

Avatrombopag i lusutrombopag per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb malaltia hepàtica crònica que se sotmetin a procediments invasius programats

Servei Català de la Salut

Consell Assessor de la Medicació Hospitalària

Programa d'harmonització farmacoterapèutica

Gerència del Medicament

26 de juliol de 2021

Versió 1

Autors

En l'elaboració d'aquest informe, hi 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 Galceran, Ricard Comet, Elisenda de la Torre, Anna Feliu, Sandra Fontanals, Montserrat Gasol, Maria Queralt Gorgas, Cristina Mallol, Victòria Martorell, Ricard Mesia, Noelia Paco, Roger Paredes, Alba Prat, Clara Pérez-Maña, Ferran Sala, Mercedes Serrano, Ferran Torres i Rosa Vidal.
- Experts clínics externs: Joan Genescà (Servei d'Hepatologia de l'Hospital Universitari Vall d'Hebron) i Pere Ginès (Servei d'Hepatologia de l'Hospital Clínic i Provincial de Barcelona).
- Gerència del Medicament del CatSalut: Gemma Puig, Caridad Pontes i Antoni Vallano.
- Oficina tècnica externa de l'Hospital del Mar: Patrícia Díaz.

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. Avatrombopag i lusutrombopag per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb malaltia hepàtica crònica que se sotmetin a procediments invasius programats: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2021.

Paraules clau: trombocitopènia greu, malaltia hepàtica crònica, lusutrombopag, avatrombopag.

Alguns drets reservats

©2021, 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	4
2.1. Descripció del problema de salut	5
2.2. Tractament de la malaltia	6
3. Àrea descriptiva del medicament	7
3.1. Utilització en poblacions especials	8
3.2. Dades farmacocinètiques	8
4. Evidència disponible	9
5. Avaluació de l'eficàcia	10
5.1. Assaigs clínics	10
6. Avaluació de la seguretat	19
6.1. Contraindicacions, precaucions i interaccions	23
6.2. Pla de gestió de riscos	25
7. Validesa interna i aplicabilitat	25
8. Àrea econòmica	30
8.1. Cost del tractament	30
8.2. Estimació del nombre de pacients candidats i de l'impacte pressupostari	31
Bibliografia	36

1. Punts clau

- Avatrombopag i lusutrombopag són agonistes del receptor de la trombopoetina que actuen estimulants la proliferació i la diferenciació de megacariòcits, que donen com a resultat un augment en la producció de plaquetes. Ambdós fàrmacs estan indicats per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb malaltia hepàtica crònica que vagin a ser sotmesos a procediments invasius programats.
- Els dos fàrmacs s'han avaluat en assajos clínics pivots fase III, aleatoritzats, de cegament doble, de grups paral·lels i controlats amb placebo. En els estudis pivots d'avatrombopag (ADAPT-1 i ADAPT-2) es van administrar 40 o 60 mg d'avatrombopag (en funció del recompte de plaquetes basal) via oral durant 5 dies abans del procediment. En els estudis pivots de lusutrombopag (L-PLUS 1 i L-PLUS 2) es van administrar 3 mg de lusutrombopag via oral durant 7 dies abans del procediment. L'estudi L-PLUS 1 només va incloure població japonesa.
- Als estudis ADAPT-1 i ADAPT-2, avatrombopag va mostrar augmentar la proporció de pacients que no requerien transfusió amb plaquetes abans del procediment ni tractament de rescat per a les dues dosis avaluades respecte de placebo (resultats agrupats: dosis de 40 mg: 88% vs. 35,8%; $p < 0,0001$. Dosi de 60 mg: 66,9% vs. 28,6%; $p < 0,0001$). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb els resultats de la variable principal.
- A l'estudi L-PLUS 1, lusutrombopag va mostrar augmentar la proporció de pacients que no requerien transfusió de plaquetes abans del procediment respecte de placebo (79,2% vs. 12,5%; $p < 0,0001$). En l'estudi L-PLUS 2, lusutrombopag va mostrar augmentar la proporció de pacients que no requerien transfusió amb plaquetes abans del procediment ni tractament de rescat fins a 7 dies després (64,8% vs. 29%; $p < 0,0001$). Els resultats de les variables secundàries van ser consistents amb els resultats de la variable principal.
- El perfil de seguretat d'ambdós fàrmacs és acceptable i es caracteritza per esdeveniments adversos majoritàriament lleus-moderats consistents amb cefalea, nàusees, diarrea, astènia i dolor abdominal. La incidència d'esdeveniments trombòtics va ser baixa i semblant entre el grup de tractament i el grup placebo per a ambdós fàrmacs.
- No es disposa d'informació d'eficàcia i seguretat en pacients amb antecedents de malaltia tromboembòlica arterial o venosa, flux de sang de la vena porta < 10 cm/s (per avatrombopag), esplenectomitzats, en tractament concomitant amb preparats d'interferó i pacients amb encefalopatia hepàtica no controlada. Es desconeix l'eficàcia i la seguretat d'aquests fàrmacs en procediments invasius d'alt risc d'hemorràgia, com la laparotomia, la toracotomia, la craniotomia, la cirurgia a cor obert i la resecció parcial o total d'un òrgan.
- Les dades d'eficàcia i seguretat disponibles per a pacients amb malaltia hepàtica avançada Child-Pugh C són limitades. En aquests pacients s'ha de valorar el risc-benefici abans d'iniciar el tractament.
- No es disposa de comparacions amb la transfusió de plaquetes que és actualment el tractament de referència i tampoc de comparacions directes entre avatrombopag i lusutrombopag. No hi ha dades que permetin considerar la superioritat d'un o un altre fàrmac per a la indicació estudiada.

