febril, disgèusia, cefalea, dolor abdominal, exantema cutani, dolor toràcic, fatiga i quadre pseudogripal.⁵

Avatrombopag:

La seguretat d'avatrombopag s'ha avaluat en tres assaigs controlats (CL-003, 302 i 305) i en un assaig no controlat (CL-004) en els quals van participar 161 pacients amb PTI. Un total de 128 pacients van estar exposats a avatrombopag durant una mediana de 29 setmanes, 11 pacients exposats a eltrombopag durant una mediana de 6,9 setmanes (estudi 305) i 22 pacients tractats amb placebo que van estar exposats durant una mediana de 5,9 setmanes. La dosi mediana va ser de 19,4 mg (5,9-37,6) en la fase aleatoritzada i de 25,8 mg (5,5-38,8) en la fase d'extensió.^{6,14}

Les reaccions adverses (RA) descrites a la fitxa tècnica són: com a molt freqüents, cefalea i cansament; i com a freqüents, trombocitopènia, anèmia, esplenomegàlia, hiperlipidèmia, disminució de la gana, mareig, molèsties cefàliques, migranya, parestèsia, hipertensió, epistaxi, dispnea, alteracions gastrointestinals, exantema, acne, petèquies, prurit, trastorns musculoesquelètics, astènia i alteracions bioquímiques i en l'hemograma.⁶

6.1. Esdeveniments adversos

Fostamatinib:

En els estudis FIT1 i FIT2, el 83,3 % dels pacients tractats amb fostamatinib i el 75,0 % dels pacients tractats amb placebo van patir almenys un esdeveniment advers (EA). Durant el

període d'exposició a fostamatinib, és a dir, incloent-hi l'estudi d'extensió FIT3, el 87,0 % (127/146) dels pacients van patir almenys un EA.

Els EA més freqüents en els pacients tractats amb fostamatinib respecte a placebo en els estudis FIT1 i FIT2 van ser: diarrea no infecciosa (31,4 % vs. 14,6 %), infeccions (30,4 % vs. 20,8 %), hipertensió (27,5 % vs. 12,5 %), nàusees (18,6 % vs. 8,3 %), elevació d'alanina aminotransferasa (ALT) (10,8 % vs. 0,0 %), elevació d'aspartat aminotransferasa (AST) (8,8 % vs. 0,0 %) i neutropènia (6,9 % vs. 0,0 %). Els EA relacionats amb el tractament van ser 58,8 % per al braç fostamatinib respecte del 27,1 % per a placebo. El principal EA relacionat va ser la diarrea.¹

Els EA per a fostamatinib van ser similars durant el període controlat amb placebo i durant tot el període d'exposició, sense identificar-se nous EA.^{13,21}

Avatrombopag:

En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305 van patir algun EA el 97,7 % dels pacients tractats amb avatrombopag, el 100 % dels pacients tractats amb eltrombopag i el 63,6 % dels pacients tractats amb placebo. La taxa d'incidència d'EA ajustada per exposició per pacient i any (TIAE) va ser de 1.728 per a avatrombopag, de 4.966 per a eltrombopag (estudi 305) i de 4.233 per a placebo.

Els EA més freqüents (≥ 10 %) en els pacients tractats amb avatrombopag respecte a placebo van ser: cefalea (30,5 % vs. 13,6 %; TIAE: 0,539 vs. 0,907), fatiga (28,5 % vs. 9,1 %; TIAE: 0,498 vs. 0,605), contusions (25,8 % vs. 18,2 %; TIAE: 0,456 vs. 1,209), infecció de tracte respiratori superior (14,8 % vs. 4,5 %; TIAE: 0,263 vs. 0,302), trombocitopènia (14,1 % vs. 0,0 %; TIAE: 0,249 vs. 0,0), artràlgia (12,5 % vs. 0,0 %; TIAE: 0,221 vs. 0,0), sagnat gingival (12,5 % vs. 0,0 %; TIAE: 0,221 vs. 0,0) i nasofaringitis (10,2 % vs. 0,0 %; TIAE: 0,180 vs. 0,0).¹⁴

Esdeveniments adversos d'interès

Taula 12. Esdeveniments adversos d'interès de fostamatinib i avatrombopag

| Fostamatinib ⁵ | Avatrombopag |
|--|---|
| <p>Hipertensió</p> <p>En els estudis FIT1 i FIT2 la majoria dels EA d'hipertensió van ser lleus o moderats. Es van notificar crisis hipertensives en l'1 % dels pacients tractats amb fostamatinib. Va ser necessària la reducció o interrupció de la dosi de fostamatinib en 4 pacients. Aproximadament el 20 % dels pacients tractats amb fostamatinib van requerir augmentar les dosis de medicació antihipertensiva o introduir un nou antihipertensiu.</p> | <p>Esdeveniments tromboembòlics</p> <p>En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305 se'n van observar en el 7 % (9/128) dels pacients. L'únic esdeveniment tromboembòlic que va tenir lloc en més d'un pacient va ser l'accident cerebrovascular, que va ocórrer en l'1,6 % (2/128) dels pacients.⁶</p> |
| <p>Anomalies en les proves de funció hepàtica i risc d'hepatotoxicitat</p> <p>En els estudis FIT1 i FIT2, les proves analítiques van mostrar concentracions màximes d'ALT/AST més de 3 cops el límit superior de la normalitat</p> | <p>Trombocitopènia després de la suspensió del tractament</p> <p>En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305 es van observar disminucions transitòries en els recomptes plaquetaris fins a nivells inferiors al</p> |

| | |
|---|--|
| <p>en el 9 % dels pacients tractats amb fostamatinib enfront de cap pacient tractat amb placebo. Vuit pacients van haver de modificar la dosi per aquest EA. Les elevacions de transaminases es van recuperar fins a valors basals en les 2 a 4 setmanes posteriors a la modificació de la dosi. Un pacient va haver d'aturar el tractament per elevació de l'ALT, que es va resoldre posteriorment. La mediana del temps fins a l'elevació de transaminases va ser de 58 dies i la mediana de la durada de l'EA va ser de 14,5 dies.</p> | <p>valor basal després d'aturar el tractament en el 8,6 % (11/128) dels pacients.⁶</p> |
| <p>Diarrea</p> <p>En els estudis FIT1 i FIT2, la major part dels EA per diarrea no infecciosa van ser lleus o moderats. La majoria de pacients amb diarrea moderada van rebre antidiarreics. Es va notificar diarrea intensa en l'1 % dels pacients tractats amb fostamatinib. Es van notificar modificacions de la dosi en aproximadament el 5 % dels pacients tractats amb fostamatinib. La mediana del temps fins a l'aparició de diarrea moderada o intensa va ser de 57 dies i la mediana de la durada de l'EA va ser d'uns 15 dies.</p> | <p>Reaccions d'hipersensibilitat</p> <p>Prurit, exantema, tumefacció facial i tumefacció lingual.⁶</p> |
| <p>Neutropènia</p> <p>En els estudis FIT1 i FIT2 es va notificar neutropènia en el 6,9 % dels pacients tractats amb fostamatinib enfront de cap dels pacients tractats amb placebo. La major part d'aquests EA no es van associar a infeccions i van ser d'intensitat lleu o moderada. Es va notificar neutropènia intensa en dos pacients; en un cas va ser neutropènia febril atribuïda a una infecció desconeguda. Tres pacients van requerir modificació de la dosi i un pacient va suspendre el tractament. Tots els EA de neutropènia, excepte un, es van resoldre al final de l'estudi.</p> | <p>Hemorràgies</p> <p>En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305, les hemorràgies van tenir lloc en el 14,1 % (18/128) dels pacients.¹⁴</p> |
| <p>Infeccions</p> <p>En els estudis FIT1 i FIT2, la major part de les infeccions en pacients tractats amb fostamatinib van ser de vies respiratòries (60 % de les infeccions). Els EA intensos van consistir en pneumònia i malaltia pseudogripal en 1 pacient tractat amb fostamatinib, i sèpsia en 1 pacient tractat amb placebo. Un pacient tractat amb fostamatinib va suspendre el tractament per pneumònia.</p> | <p>Segones neoplàsies</p> <p>En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305, es van produir segones neoplàsies en el 4,7 % (6/128) dels pacients. Només en un cas de mielofibrosi es va considerar que el tractament amb avatrombopag podia estar-hi relacionat.¹⁴</p> |