Acord emès per la Comissió Farmacoterapèutica per al SISCAT:

ÚS EXCEPCIONAL

2. Àrea descriptiva del problema de salut

2.1. Descripció del problema de salut

La malaltia hepàtica crònica (MHC) es caracteritza per la destrucció progressiva, gradual i irreversible del fetge, la qual cosa resulta en cirrosi hepàtica i, finalment, en insuficiència hepatocel·lular. En els estadis més avançats, la malaltia s'associa a complicacions com icterícia, coagulopatia i hipertensió portal. L'etiologia de la MHC inclou malalties d'origen viral com l'hepatitis B i C, malalties causades per toxines com l'alcohol, trastorns del metabolisme com la malaltia de fetge gras no alcohòlic (FGNA) i trastorns autoimmunes com la colangitis esclerosant, entre d'altres.

S'estima que la prevalença de MHC a Europa, independentment de la causa, és del 3,9%¹, i la prevalença de cirrosi és de l'1-2%². La contribució de les diferents causes ha variat en els últims anys. Així, per exemple, els nous tractaments de l'hepatitis C han millorat la taxa de curació de la malaltia en aquests pacients, però, en canvi, altres causes com la malaltia de FGNA i l'esteatohepatitis no alcohòlica són cada vegada més freqüents³.

En pacients amb MHC, la trombocitopènia és una complicació freqüent que es defineix com la reducció en el recompte de plaquetes circulants a la sang per sota de 150.000/ μ L i es classifica segons la seva gravetat en trombocitopènia lleu (100.000-150.000/ μ L), moderada (50-100.000/ μ L) i greu (< 50.000/ μ L). Tot i que inicialment la trombocitopènia no sol tenir expressió clínica i sovint és una troballa casual en analítiques rutinàries, també pot debutar com a una hemorràgia interna o externa.

Una de les causes de la trombocitopènia en aquests pacients és la reducció dels nivells de trombopoetina (TPO). La TPO és una hormona sintetitzada principalment al fetge que estimula la proliferació i diferenciació dels megacariòcits (precursors de les plaquetes) a la medul·la òssia i, per tant, té un paper important en la coagulació de la sang. Altres causes que poden donar lloc a una reducció del nombre de plaquetes en aquests pacients són el segrest esplènic de plaquetes en presència d'esplenomegàlia i l'augment de la destrucció de plaquetes per diverses causes⁴⁻⁶.

La trombocitopènia es troba present en el 6% dels pacients amb MHC i s'ha registrat en fins al 76% en pacients amb cirrosi. Tanmateix, la trombocitopènia greu és menys freqüent i només es dona entre l'1% en els pacients amb MHC i el 2,6% en els pacients cirròtics^{1,7}. Un estudi recent espanyol⁸ va estimar que la prevalença de MHC associada a trombocitopènia greu era de 15,5 casos per cada 100.000 adults (6.050 pacients) i la incidència anual era de 3 casos per 100.000 adults (1.170 pacients/any)⁹.

Els pacients amb MHC poden requerir procediments diagnòstics i terapèutics en el transcurs de la seva malaltia (entre cap i 3 procediments invasius a l'any⁸). Aquests es classifiquen segons el risc d'hemorràgia en: baix risc (endoscòpies i colonoscòpies), risc moderat (biòpsies de fetge i quimioembolització) i alt risc (cirurgies majors, intervencions odontològiques i ablació per radiofreqüència). La realització de procediments invasius en pacients amb trombocitopènia greu és especialment rellevant ja que aquesta pot incrementar el risc de sagnat periprocediment, entre d'altres factors^{4,6,10,11}.

El maneig clínic de la trombocitopènia representa un desafiament important en els pacients amb MHC. Actualment, no hi ha un consens internacional sobre el benefici de corregir la trombocitopènia previ a la intervenció i tampoc sobre el llindar del recompte de plaquetes a partir del qual es recomana la transfusió de plaquetes profilàctica en aquests pacients. Malgrat això, és àmpliament acceptat que la necessitat d'una transfusió profilàctica de plaquetes s'ha de basar en una avaluació individual del risc hemorràgic que no només té en compte el recompte de plaquetes, sinó que també es basa en altres factors que hi poden contribuir, com el tipus de procediment invasiu i les característiques del pacient (edat, comorbiditats, tractaments, etc.)^{5,6}.

2.2. Tractament de la malaltia

En pacients amb MHC i trombocitopènia greu que vagin a ser sotmesos a procediments invasius, la transfusió de plaquetes és l'únic tractament autoritzat no quirúrgic disponible per corregir la trombocitopènia abans del procediment^{6,15,16}. Actualment, no existeixen directrius estandarditzades de consens internacional que defineixin el llindar de recompte de plaquetes per sota del qual la transfusió de plaquetes és necessària abans dels procediments invasius en aquesta població de pacients¹⁷. Per tant, la decisió clínica es basa en les guies de pràctica clínica locals que recomanen l'administració profilàctica de concentrats de plaquetes per aconseguir un recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{L}$ abans del procediment invasiu^{12,13}, tot i que en procediments invasius que impliquin un major risc d'hemorràgia (cirurgia de globus ocular o del sistema nerviós central) el llindar requerit podria ser major^{10,12,18}.

La transfusió amb plaquetes té un efecte immediat però curt. L'efecte pot desaparèixer en 24-72 hores degut a la vida mitjana de les plaquetes¹⁶. A més, la transfusió de plaquetes proporciona una resposta variable i el pacient no sempre aconsegueix el recompte plaquetari òptim per poder sotmetre's al procediment invasiu. La refractarietat es defineix com el fracàs en l'increment del recompte de plaquetes després de dues transfusions seguides en absència d'hemorràgia activa, infecció o esplenomegàlia. S'estima que entre el 10 i el 20% dels pacients podrien ser refractaris, ja sigui per causes immunes o no immunes i que aquest percentatge podria augmentar fins al 40% en pacients amb cirrosi hepàtica¹⁹⁻²². Un estudi realitzat a Espanya va calcular que aproximadament el 5% d'aquests pacients no eren candidats a rebre transfusió de plaquetes (sobretot per refractarietat o reacció al·lèrgica prèvia) i que en un 5% dels pacients transfosos no es podia realitzar el procediment invasiu per no haver-se assolit el recompte de plaquetes necessari⁹.

La transfusió de plaquetes és un tractament relativament segur per a la majoria de pacients, però aproximadament un 10% dels casos presenten complicacions i en gairebé el 4% dels casos la gravetat de les complicacions és moderada o superior²³. Els efectes adversos inclouen immunització, reaccions al·lèrgiques febrils no hemolítiques, infecció per hemoderivats, lesions pulmonars agudes relacionades amb la transfusió (TRALI) i sobrecàrrega circulatòria per transfusió (TACO), entre d'altres. Aquestes complicacions poden implicar un increment dels costos²⁴.

Recentment, s'han autoritzat dos agonistes del receptor de TPO, avatrombopag²⁵ i lusutrombopag²⁶, indicats per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb MHC que vagin a ser sotmesos a procediments invasius. També es disposa de dos altres agonistes dels receptors TPO, eltrombopag²⁷ i romiplostim²⁸, que es troben autoritzats per a altres indicacions. Actualment, no es disposa de guies de pràctica clínica que incloguin els tractaments farmacològics per a aquests pacients.¹⁷

3. Àrea descriptiva del medicament

Taula 1. Característiques d'avatrombopag (Doptelet®) i lusutrombopag (Mulpleo®)