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament, reduccions de dosi i interrupcions permanents

Taula 13. Interrupcions de tractament, reduccions de dosi i interrupcions permanents per esdeveniments adversos de fostamatinib i avatrombopag

| | Fostamatinib^{1,12} | Avatrombopag¹⁴ |
|--|--|--|
| Interrupcions de tractament, % de pacients | FIT1 i FIT2: 18,0 % fostamatinib enfront de 10 % placebo. Els EA que més freqüentment van comportar interrupcions de dosi de fostamatinib van ser: augment ALT, diarrea, i quadre pseudogripal. Període d'exposició a fostamatinib: 24 %, principalment, per augment ALT i diarrea. | Estudis CL-003, CL-004, 302 i 305: 8,6 % avatrombopag, 0 % eltrombopag i 0 % placebo. |
| Reduccions de dosi, % de pacients | FIT1 i FIT2: 9 % fostamatinib enfront de 2 % placebo. Els EA que més freqüentment van comportar reduccions de dosi de fostamatinib van ser: diarrea i hipertensió. Període d'exposició a fostamatinib: 10 %, principalment per augment d'enzims hepàtics i diarrea. | Estudis CL-003, CL-004, 302 i 305: 3,1 % avatrombopag, 0 % eltrombopag i 0 % placebo. |
| Interrupcions permanents, % de pacients | FIT1: 16 % fostamatinib enfront de 8 % placebo FIT2: 4 % fostamatinib enfront de 9 % placebo Període d'exposició a fostamatinib: 18 %, principalment per diarrea i neutropènia. | Estudis CL-003, CL-004, 302 i 305: 13,3 % avatrombopag, 9,1 % eltrombopag i 0 % placebo. Els EA que més freqüentment van comportar interrupcions permanents d'avatrombopag van ser: augment del recompte plaquetari, trastorns del sistema nerviós central (principalment mal de cap) i trastorns gastrointestinals. |

ALT: alanina aminotransferasa

Esdeveniments adversos greus (EAG) i grau ≥ 3

Fostamatinib:

En els estudis FIT1 i FIT2, el 12,7 % dels pacients va presentar EAG enfront del 20,8 % dels pacients tractats amb placebo. La major part dels EAG van ser hemorràgies (epistaxi i menorràgia), que es van observar en el 4,9 % dels tractats amb fostamatinib enfront del 10,4 % en els tractats amb placebo.

Durant el període d'exposició a fostamatinib, el 26,7 % dels pacients van patir EAG, principalment trombocitopènia (4,8 %) i epistaxi (3,4 %). Nou pacients van tenir un EAG relacionat amb el tractament. Tres EAG relacionats van conduir a la interrupció del tractament (neutropènia febril, crisi hipertensiva i fibril·lació auricular) i 4 a la retirada del tractament (pneumònia, diarrea, sèpsia i increment de transaminases).¹

Avatrombopag:

En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305, el 25,0 % dels pacients tractats amb avatrombopag van patir algun EAG enfront del 4,52 % dels pacients tractats amb placebo. La taxa d'incidència d'EAG ajustada per exposició per pacient i any va ser de 0,442 per a avatrombopag i de 0,302 per a placebo.

En els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305, els EA grau ≥ 3 van tenir lloc en el 35,2 % dels pacients tractats amb avatrombopag, en el 27,3 % dels pacients tractats amb eltrombopag i en el 0,0 % dels pacients tractats amb placebo. Els més freqüents (≥ 2 %) van ser: trombocitopènia (10,2 %), increment en el recompte plaquetari (5,5 %), disminució del recompte plaquetari (3,9 %) i vòmits (2,3 %).¹⁴

Morts**Fostamatinib:**

Durant el període d'exposició a fostamatinib, 3 pacients (2,1 %) van morir degut a un EA. En el braç de placebo un pacient va morir per sèpsia, i en el braç fostamatinib un pacient va morir per pneumònia lobar i un altre per mieloma múltiple. Es va considerar poc probable que aquestes morts tinguessin relació amb el tractament.¹

Avatrombopag:

En els estudis CL-003, CL-004,302 i 305 no va tenir lloc cap esdeveniment de mort.¹⁴

6.2. Revisions sistemàtiques i metaanàlisis

Tjepkema et al. 2022:²² metaanàlisi amb l'objectiu d'avaluar el risc de trombotosi dels AR-TPO (romiplostim, eltrombopag i avatrombopag) en comparació amb placebo en el tractament de la PTI. La metaanàlisi conclou que existeix una relació entre l'ús d'AR-TPO i els esdeveniments de trombotosi (RR 1.82 [IC 95 % 0,78–4,24]), tot i que sense significació estadística ($p = 0,16$).

Yang et al. 2019:¹⁹ no es van observar diferències significatives en els EA de grau ≥ 3 . Els valors de SUCRA més baixos van ser per a rituximab (20,4 %), seguit de romiplostim (32,1 %), eltrombopag (63,5 %) i, amb major risc, fostamatinib (74,0 %). Els EA van ser manejables. No es va avaluar avatrombopag per manca de dades.

6.3. Contraindicacions, precaucions i interaccions**Contraindicacions:**^{5,6}

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients
- Només per a fostamatinib: embaràs