Principi actiu	Avatrombopag ²⁵	Lusutrombopag ²⁶
Nom comercial	Doptelet®	Mulpleo®
Laboratori	Swedish Orphan Biovitrum AB	Shionogi B.V.
Presentacions	Comprimits de 20 mg recoberts amb pel·lícula	Comprimits de 3 mg recoberts amb pel·lícula
Excipients de declaració obligatòria	Lactosa monohidrat	Manitol, Laurilsulfat de sodi
Codi ATC	B02BX08- antihemorràgics, altres hemostàtics sistèmics	B02BX07- antihemorràgics, altres hemostàtics sistèmics
Procediment d'autorització	Centralitzat	Centralitzat
Condicions de dispensació	Diagnòstic hospitalari. Amb recepta	Diagnòstic hospitalari. Amb recepta
Indicació avaluada i data d'autorització	EMA (20/06/2019)	EMA (18/02/2019)
	Tractament de la trombocitopènia greu en adults amb malaltia hepàtica crònica que tenen programat un procediment invasiu.	
	FDA (21/05/2018)	FDA (31/07/2018)
Situació de finançament	Tractament de la trombocitopènia en pacients adults amb malaltia hepàtica programats per sotmetre's a algun procediment invasiu.	
	Finançat per determinades indicacions (01/03/2021). Tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb malaltia hepàtica crònica que tinguin programada una intervenció invasiva i que compleixin els criteris següents: <ul style="list-style-type: none"> - Pacients que no puguin rebre el tractament habitual d'elecció amb transfusió de plaquetes (refractarietat o efecte advers previ). - Pacients que tot i poder rebre el tractament habitual amb transfusió de plaquetes, hagin de ser sotmesos a més d'un procediment invasiu a curt termini (lligadura de varius, tractament ablatiu d'hepatocarcinoma). - S'exclouen els pacients que hagin de ser sotmesos a intervencions de més risc (laparotomia, toracotomia, craniotomia, cirurgia a cor obert, resecció parcial d'òrgans). 	
Mecanisme d'acció	Agonista del receptor de trombopoetina (R-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.	
Forma d'administració	Via oral (amb aliments)	Via oral (amb aliments o sense)
Posologia	La dosi recomanada es basa en el recompte de plaquetes del pacient: <ul style="list-style-type: none"> • < 40.000/μL: 60 mg al dia durant 5 dies • \geq 40.000/μL i < 50.000/μL: 40 mg al dia durant 5 dies 	La dosi recomanada és de 3 mg via oral un cop al dia durant 7 dies.
Realització del procediment	Entre 5 i 8 dies després de l'última administració.	A partir del dia 9 després de començar el tractament.
	S'ha de determinar el recompte de plaquetes abans d'iniciar el tractament i el dia de la intervenció.	S'ha de determinar el recompte de plaquetes abans del procediment.

Es recomana consultar la fitxa tècnica d'[avatrombopag \(Doptelet®\)](#) i [lusutrombopag \(Mulpleo®\)](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

3.1. Utilització en poblacions especials

Taula 2. Poblacions especials

Principi actiu	Avatrombopag ²⁵	Lusutrombopag ²⁶
Pacients d'edat avançada	No és necessari ajustar la dosi en pacients de 65 anys o més.	
Pediatria	No es disposa de dades en la població pediàtrica.	
Insuficiència renal	No és necessari l'ajustament de dosis. No es disposa de dades en pacients amb IR greu.	No és necessari l'ajustament de dosis.
Insuficiència hepàtica	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 una quantitat limitada d'informació en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C, puntuació MELD > 24). S'ha de valorar el balanç risc-benefici a l'hora d'iniciar el tractament en aquests pacients.	No és necessari l'ajustament de dosis per a pacients amb insuficiència hepàtica entre lleu (Child-Pugh A) i moderada (Child-Pugh B). No s'ha establert la seguretat i l'eficàcia de lusutrombopag en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C). S'ha de valorar el balanç risc-benefici a l'hora d'iniciar el tractament en aquests pacients.
Embaràs i lactància	No es recomana el tractament durant l'embaràs ni en dones fèrtils que no utilitzin mètodes anticonceptius. 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.	No es recomana el tractament durant l'embaràs ni en dones fèrtils que no utilitzin mètodes anticonceptius. Es desconeix si lusutrombopag o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna. No s'ha d'administrar a dones en període de lactància, ja que es va excretar en la llet materna dels animals.
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.	Informació no disponible.

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

3.2. Dades farmacocinètiques

Taula 3. Característiques farmacocinètiques d'avatrombopag i lusutrombopag

Principi actiu	Avatrombopag ²⁵	Lusutrombopag ²⁶
Absorció	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. Es recomana la seva administració amb aliments atès que així es redueix de manera significativa (50% aproximadament) la variabilitat farmacocinètica intraindividual i interindividual.	S'absorbeix ràpidament per via oral i s'assoleix la concentració màxima entre les 6 i 8 hores després de l'administració. L'equilibri estacionari s'aconsegueix després del dia 5 de tractament.
Distribució	La proporció d'unió a proteïnes plasmàtiques en humans és > 96%. El volum de distribució en pacients amb trombocitopènia i MHC és de 180 l aproximadament.	La proporció d'unió a proteïnes plasmàtiques en humans és ≥ 99,9%. El volum de distribució en subjectes adults sans va ser de 39,5 l.

Metabolisme	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).	El metabolisme és mínim. La major via metabòlica és la ω i β -oxidació. Es metabolitza principalment per enzims de CYP4, incloent-hi el CYP4A11, però és poc probable que els inductors i inhibidors d'aquests citocroms afectin la seva farmacocinètica. Lusutrombopag és un substrat de la glicoproteïna-P (P-gp) i BCRP.
Eliminació	S'excreta principalment via fecal (88%) i l'excreció urinària representa un 6%. La semivida d'eliminació en voluntaris sans va ser de 19 hores.	S'excreta principalment via fecal (83%) i l'excreció urinària representa un 1%. La semivida d'eliminació en pacients amb MHC i trombocitopènia greu que prenen 3mg diaris durant 7 dies va ser de 38.3 hores.

Es recomana consultar la fitxa tècnica d'[avatrombopag \(Doptelet®\)](#) i [lusutrombopag \(Mupleo®\)](#) per obtenir informació més detallada i actualitzada de les característiques d'aquests fàrmacs.

4. Evidència disponible

S'ha dut a terme una cerca bibliogràfica des de gener de 2000 fins a principis de maig de 2021.

Avatrombopag

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia d'avatrombopag per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb MHC que anaven a ser sotmesos a un procediment invasiu prové de dos estudis pivot (ADAPT-1 i ADAPT-2)³⁵⁻³⁸.

Estudis pivot:

- **Estudi 310 (ADAPT-1) ([NCT01972529](#))³⁵⁻³⁷ i estudi 311 (ADAPT-2) ([NCT01976104](#))³⁵⁻³⁷**: estudis idèntics. Ambdós són assaig clínics aleatoritzats (ACA) fase III, multicèntric, cegament doble amb dues dosis d'avatrombopag (40 i 60 mg) i controlat amb placebo de 35 dies de durada

Lusutrombopag

L'evidència disponible fins al moment sobre l'eficàcia de lusutrombopag per al tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb MHC que anaven a ser sotmesos a un procediment invasiu prové de dos estudis pivot de fase III i dos estudis de suport²⁹⁻³³.

Estudis pivot:

- **Estudi M0631 (L-PLUS 1) (JapicCTI-132323)²⁹**: ACA fase III, en centres del Japó, cegament doble controlat amb placebo de 63 dies de durada
- **Estudi M0634 (L-PLUS 2) ([NCT02389621](#))³¹**: ACA fase III, cegament doble i controlat amb placebo, multinacional de 63 dies de durada.

Estudis de suport:

- **Estudi M0626 (JapicCTI-121944)³³**: estudi fase IIb, multicèntric (Japó), aleatoritzat, cegament doble, controlat amb placebo, de grups paral·lels, per avaluar l'eficàcia de lusutrombopag en dosis de 2 mg, 3 mg o 4 mg via oral 1 vegada al dia durant 7 dies comparat amb placebo. En aquest informe només es van tenir en compte els resultats de seguretat dels pacients que van rebre 3 mg de lusutrombopag (n = 16).

- **Estudi M0633**⁴⁶: estudi fase III, multicèntric (Japó), obert, de grups paral·lels, per avaluar la farmacocinètica d'una dosi fixa de 3 mg de lusutrombopag via oral un cop al dia durant 7 dies (amb criteri d'interrupció de tractament i sense) i les diferències entre pacients que havien rebut prèviament lusutrombopag i pacients que no havien rebut tractament previ. Els resultats d'aquest estudi només es comenten breument en l'apartat de validesa.

Adicionalment, es disposa d'un estudi prospectiu postcomercialització (PMS)³⁴ dut a terme al Japó i que avalua l'eficàcia i la seguretat de lusutrombopag en pràctica clínica real des de l'octubre de 2016 fins al maig de 2021.

En l'informe es reflecteixen les dades de l'EPAR d'avatrombopag i lusutrombopag, en cas de discrepàncies amb la publicació dels estudis.

5. Avaluació de l'eficàcia

5.1. Assaigs clínics

Característiques principals dels assaigs

Els estudis pivot d'avatrombopag i lusutrombopag de fase III van ser en tots els casos específicament realitzats en pacients adults amb MHC i trombocitopènia greu (< 50.000/µl) que anaven a ser sotmesos a procediments invasius.