Precaucions:**Taula 14. Precaucions de fostamatinib i avatrombopag**

| Fostamatinib | Avatrombopag⁶ |
|--|--|
| <p>Contingut en sodi</p> <p>Els comprimits de 100 mg i 150 mg contenen 23 mg i 34 mg de sodi, que equivalen a 1,2 % i 1,7 % de la ingesta màxima de sodi recomanada, respectivament.⁵</p> | <p>Esdeveniments tromboembòlics</p> <p>No s'han estudiat els efectes d'avatrombopag en pacients amb esdeveniments tromboembòlics previs. Avaluar el possible augment del risc de patir esdeveniments tromboembòlics en pacients amb factors de risc conegut (afeccions protrombòtiques genètiques, edat avançada, immobilització, neoplàsies malignes, anticonceptius, intervencions quirúrgiques i traumatismes, obesitat i hàbit tabàquic).</p> |
| <p>Hipertensió</p> <p>Cal vigilar la pressió arterial cada dues setmanes fins que s'estabilitzi i després, mensualment. Iniciar o ajustar tractament antihipertensiu per al control de la pressió arterial durant el tractament amb fostamatinib. Considerar la reducció de dosi o interrupció de tractament amb fostamatinib en cas que l'augment de pressió arterial persisteixi malgrat el tractament adequat.⁵</p> | <p>Prolongació de l'interval QTc amb medicaments concomitants</p> <p>Precaució quan avatrombopag s'administri de manera concomitant amb inhibidors dobles moderats o potents de CYP2C9 i CYP3A4/5, o només de CYP2C9; i en pacients amb polimorfismes de pèrdua de funció de CYP2C9.</p> |
| <p>Anomalies en les proves de funció hepàtica i risc d'hepatotoxicitat</p> <p>Dades esporàdiques indiquen un major risc d'hiperbilirubinèmia en pacients amb polimorfismes genètics d'UGT1A1, p.ex. síndrome de Gilbert. Es recomana vigilar aquests pacients amb freqüència.</p> <p>En tots els pacients, cal vigilar les proves de funció hepàtica mensualment durant el tractament amb fostamatinib. Si l'augment d'ALT o AST és superior a 3 cops el valor límit de la normalitat, s'haurà de reduir, interrompre o suspendre el tractament amb fostamatinib. Les elevacions concomitants de bilirubina superiors a 2 cops el valor límit de la normalitat han de motivar la suspensió del tractament amb fostamatinib.^{1,5}</p> | <p>Reparició de la trombocitopènia i les hemorràgies després de l'aturada del tractament</p> <p>Cal vigilar estretament els pacients per si es produeix una disminució del recompte plaquetari i administrar tractament mèdic per evitar les hemorràgies després de suspendre el tractament amb avatrombopag. Es recomana que, si s'atura el tractament amb avatrombopag, es reintrodueixi el tractament per a la PTI segons les guies terapèutiques actuals.</p> |
| <p>Hemograma complet i neutropènia</p> <p>Monitorar l'hemograma complet, incloent-hi el recompte plaquetari i el recompte de neutròfils. Vigilar el recompte absolut de neutròfils</p> | <p>Augment de la reticulina a la medul·la òssia</p> <p>Realitzar exàmens en busca d'anomalies morfològiques cel·lulars mitjançant frotis de</p> |

| | |
|--|--|
| <p>mensualment i tractar la toxicitat mitjançant la interrupció, reducció o suspensió definitiva del tractament amb fostamatinib.⁵</p> | <p>sang perifèrica i un hemograma complet abans i durant el tractament amb avatrombopag. Si s'observa un frotis de sang perifèrica anòmal, caldrà realitzar una valoració clínica, considerar la realització d'una biòpsia de medul·la òssia i avaluar el risc/benefici d'avatrombopag i les opcions de tractament alternatives de la PTI.</p> |
| <p>Diarrea</p> <p>Cal vigilar els pacients per detectar l'aparició de diarrea i tractar-los amb mesures complementàries (modificacions alimentàries, hidratació, antidiarreics) així que apareguin els símptomes. Si la diarrea és de grau 3 o superior, s'ha d'interrompre, reduir o suspendre definitivament el tractament amb fostamatinib.⁵</p> | <p>Progressió d'una síndrome mielodisplàsica existent</p> <p>Cal considerar la possibilitat de realitzar una aspiració i una biòpsia de medul·la òssia durant el curs de la malaltia i del tractament, en particular a pacients de més de 60 anys d'edat i a aquells amb símptomes sistèmics o signes anòmals com ara augment de blasts perifèrics.</p> |
| <p>Infeccions</p> <p>Cal monitorar els pacients per detectar infeccions durant el tractament amb fostamatinib. Avaluar la relació entre el benefici i el risc de continuar el tractament durant una infecció.⁵</p> | <p>Insuficiència hepàtica greu</p> <p>Seguiment exhaustiu per comprovar mostres primerenques d'empitjorament o noves aparicions d'encefalopatia hepàtica, ascites i diàtesi hemorràgica o trombòtica, mitjançant un control de les proves de funció hepàtica, de coagulació sanguínia i proves de diagnòstic per imatge de la vasculatura de l'hil hepàtic, segons sigui necessari.</p> |
| <p>Remodelat ossi</p> <p>S'ha demostrat <i>in vitro</i> que fostamatinib també inhibeix tirosina-cinases que intervenen en el metabolisme ossi. Els possibles efectes no desitjats en la remodelació o la formació òssia segueixen sent incerts, especialment en pacients amb osteoporosi, pacients amb fractures o adults joves en els quals encara no s'ha produït la fusió epifisial. Es recomana vigilància estreta en aquests pacients. Caldrà avaluar la relació entre el benefici i el risc de continuar el tractament durant la curació d'una fractura òssia.⁵</p> | <p>Lactosa</p> <p>Els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, deficiència total de lactasa o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.</p> |

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació detallada de les modificacions de dosi en cas de reaccions adverses.

Interaccions:**• Fostamatinib:⁵**

- L'ús concomitant de fostamatinib amb inductors potents del CYP3A4 disminueix l'exposició a R406 (principal metabòlit actiu), fet que pot reduir l'eficàcia; per tant, no es recomana l'ús concomitant de fostamatinib amb inductors potents del CYP3A4.
- L'ús concomitant de fostamatinib amb inhibidors potents del CYP3A4 augmenta l'exposició a R406, fet que pot augmentar el risc de reaccions adverses. Si fostamatinib s'administra conjuntament amb inhibidors potents del CYP3A4, s'ha de vigilar el pacient. En cas de tractaments de curta durada amb inhibidors de CYP3A4, com ara antifúngics o antibiòtics, podria estar justificat reduir la dosi des de l'inici del tractament addicional, reduint a la meitat la freqüència d'administració, i reprendre la dosi de fostamatinib 2 o 3 dies després de suspendre l'inhibidor, sota criteri clínic.
- Fostamatinib pot augmentar l'exposició sistèmica de fàrmacs substrats de CYP3A4, de gp-P i de BCRP administrats de forma concomitant, vigilar els pacients i reduir la dosi dels fàrmacs substrats en cas necessari.
- La inhibició d'SYK pot tenir efectes en l'agregació plaquetària, controlar l'activitat anticoagulant quan s'administrin anticoagulants de marge terapèutic estret concomitantment amb fostamatinib.

No s'ha investigat l'administració conjunta amb inhibidors de JAK, agonistes de l'AR-TPO, rituximab i altres immunomoduladors.

• Avatrombopag:⁶

- Inhibidors dobles moderats o potents de CYP2C9 i CYP3A4/5, o només de CYP2C9: s'espera que augmenti l'exposició a avatrombopag. Iniciar amb dosis de 20 mg tres cops per setmana.
- Inductors dobles moderats o potents de CYP2C9 i CYP3A4/5, o només de CYP2C9: s'espera que es redueixi l'exposició a avatrombopag. Iniciar amb dosis de 40 mg al dia.

Es recomana consultar les [fitxes tècniques](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquest fàrmac.