Avatrombopag

Taula 4. Característiques dels assaigs clínics pivot d'avatrombopag en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb MHC

Estudi	ADAPT-1 ³⁵⁻³⁷	ADAPT-2 ³⁵⁻³⁷
Disseny	Multicèntrics, aleatoritzats (2:1), cegament doble, de grups paral·lels i controlats amb placebo.	
N pacients aleatoritzats	231	204
Criteris d'estratificació	Els pacients es van estratificar segons el recompte de plaquetes basal, el risc de sagnat associat al procediment i segons la presència de carcinoma hepatocel·lular.	
Criteris d'inclusió	Pacients ≥ 18 anys amb MHC. Recompte de plaquetes basal mitjà < 50.000/µl. Programats per ser sotmesos a un procediment invasiu entre els dies 10 i 13 i que requeriran transfusió de plaquetes abans de la intervenció sota criteri de l'investigador o investigadora. MELD ≤ 24 punts. En cas de rebre tractament amb inhibidors de la P-gp (excepte verapamil), la dosi havia de mantenir-se estable ens els 7 dies previs al cribratge.	
Criteris d'exclusió	Antecedents de trombosi venosa o arterial (parcial o completa). Trastorns hematològics o malaltia cardiovascular rellevant. Taxa de velocitat de flux sanguini de la vena portal < 10 cm/segon en el cribratge. Encefalopatia hepàtica no tractada efectivament. Carcinoma hepatocel·lular en estadi C o D en la classificació BCLC. Transfusió de plaquetes o productes sanguinis amb plaquetes en el cribratge. Tractament amb heparina, warfarina, AINE, aspirina, verapamil o teràpia antiagregant amb ticlopidina o antagonistes de la glicoproteïna lib / IIIa en el cribratge.	

Grups d'intervenció	Avatrombopag, administrat un cop al dia amb aliments durant 5 dies. La dosi depenia del recompte de plaquetes basal del pacient: <40.000/ μ L: 60 mg via oral al dia durant 5 dies (N = 160). \geq 40.000/ μ L i < 50.000/ μ L: 40 mg via oral al dia durant 5 dies (N = 117).
Grup control	Placebo, administrat un cop al dia amb aliments durant 5 dies (N = 158).
Variable principal	Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes ni tractament de rescat per hemorràgia des de l'aleatorització fins a 7 dies després del procediment. Anàlisi en la població FAS (<i>Full analysis set</i>): tota la població aleatoritzada.
Càlcul de la mida mostral	D'acord amb els resultats d'estudis previs i sota criteri clínic, s'espera una taxa de resposta del 18% per al placebo. L'efecte en el grup intervenció es basa en les dades de l'assaig de fase II (E5501-G000-202) i el modelatge dosi-resposta. Amb una mida de mostra de 100 pacients per cohort de dosi (66 pacients per al grup avatrombopag i 33 per al grup placebo), s'espera detectar una diferència absoluta del 35%, amb una potència superior al 90%, un error alfa del 0,05 i es considera una taxa d'abandonament del 10%.

AINE: antiinflamatoris no esteroides. BCLC: Barcelona Clinic Liver Cancer. MELD: Model for End-Stage Liver Disease. N: nombre

Lusutrombopag

Els dos estudis pivot de lusutrombopag són multicèntrics, però l'estudi L-PLUS 1 només es va realitzar en centres japonesos, mentre que l'estudi L-PLUS 2 va ser multinacional.

Taula 5. Característiques dels assaigs clínics pivot de lusutrombopag en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb MHC

Estudi	L-PLUS 1 ^{29,32}	L-PLUS 2 ³¹⁻³²
Disseny	Multicèntric, aleatoritzat (1:1), cegament doble, de grups paral·lels i controlat amb placebo. Es va monitorar la possible presència de TVP mitjançant ecografia, TC o RM després del procediment.	
N pacients aleatoritzats	97	215
Criteris d'estratificació	Es van estratificar en funció del recompte basal de plaquetes (< 35.000/ μ L; \geq 35.000/ μ L - < 45.000/ μ L i \geq 45.000/ μ L) i en funció del tipus de procediment invasiu.	Es van estratificar en funció del recompte basal de plaquetes (< 35.000/ μ L; \geq 35.000/ μ L) i en funció del tipus de procediment invasiu.
Criteris d'inclusió	Pacients \geq 20 anys amb MHC. Recompte de plaquetes basal < 50.000/ μ L. Procediment invasiu programat (s'exclou laparotomia, toracotomia, craniotomia, cirurgia a cor obert i resecció parcial o total d'un òrgan) entre els dies 9 i 14 d'iniciar el tractament. ECOG Performance Status 0-1. Ús de mètodes anticonceptius.	Pacients \geq 18 anys amb MHC Child-Pugh classe A o B.
Criteris d'exclusió¹	Trombocitopènia per altres causes. Esplenectomia o transplantament hepàtic. Insuficiència hepàtica greu - Child-Pugh C. Encefalopatia hepàtica no resolta o ascites no controlada. Tumor maligne primari no hepàtic. Embolisme o trombosi de la vena porta. Trombosi o condició protrombòtica passada o present. Malaltia trombòtica congènita o adquirida. Malaltia associada a augment del risc de sagnat. Ús previ de teràpies que puguin alterar el recompte de plaquetes. Ús d'antitumorals, preparats d'interferó, radioteràpia i exsanguinació els 90 dies previs.	

Durada	63 dies: 28 dies de cribratge, 7 dies de tractament i 28 dies de seguiment posttractament. El procediment invasiu tenia lloc entre els dies 9 i 14 des de l'inici del tractament.	
Grup d'intervenció	Lusutrombopag 3 mg, un cop al dia, durant 7 dies (L-PLUS 1: N = 48; L-PLUS 2: N = 108). El tractament es podia aturar els dies 5, 6, 7, seguint el criteri de seguretat següent: recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{L}$ amb un increment $\geq 20.000/\mu\text{L}$ respecte a la xifra basal.	
Grup control	Placebo, administrat un cop al dia durant 7 dies (L-PLUS 1: N = 48; L-PLUS 2: N = 107).	
Variable principal i tipus d'anàlisi	<p>Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes abans del procediment invasiu.</p> <p>Anàlisi en població FAS (Full analysis set): tota la població aleatoritzada que ha rebut almenys una dosi del fàrmac d'estudi i que disposa d'un recompte de plaquetes basal i almenys un altre després de l'administració del tractament.</p>	<p>Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes abans del procediment, ni tractament de rescat des de l'aleatorització fins a 7 dies després de la intervenció.</p> <p>Anàlisi preespecificat per intenció de tractar (ITT) que inclou tots els pacients aleatoritzats, i anàlisi <i>post hoc</i> per protocol (PP) que inclou tots els subjectes aleatoritzats que no van presentar desviacions importants del protocol.</p>
Càlcul de mida mostral	D'acord amb els resultats de l'estudi fase IIb M0626 es va assumir que la proporció de pacients que assoliria l'objectiu principal seria del 70% per a lusutrombopag i del 20% per a placebo. Amb una mida de mostra de 90 pacients s'obtidria una potència del 99% per detectar una diferència significativa (error alfa de 0,05). Amb 45 pacients per grup es redueix la probabilitat que l'estudi no pugui detectar esdeveniments adversos amb una incidència del 6,5% fins a $\alpha < 5\%$.	D'acord amb els resultats de l'estudi L-PLUS 1, es va assumir que la proporció de pacients que assoliria l'objectiu primari seria del 20% per al grup placebo i del 70% per al grup lusutrombopag. Una població de 100 pacients per grup permetria detectar una diferència del 50% entre el grup lusutrombopag i el placebo amb una potència del 99% i un error alfa del 0,05. A més, permet detectar esdeveniments adversos amb una incidència del 3% amb una probabilitat del 95%.

ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group. N: nombre. RM: ressonància magnètica TC: tomografia computada. TVP: trombosi venosa portal.

¹Es mostren els criteris d'exclusió que s'han considerat més rellevants. Per a més informació, consulteu les dades de l'[EPAR](#) de lusutrombopag.

Variables utilitzades als assaigs

Avatrombopag

Taula 6. Variables utilitzades als assaigs clínics pivot d'avatrombopag³⁵

Variable	Descripció
Variable principal	
Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes ni tractament de rescat per hemorràgies.	Percentatge de pacients que no van requerir una transfusió de plaquetes ni cap procediment de rescat per hemorràgia després de l'aleatorització i fins a 7 dies després del procediment. La variable primària es va calcular per a cada estat basal segons els nivells de plaquetes i com a diferència entre el grup intervenció i placebo.
Variables secundàries	
Proporció de responsius.	Pacients que van aconseguir un recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ el dia del procediment.
Canvi mitjà en el recompte de plaquetes.	Canvi mitjà en el recompte de plaquetes des del moment basal fins al dia del procediment.

Les variables d'eficàcia s'avaluaven en la població FAS. Cada variable és avaluada per cada cohort segons el recompte de plaquetes basal. Només es considera que l'estudi és positiu en el cas que la variable primària mostrés significació estadística. Les variables secundàries van ser

avaluades per cada cohort de forma seqüencial, primer determinant el nombre de pacients responsius i, posteriorment, determinant el canvi mitjà en el recompte de plaquetes.