6.4. Pla de gestió de riscos

Taula 15. Riscos importants i informació pendent

| | Fostamatinib ¹ | Avatrombopag ²³ |
|----------------------------|---|---|
| Riscos identificats | <ul style="list-style-type: none"> • Diarrea • Hipertensió • Hepatotoxicitat • Neutropènia • Infeccions | <ul style="list-style-type: none"> • Esdeveniments trombòtics i tromboembòlics • Fibrosi de medul·la òssia relacionada amb la utilització repetida i a llarg termini |
| Riscos potencials | <ul style="list-style-type: none"> • Utilització fora de fitxa tècnica en pediatria (efectes de fostamatinib durant la formació òssia i creixement durant el desenvolupament) • Utilització en pacients amb osteoporosi, pacients amb fractures, o pacients adults joves en qui la fusió de les epífisis encara no s'ha produït (efectes de fostamatinib durant la formació òssia i creixement durant el desenvolupament) | <ul style="list-style-type: none"> • Empitjorament de la funció hepàtica en pacients amb Child-Pugh classe C • Neoplàsies malignes hematològiques |
| Informació pendent | <ul style="list-style-type: none"> • Seguretat a llarg termini | <ul style="list-style-type: none"> • Utilització en pacients esplenectomitzats amb malaltia hepàtica crònica • Utilització en pacients que rebin preparats amb interferó • Seguretat en pacients sotmesos a procediments altament invasius • Utilització en pacients amb MELD > 24 |

Es recomana consultar el resum del Pla de gestió de riscos per obtenir més informació.

El Comitè de Medicaments d'Ús Humà (de les sigles en anglès CHMP) de l'Agència Europea del Medicament, ha sol·licitat al laboratori titular de fostamatinib la realització d'un estudi de seguretat postautorització (PASS, de les sigles en anglès) amb l'objectiu de recopilar informació de la seguretat i la tolerabilitat a llarg termini de fostamatinib en la població amb PTI en pràctica clínica. Els principals problemes que s'avaluaran seran: infeccions greus i oportunistes, fractures òssies i cicatrització de fractures, osteoporosi, esdeveniments adversos que comporten reduccions o discontinuacions de fostamatinib, esdeveniments adversos greus, embaràs, mortalitat per qualsevol causa i esdeveniments adversos d'especial interès com ara diarrea, hipertensió, hepatotoxicitat, neutropènia i infeccions.¹

Per altra banda, també s'ha sol·licitat al laboratori titular d'avatrombopag la realització d'un PASS amb l'objectiu de recopilar informació sobre la seguretat d'avatrombopag, especialment sobre el risc d'esdeveniments tromboembòlics, la fibrosi de medul·la òssia i les neoplàsies malignes hematològiques.¹⁴

7. Validesa interna i aplicabilitat

Fostamatinib és un inhibidor de la tirosina-cinasa esplènica i avatrombopag és un agonista del receptor de la trombopoetina. Ambdós estan indicats en el tractament de la PTI crònica en pacients adults que no responen a altres tractaments i són finançats en la indicació autoritzada.

Les dades d'eficàcia i seguretat provenen dels estudis pivot de fostamatinib FIT1 (n=76) i FIT2

(n=74), i de l'estudi FIT3 d'extensió obert; i d'avatrombopag a l'estudi pivot 302 (n=49) i els estudis de suport 305, CL-003 i CL-004. Els estudis pivot van ser de fase III, aleatoritzats 2:1, multicèntrics, de cegament doble, controlats amb placebo i de superioritat, que van incloure pacients amb trombocitopènia immune primària crònica amb resposta insuficient a tractaments previs, inclosos els agonistes del receptor de trombopoetina, esplenectomia i rituximab, entre d'altres. Els pacients inclosos en els estudis FIT1 i FIT2 de fostamatinib no eren del tot comparables entre ells pel que fa a l'edat dels pacients, els recomptes plaquetaris basals i la proporció de pacients esplenectomitzats. Així mateix, les poblacions dels braços de l'estudi FIT2 presentaven diferències numèriques pel que fa als recomptes plaquetaris basals i en la proporció de pacients esplenectomitzats. Per altra banda, la població de l'estudi d'avatrombopag era més jove que la dels estudis de fostamatinib. Cal tenir en compte que la major part dels pacients de l'estudi pivot d'avatrombopag havien rebut dues o més línies prèvies de tractament, incloent-hi AR-TPO en 1/3 dels pacients. Aquesta població difereix de l'estudiada amb romiplostim i eltrombopag, ja que, en aquests casos, els pacients inclosos en els estudis pivot no havien rebut tractament previ amb AR-TPO.

El comparador placebo només es pot considerar adequat en aquells pacients refractaris a les alternatives de tractament actualment disponibles: romiplostim i eltrombopag. En els estudis de fostamatinib, aproximadament el 50 % dels pacients havia rebut aquests tractaments i en el cas de l'estudi d'avatrombopag només un terç dels pacients n'havia rebut.

La variable principal de recompte plaquetari és una variable subrogada que tot i no ser l'ideal, és considerada adequada i en línia amb els diferents estudis que s'han realitzat per a aquesta patologia. La variable final de reducció del risc de sagnat es considera de major rellevància clínica però es pot veure afectada pels requeriments de tractament de rescat. La reducció en els requeriments de tractaments de rescat també es considera rellevant i consta a les guies entre les variables secundàries recomanades d'avaluar. Aquesta variable s'ha tingut en compte a l'estudi 302 d'avatrombopag, però no de fostamatinib.

Fostamatinib ha mostrat eficàcia enfront de placebo en la variable principal amb un 15,7 % i un 18,0 % de pacients tractats amb fostamatinib enfront de 0 % i 4,2 % de pacients tractats amb placebo amb resposta plaquetària estable ($\geq 50.000/\mu\text{L}$ en 4/6 determinacions) a la setmana 24, en els estudis FIT1 i FIT2, respectivament, amb significació estadística. Tot i així, cal tenir en compte que la mida mostral s'havia calculat estimant una resposta del 40 % amb fostamatinib i que, a més, els intervals de confiança obtinguts eren molt amplis; en l'estudi FIT2, el límit inferior era molt pròxim a 0, fet que limita la rellevància clínica d'aquesta variable. L'anàlisi de la variable principal en els subgrups segons els criteris d'estratificació mostra consistència amb els resultats globals dels estudis; tot i així cal tenir en compte que el nombre de pacients és molt baix per poder-ne extreure conclusions formals.

Així mateix, les variables secundàries de resposta plaquetària a les setmanes 12 i 24 en el global de la població i en els pacients amb recomptes basals $< 15.000/\mu\text{L}$, reforcen els resultats de la variable principal.

Una anàlisi intermèdia de l'estudi d'extensió FIT3 va mostrar un manteniment de la resposta durant almenys 12 mesos, però atès que la mida mostral de l'estudi no va ser calculada per trobar-hi diferències, els resultats es consideren de suport.

Pel que fa als esdeveniments hemorràgics, no es van observar diferències estadísticament significatives entre fostamatinib i placebo. Per tant, l'eficàcia observada en termes de la variable subrogada de recompte plaquetari no es tradueix en una disminució en la freqüència i gravetat dels esdeveniments hemorràgics, que en realitat és el principal objectiu del

tractament de la PTI. Tot i així, s'ha de tenir en compte que en els estudis es permetien tractaments de rescat per tal d'evitar hemorràgies i que això pot haver provocat un biaix.

Respecte al perfil de seguretat de fostamatinib, aquest es caracteritza per diarrea, infeccions, hipertensió, nàusees, elevació d'ALT i AST i neutropènia. Així mateix, s'ha demostrat *in vitro* que fostamatinib també inhibeix les tirosina-cinases que intervenen en el metabolisme ossi i els possibles efectes no desitjats en la remodelació o la formació òssia segueixen sent incerts. Actualment, la seguretat de fostamatinib a llarg termini és insuficient i es considera no establerta, per la qual cosa es durà a terme un estudi de seguretat postautorització a requeriment de l'EMA que inclourà l'avaluació dels efectes en la formació òssia i el creixement durant el desenvolupament. En els estudis pivot, no es van observar esdeveniments tromboembòlics. Les neoplàsies no es van notificar amb més freqüència en el braç de fostamatinib que en el de placebo, però això es podria deure al curt període de tractament.

Avatrombopag ha mostrat eficàcia enfront de placebo en l'estudi pivot 302, en la variable principal de nombre acumulat de setmanes en resposta plaquetària amb una mediana de 12,4 setmanes per als pacients tractats amb avatrombopag enfront de 0 setmanes per als pacients tractats amb placebo. L'anàlisi de la variable principal segons els criteris d'estratificació mostra consistència amb els resultats globals de l'estudi; tot i així, cal tenir en compte que el nombre de pacients és molt baix per extreure'n conclusions formals.

Pel que fa a les variables secundàries, no es van trobar diferències entre avatrombopag i placebo en la reducció de tractaments concomitants per a la PTI ni en la utilització de tractaments de rescat. Per contra, sí que es van observar diferències en la proporció de pacients amb resposta duradora (recomptes $\geq 50.000/\mu\text{L}$ en 6/8 determinacions en 6 mesos de tractament i en absència de tractaments de rescat) amb un assoliment de la variable del 34,4 % dels pacients tractats amb avatrombopag enfront del 0% dels pacients tractats amb placebo. Tot i així, el 22 % dels pacients tractats amb avatrombopag i el 88 % (15/17) dels tractats amb placebo no van completar els 6 mesos de tractament per manca d'eficàcia i aquestes diferències en el temps d'exposició poden dificultar la comparació directa de les dades d'eficàcia.

En la fase d'extensió oberta d'un sol braç de l'estudi 302 d'avatrombopag, la resposta plaquetària global es va mantenir fins a la setmana 36 i a partir de la setmana 38 aquesta va ser menor i més variable. No obstant això, el nombre limitat de pacients en aquest punt de l'estudi (<15) limita la interpretació de les dades. Fins a un 35,9 % dels pacients van rebre tractaments de rescat durant la fase d'extensió.

Pel que fa als esdeveniments hemorràgics, tot i no observar-se diferències en la incidència entre avatrombopag i placebo, sí que es van observar esdeveniments hemorràgics de major gravetat en els pacients tractats amb avatrombopag. No obstant això, les diferències en el temps d'exposició dificulten la interpretació d'aquestes dades.

Respecte al perfil de seguretat d'avatrombopag, aquest es caracteritza per cefalea, fatiga, contusions, infecció de tracte respiratori superior, trombocitopènia, artràlgia, sagnat gingival i nasofaringitis. Així mateix, en els estudis CL-003, CL-004, 302 i 305 es van observar esdeveniments tromboembòlics en el 7 % (9/128) dels pacients tractats amb avatrombopag. La seguretat d'avatrombopag a llarg termini no ha estat establerta, raó per la qual es durà a terme un estudi de seguretat postautorització a requeriment de l'EMA que inclourà l'avaluació del risc d'esdeveniments tromboembòlics.

La qualitat de vida no ha estat mesurada amb cap dels tractaments avaluats, fet que

representa una limitació important donat que aquesta patologia impacta de manera rellevant en la qualitat de vida dels pacients.

Actualment, com a tractament de segona línia, s'utilitzen de forma preferent els AR-TPO romiplostim i eltrombopag per les altes taxes de resposta i pel bon perfil de seguretat que presenten. Tot i així, hi ha una important proporció de pacients que no hi responen de manera sostinguda, i això comporta una important morbiditat i mortalitat, a més d'un gran impacte en la qualitat de vida. Avatrombopag i fostamatinib s'incorporen com una opció de tractament en pacients que han fracassat en tractaments previs.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 16 es presenta el cost del tractament d'avatrombopag i fostamatinib, així com el de les alternatives utilitzades en la pràctica clínica.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos dels tractaments. No obstant això, es mostren els càlculs a partir dels preus notificats a mode d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs, sense tenir en compte l'aprofitament de vials.

| Taula 16. Cost d'avatrombopag, fostamatinib i de les alternatives per al tractament de la PTI | | | | | |
|---|---|---|---|---|--|
| | Avatrombopag | Romiplostim | Eltrombopag | Fostamatinib | Rituximab |
| Preu per envàs† | 20 mg 10 comp.: 889,85 € 20 mg 15 comp.: 1337,18 € | 250 mcg 1 vial pols: 521,64 € 500 mcg 1 vial pols: 1043,29 € | 25 mg 28 comp.: 811,56 € 50 mg 28 comp.: 1.623,12 € | 100 mg 60 comp.: 2.982,20 € 150 mg 60 comp.: 4.473,30 € | 100 mg 2 vials 10 mL: 476,36 € |
| Posologia segons FT | La dosi inicial recomanada és de 20 mg/dia i la dosi màxima és de 40 mg/dia | Iniciar amb 1 mcg/kg/setmana via s.c. i la dosi màxima és de 10 mcg/kg. | La dosi inicial recomanada és de 50 mg/dia i la dosi màxima és de 75 mg/dia | La dosi inicial recomanada és de 100 mg BID. Al cap de 4 setmanes es pot augmentar a 150 mg BID (dosi màxima) | 375 mg/m2/setmana durant un mes fora de prospecte (<i>off-label</i>) |
| Durada del tractament | En funció del recompte plaquetari | En funció del recompte plaquetari | En funció del recompte plaquetari | En funció del recompte plaquetari | 1 mes |
| Cost mensual** | 3.102 € | 2.259 € ^β | 1.933 € | 3.857 € | 13.149 € |
| Cost anual | 37.220 € | 28.175 € | 23.193 € | 46.280 € | 13.149 € |
| Δ cost anual‡ | + 14.027 € | + 4.983 € | referència | + 33.130 € | referència |

FT: fitxa tècnica; s.c.: subcutània; BID: dos cops al dia; Δ cost: cost incremental.

†Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), juny 2022 (PVL notificat) – RD % (7,5 %) + IVA del 4 %. En el cas de rituximab, no escau RD.

** S'assumeix que un any té 365,25 dies i, per tant, un mes té 30,44 dies. Per al càlcul s'utilitzen les mitjanes de les dosis dels assajos clínics: Avatrombopag – 23mg/dia; Fostamatinib – 256 mg/dia;

Eltrombopag – 55 mg/dia; Rituximab – s'estima àrea de superfície corporal d'1,7 m²: 638 mg.

β No és possible realitzar el càlcul segons la dosi, donat que després de la reconstitució de romiplostim, l'estabilitat química i física és de 24 h a 25°, protegit de la llum. S'assumeix que cada setmana s'utilitzarà un nou vial.

‡ S'utilitza eltrombopag com a referència d'avatrombopag i romiplostim, i rituximab com a referència de fostamatinib: Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al del comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al del comparador.

8.1. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari

Per tal d'estimar la població diana, s'han considerat els valors trobats en la literatura que més s'apropen a l'entorn català, les dades de vida real disponibles en bases de dades de Catalunya, així com l'opinió dels experts consultats.

| Taula 17. Estimació de la població diana amb trombocitopènia immune | | |
|---|--|------------------------|
| Àmbit i horitzó temporal: Catalunya / SISCAT. Horitzó temporal d'1 any. | | |
| Població adulta a Catalunya (≥18 anys) | | 6.343.909 ^a |
| Prevalença de la malaltia | 2,6 casos/10.000 habitants ^b | 1.649 |
| Pacients que requereixen tractament en primera línia | 60 % ^c | 990 |
| Pacients no responsius en primera línia i que inicien tractament amb AR-TPO | 80 % ^d | 792 |
| Pacients no responsius a AR-TPO en 2a línia | 20 % ^e | 158 |
| Pacients amb canvi de tractament (switch)* d'AR-TPO o rituximab | 40%^d | 63 |
| Incidència de la malaltia | 4,4 casos/100.000 habitants ^b | 279 |
| Pacients que requereixen tractament en primera línia | 60 % ^c | 167 |
| Pacients no responsius en primera línia | 80 %^d | 134 |

AR-TPO: agonistes dels receptors de la trombopoetina.* Pacients que han rebut un tractament previ amb AR-TPO i canvien de tractament a un AR-TPO diferent.

a: IDESCAT, 2022

b: SEHH - GEPTI 2020

c: SEHH, Registre espanyol PTI i consulta a experts

d: Dades de registre de pacients i tractaments de Catalunya

e: Dades de registre de pacients i tractaments de Catalunya i consulta a experts

A partir de les dades del registre de pacients i tractaments (RPT) de Catalunya, s'observa una mitjana de creixement de l'11 %/any del nombre de pacients en tractament amb AR- TPO.

Per tant, a partir de les assumpcions considerades anteriorment sobre la incidència de la TPI, per als pròxims tres anys, a Catalunya i, atesos els dissenys dels estudis, les recomanacions de les guies i les opinions dels experts, es presenta un escenari potencial en què avatrombopag s'usaria en segona o tercera línia de tractament i fostamatinib s'usaria en tercera línia.

Així, s'estima que la població incident màxima susceptible de rebre **avatrombopag** en segona línia seria de **134, 148 i 162**. A partir de les assumpcions considerades sobre la prevalença, per als pròxims tres anys, a Catalunya, s'estima que la població màxima susceptible de rebre **avatrombopag** (tractament seqüencial o *switch*) o **fostamatinib** (tercera línia) en pacients no responsius als AR-TPO, seria de **63, 70 i 78**.

A la taula 18 es presenta l'impacte pressupostari incremental (IPI) estimat per als pròxims 3 anys per al tractament en segona línia de la TPI. A la taula 19, es presenta l'IPI per al tractament dels pacients no responsius en segona línia i que requereixen un canvi de tractament d'AR-TPO, o bé una tercera línia. S'han tingut en compte les consideracions

següents:

- S'assumeix que els pacients inicien tractaments repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.
- S'assumeix un escenari de màxims amb durades de tractament indefinides, utilitzant les dosis mitjanes dels assajos clínics de cada fàrmac, a excepció de rituximab, on s'estima una dosi de 375 mg/m²/setmana.
- A partir de l'anàlisi de les bases de dades de Catalunya, s'observa que aproximadament un 30 % dels pacients incidents discontinua el tractament amb els AR-TPO cada any. Aquesta estimació de discontinuació s'assumeix per a tots els tractaments.
- S'assumeixen les taxes de prescripció, per als pròxims tres anys, a Catalunya, notificades pel laboratori titular d'avatrombopag (15 %, 27 % i 36 %). Per a fostamatinib, s'assumeixen les taxes de prescripció a partir de les dades disponibles en els registres de Catalunya i la informació facilitada pel laboratori (12 %, 16 % i 20 %). El desplaçament de les alternatives disponibles es produeix de manera proporcional.
- Només s'han considerat els costos farmacològics i no altres costos com els d'administració o dispensació, com tampoc els costos directes no sanitaris.

Taula 18. Estimació de l'impacte pressupostari incremental per al CatSalut de cara al tractament de la trombocitopènia immune en segona línia

| | <u>Escenari sense avatrombopag</u> | | | <u>Escenari amb avatrombopag</u> | | |
|--|------------------------------------|--------------------|--------------------|----------------------------------|--------------------|--------------------|
| | Any 1 | Any 2 | Any 3 | Any 1 | Any 2 | Any 3 |
| Població màxima susceptible | 134 | 242 | 331 | 134 | 242 | 331 |
| Eltrombopag (%) | 114 (85 %) | 205 (85 %) | 281 (85 %) | 97 (72 %) | 150 (62 %) | 180 (54 %) |
| Romiplostim (%) | 20 (15 %) | 36 (15 %) | 50 (15 %) | 17 (13 %) | 26 (11 %) | 32 (10 %) |
| Avatrombopag (%) | 0 | 0 | 0 | 20 (15 %) | 65 (27 %) | 119 (36 %) |
| Impacte pressupostari | 1.737.444 € | 4.601.882 € | 6.936.557 € | 1.882.015 € | 5.193.271 € | 8.189.499 € |
| Eltrombopag (%) | 1.430.723 € | 3.789.487 € | 5.712.008 € | 1.216.115 € | 2.911.599 € | 3.852.077 € |
| Romiplostim (%) | 306.721 € | 812.396 € | 1.224.549 € | 260.713 € | 624.193 € | 825.814 € |
| Avatrombopag (%) | - | - | - | 405.188 € | 1.657.480 € | 3.511.609 € |
| IMPACTE PRESSUPOSTARI INCREMENTAL | | | | 144.571 € | 591.389 € | 1.252.942 € |

La introducció d'avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia immune en segona línia suposaria un impacte agregat per als pròxims tres anys d'**1,99M €** per al CatSalut.

| Taula 19. Estimació de l'impacte pressupostari incremental per al CatSalut de cara al tractament de la trombocitopènia immune en pacients no responsius als agonistes de la trombopoetina | | | | | | |
|---|--------------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------|--------------------|--------------------|
| | <u>Escenari sense avatrombopag i</u> | | | <u>Escenari amb avatrombopag i</u> | | |
| | <u>fostamatinib</u> | | | <u>fostamatinib</u> | | |
| | Any 1 | Any 2 | Any3 | Any 1 | Any 2 | Any 3 |
| Població màxima susceptible | 63 | 115 | 158 | 63 | 115 | 158 |
| Eltrombopag (%) | 15 (23 %) | 26 (23 %) | 36 (23 %) | 11 (18 %) | 15 (13 %) | 17 (11 %) |
| Romiplostim (%) | 33 (52 %) | 60 (52 %) | 82 (52 %) | 25 (40 %) | 40 (35 %) | 43 (27 %) |
| Rituximab (%) | 16 (25 %) | 29 (25 %) | 39 (25 %) | 10 (15 %) | 10 (9 %) | 9 (6 %) |
| Fostamatinib (%) | 0 | 0 | 0 | 8 (12 %) | 18 (16 %) | 32 (20 %) |
| Avatrombopag (%) | 0 | 0 | 0 | 10 (15 %) | 31 (27 %) | 57 (36 %) |
| Impacte pressupostari | 874.771 € | 2.149.552 € | 3.204.232 € | 1.022.182 € | 2.757.832 € | 4.484.079 € |
| Eltrombopag | 183.010 € | 486.564 € | 737.161 € | 143.225 € | 308.679 € | 376.962 € |
| Romiplostim | 483.549 € | 1.285.600 € | 1.947.727 € | 371.961 € | 904.650 € | 1.125.413 € |
| Rituximab | 208.212 € | 377.388 € | 519.344 € | 124.927 € | 135.860 € | 124.643 € |
| Fostamatinib | - | - | - | 190.531 € | 621.674 € | 1.181.688 € |
| Avatrombopag | - | - | - | 191.538 € | 786.970 € | 1.675.373 € |
| IMPACTE PRESSUPOSTARI INCREMENTAL | | | | 147.411 € | 608.280 € | 1.279.847 € |

La introducció d'avatrombopag i fostamatinib per al tractament de la trombocitopènia immune com a alternativa per a pacients que no responen als AR-TPO suposaria un impacte agregat per als pròxima tres anys de **2M €** per al CatSalut.

La introducció d'avatrombopag i fostamatinib per al tractament de la TPI suposaria un impacte agregat per als pròxims tres anys d'aproximadament **4M €**.

8.2. Escenaris alternatius

A partir de l'anàlisi de dades disponibles a les bases de dades de Catalunya, s'ha obtingut el nombre de pacients en tractament amb romiplostim i eltrombopag per al tractament de la TPI des del 2015.

Com a resultat d'aquesta anàlisi, s'ha calculat el cost per pacient anual ponderat del tractament amb romiplostim i eltrombopag (PVL notificat):

- Romiplostim: 27.860 €
- Eltrombopag: 12.153 €

Es pot observar una reducció en el cost del tractament anual amb eltrombopag d'uns 11.000 €, que suposa una mitjana de dosi anual d'aproximadament 28 mg, en comptes de la dosi mitjana dels assajos (55 mg) que s'ha utilitzat per calcular l'impacte pressupostari de màxims que s'ha presentat anteriorment. Per a romiplostim, la baixada del cost de tractament és negligible.

A partir d'aquesta informació, es presenten dos escenaris alternatius:

- a) S'assumeixen els costos de tractament obtinguts a partir de les dades en vida real per a eltrombopag i romiplostim, i es mantenen els costos de tractament per a avatrombopag i fostamatinib assumits en l'impacte pressupostari incremental presentat prèviament.
- b) S'assumeixen els costos de tractament obtinguts a partir de les dades en vida real per a eltrombopag i romiplostim i s'estima la mateixa reducció per a avatrombopag, per la possibilitat d'ajust de la dosi, atès que té un mecanisme d'acció similar a eltrombopag, però no per a fostamatinib (les dades de l'RPT no permeten extreure conclusions sobre una possible reducció de dosis en la utilització d'aquest fàrmac):

- Es considera un cost per pacient anual ponderat per a avatrombopag de: 19.419 €

A continuació es presenten els impactes pressupostaris incrementals per als escenaris a) i b), tot considerant les mateixes assumpcions descrites en l'escenari de màxims:

Escenari a)

En l'escenari actual, l'IP per al tractament en segona línia de la TPI, a tres anys, a Catalunya, seria de 7,9M €. Amb la introducció d'avatrombopag, es veuria un increment en l'impacte a tres anys de **3,4M €**.

Respecte a l'impacte pressupostari per al tractament de la TPI en pacients no responsius als AR-TPO, en l'escenari actual, a tres anys, a Catalunya, seria de 5,5M €. Amb la introducció d'avatrombopag i fostamatinib, es veuria un increment en l'impacte a 3 anys de **2,3M €**.

L'impacte pressupostari incremental total per al tractament de la TPI seria de **5,7M €**.

Escenari b)

En l'escenari actual, l'IP per al tractament en segona línia de la TPI, a tres anys, a Catalunya, seria de 7,9M €. Amb la introducció d'avatrombopag, es veuria un increment en l'impacte a tres anys de **772.000 €**.

Respecte a l'impacte pressupostari per al tractament de la TPI en pacients no responsius als agonistes de la trombopoetina, en l'escenari actual, a tres anys, a Catalunya, seria de 5,5M €. Amb la introducció d'avatrombopag i fostamatinib, es veuria un increment en l'impacte a 3 anys de **992.000 €**.

L'impacte pressupostari incremental total per al tractament de la TPI seria de **1,76M €**.

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Nom de la guia. Institució. Any

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia (2019): fostamatinib (nivell d'evidència: Ib) i els AR-TPO, inclòs l'avatrombopag (grau de recomanació: A; nivell d'evidència: Ib) representen opcions de tractament en pacients adults amb PTI. Alguns pacients amb resposta inadequada a un AR-TPO podrien respondre canviant a un altre AR-TPO (nivells d'evidència: IIb, III).³

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia:⁴

- Fostamatinib s'ha estudiat principalment en l'escenari de tercera línia. No s'ha establert el paper de fostamatinib en el tractament de segona línia de la PTI.
- Es requereixen més estudis que comparin l'efectivitat dels diferents AR-TPO, inclòs l'avatrombopag.

Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI (2020):²

- El tractament d'elecció de segona línia en la PTI són els AR-TPO, en la major part dels pacients.
- Si el pacient no respon a un AR-TPO, es recomana l'alternativa d'un altre agent de la mateixa classe.
- En pacients refractaris a AR-TPO, es pot valorar afegir-hi immunosupressors, o bé, i d'acord amb les preferències del pacient, es pot valorar un tractament amb rituximab, fostamatinib o esplenectomia.
- Fostamatinib pot ser una alternativa en cas de fracàs als tractaments anteriors.

Informe de posicionament terapèutic de fostamatinib

Fostamatinib representa una alternativa de tractament de la PTI crònica en pacients adults refractaris a altres tractaments. Fostamatinib s'utilitzaria després de fracàs amb AR-TPO.²⁴

Informe de posicionament terapèutic d'avatrombopag

Avatrombopag es considera una alternativa a eltrombopag i romiplostim en el tractament de la PTI refractària, sense diferències rellevants quant a l'eficàcia i la seguretat amb les dades disponibles fins a l'actualitat.²⁵

Avaluacions per altres organismes

Taula 24. Recomanacions d'altres organismes sobre Fostamatinib i Avatrombopag

| Organisme | Fostamatinib | Avatrombopag |
|---|---|---|
| National Institute for Health and Care Excellence (NICE) Anglaterra | <p>19.10.2022: Fostamatinib es recomana com a opció de tractament en pacients adults amb PTI crònica refractària que hagin estat prèviament tractats amb AR-TPO o que el tractament amb aquests no es consideri adequat.</p> <p>L'ús de fostamatinib està subjecte a un acord comercial.²⁶</p> | En procés. |
| Scottish Medicines Consortium (SMC) Escòcia | <p>04.12.2020: S'accepta l'ús restringit de fostamatinib a l'NHS Scotland per al tractament de la PTI crònica en pacients adults refractaris a altres tractaments. Es restringeix l'ús a pacients amb PTI simptomàtica severa o amb alt risc de sagnat que no han tingut resposta adequada a altres tractaments, incloent-hi AR-TPO, o quan l'ús d'AR-TPO no és adequat.</p> <p>La recomanació només s'aplica en el context d'un <i>Patient Acces Scheme</i> [Règim d'accés de pacients] (PAS) aprovat del qual s'obtinguin els resultats de cost-efectivitat en què es va basar la decisió, o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.²⁷</p> | <p>09.07.2021: S'accepta l'ús restringit d'avatrombopag a l'NHS Scotland per al tractament de la PTI crònica en pacients adults refractaris a altres tractaments. Es restringeix l'ús a pacients amb PTI simptomàtica severa o amb alt risc de sagnat.</p> <p>La recomanació només s'aplica en el context d'un <i>Patient Acces Scheme</i> [Règim d'accés de pacients] (PAS) aprovat del qual s'obtinguin els resultats de cost-efectivitat en què es va basar la decisió, o d'un preu de catàleg equivalent o inferior.²⁸</p> |
| Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) Canadà | 04.2022: Recomana que no es financi per al tractament de pacients adults amb PTI crònica. ²⁹ | Avaluació de criteris de finançament temporalment suspena. |
| Haute Autorité de Santé (HAS) França | <p>16.12.2020: Es considera que fostamatinib en el tractament de la PTI crònica en pacients adults refractaris a altres tractaments presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) feble i un valor clínic afegit (<i>amélioration du service médical rendu</i>) inexistent.</p> <p>Es considera que el tractament amb fostamatinib hauria de ser en última línia en pacients refractaris a tractaments de segona línia (incloent-hi esplenectomia en candidats, AR-TPO i rituximab).</p> <p>Taxa de reemborsament proposada: 15 %.³⁰</p> | <p>08.09.2022: Es considera que avatrombopag en el tractament de la PTI crònica en pacients adults refractaris a altres tractaments presenta un benefici clínic (<i>service médical rendu</i>) insuficient, motiu pel qual no se'n recomana el finançament.</p> <p>Es considera que avatrombopag no té cabuda en el tractament de la PTI en pacients adults refractaris a altres tractaments.³¹</p> |
| Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG) Alemanya | 29.09.2020: No es demostra un benefici afegit de fostamatinib en comparació amb eltrombopag o romiplostim en el tractament de pacients adults amb PTI crònica refractaris a altres tractaments, per manca de dades. ³² | 29.06.2021: No es demostra un benefici afegit d'avatrombopag en comparació amb eltrombopag o romiplostim en el tractament de pacients adults amb PTI crònica refractaris a altres tractaments, per manca de dades. ³³ |

AR-TPO: agonistes del receptor de la trombopoetina; PTI: trombocitopènia immunitària

9. Bibliografia

1. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Tavlesse® (fostamatinib). EMEA/H/C/005012/0000. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); novembre 2019.
2. Sociedad Española de Hematología y Hemoterapia (SEHH). Directrices de diagnóstico, tratamiento y seguimiento de la PTI. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de la SEHH y GEPTI; 2020. Disponible a: <https://www.gepti.es/images/stories/recursos/2022/02/GUIA-PTI-2021.pdf>
3. Provan D, Arnold D, Bussel J, Chong B, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3:3780-817.
4. Neunert C, Terrell D, Arnold D, Buchanan G, Cines D, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-66.
5. Fitxa tècnica de Tavlesse® (fostamatinib). Instituto Grifols, S.A. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); febrer 2020. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_es.pdf
6. Fitxa tècnica de Doptelet® (avatrombopag). Swedish Orphan Biovitrum AB. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); juny 2019.
7. BIFIMED: Buscador de la información sobre la situación de financiación de los medicamentos. Nomenclátor de noviembre de 2021. Madrid (España): Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
8. Centro de información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA). Buscador para profesionales sanitarios. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
9. European Commission. Public Health - Union Register of medicinal products. Disponible a: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/html/index_en.htm
10. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. Bot PLUS.
11. Center for Drug Evaluation and Research (CDER) de la FDA. U.S. Food and Drug Administration (FDA). Disponible a: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm>
12. Bussel James, Arnold Donald M, Grossbard Elliot, Mayer Jirí, Trelinski Jacek, Homenda Wojciech et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93:921-30.
13. Bussel J, Arnold D, Boxer M, Cooper N, Mayer J, Zayed H, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol.* 2019;94(5):546-53.

14. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). EPAR. Doptelet® (avatrombopag). EMEA/H/C/004722/II/0004/G. Amsterdam (The Netherlands): European Medicines Agency (EMA); desembre 2020.
15. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*. 2018;183:479-90. DOI: 10.1111/bjh.15573
16. Clinicaltrials.gov [Internet]. Bethesda (MD): National Library of Medicine (US). Identifier: NCT01433978.
17. Bussel J, Kuter D, Aledort L, Kessler C, Cuker A, Pendergrass K, et al. A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood*. 2014;123(25):3887-94.
18. Deng J, Hu H, Huang F, Huang C, Huang Q, Wang L, et al. Comparative Efficacy and Safety of Thrombopoietin Receptor Agonists in Adults With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Network Meta-analysis of Randomized Controlled Trial. *Front Pharmacol*. 2021;12:704093. DOI: 10.3389/fphar.2021.704093
19. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*. 2019;24(1):290-9. DOI: <https://doi.org/10.1080/16078454.2019.1568659>
20. Fogarty P, 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(1):79-87.
21. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PL, Watson SP, Markovtsov V, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021;12:1-12.
22. Tjepkema M, Amini S, M S. Risk of thrombosis with thrombopoietin receptor agonists for ITP patients: A systematic review and meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2022;171:103581.
23. European Medicines Agency. Summary of the Risk Management Plan - Doptelet® (avatrombopag). 2021. Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/doptelet-epar-risk-management-plan-summary_en.pdf
24. Informe de Posicionamiento Terapéutico de fostamatinib (Tavlesse®) en pacientes adultos con trombocitopenia inmunitaria (PTI) crónica resistente a otros tratamientos. IPT, 55/2021. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
25. Informe de Posicionamiento Terapéutico de avatrombopag (Doptelet®) en el tratamiento de la trombocitopenia immune primaria crónica. IPT, 70/2022. V1. Madrid: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).
26. Fostamatinib for treating refractory chronic immune thrombocytopenia. TA835.

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE); octubre 2022.
27. Fostamatinib 100mg and 150mg film-coated tablets (Tavlesse®). SMC2300. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); desembre 2020.
 28. Avatrombopag 20mg film-coated tablets (Doptelet®). SMC2345. Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC); juliol 2021.
 29. CADTH Reimbursement Recommendations. Fostamatinib (Tavalisse). Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Canadian Journal of Health Technologies. 2022;2(4).
 30. Tavlesse (fostamatinib). CT18722. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); desembre 2020.
 31. Doptelet (avatrombopag). CT19219. Paris (France): Haute Autorité de Santé (HAS); setembre 2021.
 32. Fostamatinib (chronic immune thrombocytopenia) – Benefit assessment according to § 35a. (A20-53). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); setembre 2020.
 33. Avatrombopag (primary chronic immune thrombocytopenia) – Benefit assessment according to § 35a. (A21-32). Köln (Germany): Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG); juny 2021.