Lusutrombopag

Taula 7. Variables utilitzades als assaigs clínics pivot (L-PLUS 1 i L-PLUS 2) de lusutrombopag³²

Variable		Descripció
Variable principal		
L-PLUS 1	Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes abans del procediment invasiu.	<p>Percentatge de pacients que no van requerir una transfusió de plaquetes abans del procediment invasiu.</p> <p>El requeriment de la transfusió de plaquetes es basava en el recompte de plaquetes després del dia 8 i en una determinació 2 dies abans del procediment invasiu. Si la xifra de plaquetes era inferior a 50.000/μl, la transfusió estava indicada.</p>
L-PLUS 2	Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes abans del procediment invasiu ni tractament de rescat.	<p>Pacients que no van requerir una transfusió de plaquetes prèvia al procediment invasiu i tampoc tractament de rescat per hemorràgia des de l'aleatorització fins als 7 dies després del procediment.</p> <p>El requeriment de la transfusió de plaquetes es basava en el recompte de plaquetes després del dia 8 i en una determinació immediatament abans del procediment invasiu (2 dies abans). Si la xifra de plaquetes era inferior a 50.000/μl, la transfusió estava indicada.</p>
Variables secundàries		
Proporció de pacients responsius.		Pacients que van aconseguir un recompte de plaquetes \geq 50.000/ μ l el dia del procediment amb un increment de \geq 20.000/ μ l plaquetes respecte a la basal.
Durada de l'augment de plaquetes.		<p>Nombre de dies durant els quals el recompte de plaquetes es va mantenir \geq 50.000/μl.</p> <p>En l'estudi L-PLUS 1 també es va avaluar el nombre de dies durant els quals el recompte de plaquetes es va mantenir \geq 70.000/μl i durant el qual el pacient es mantenia responsiu.</p>
Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes durant l'estudi.		Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes durant l'estudi (des del dia 1 fins al dia 35).
Evolució temporal del recompte de plaquetes.		Canvi mitjà en el recompte de plaquetes des del moment basal fins al dia del procediment.
Proporció de pacients que va requerir tractament de rescat.		Només per a l'estudi L-PLUS 2. Proporció de pacients que van requerir tractament de rescat pel sagnat al llarg de l'estudi.
Freqüència de la transfusió de plaquetes i dosi transfosa.		Només per a l'estudi L-PLUS 2. Nombre de transfusions i dosi administrada durant l'estudi.

Característiques dels pacients inclosos

Avatrombopag

Les característiques principals dels pacients inclosos en ambdós assaigs clínics pivot eren similars entre els pacients que van rebre placebo i els que van rebre fàrmac actiu, i també entre els pacients amb recompte de plaquetes basal baix ($<$ 40.000/ μ L; dosi de 60 mg) i alt (\geq 40.000/ μ L i $<$ 50.000/ μ L; dosi de 40 mg). Dels pacients aleatoritzats, un 60,8% tenien programada una intervenció de baix risc hemorràgic, un 17,2% de risc moderat i un 22,1% de risc alt. La principal intervenció que va tenir lloc amb les dades agrupades dels dos estudis va ser el procediment endoscòpic (escleroteràpia i lligament de varius).

Atès que ambdós estudis pivots compartien un disseny idèntic, a continuació es descriuen les característiques dels pacients agrupats (taula 8).

Taula 8. Característiques basals dels pacients inclosos en els dos assaigs clínics pivot d'avatrombopag

Recompte plaquetes basal	ADAPT-1 i ADAPT-2 ³⁵⁻³⁷				Total
	Baix (< 40.000/ µL)		Alt (≥ 40.000/µL i < 50.000/µL)		
Braç de tractament	Placebo	AVA 60 mg	Placebo	AVA 40 mg	
N	91	160	67	117	435
Edat (anys), mitjana (DE)	56,1 (11,47)	56,9 (11,66)	58,5 (10,64)	57,7 (10,55)	57,2 (11,16)
Sexe masculí, n (%)	59 (64,8)	115 (71,9)	41 (61,2)	70 (59,8)	285 (65,5)
Raça, n (%)					
Blanca	55 (60,4)	90 (57,7)	43 (65,2)	71 (61,7)	259 (60,5)
Asiàtica	28 (30,8)	57 (36,6)	23 (34,8)	36 (30,7)	144 (33,7)
Negra o afroamericana	2 (2,2)	5 (3,2)	0 (0,0)	4 (3,5)	11 (2,6)
Altres	6 (6,6)	4 (2,6)	0 (0,0)	4 (3,5)	14 (3,3)
Dades no disponibles	0	4	1	2	7
IMC (kg/m²), mitjana (DE)	27,8 (6,78)	27,5 (5,76)	27,3 (7,12)	27,9 (5,24)	27,7 (6,06)
MELD, mediana (min, màx)	11,0 (6, 20)	10,5 (6, 22)	10,0 (6, 19)	11,0 (4, 23)	11,0 (4, 23)
Escala Child-Pugh, n (%)					
A	51 (56,0)	93 (58,9)	36 (54,5)	63 (54,3)	243 (56,4)
B	38 (41,8)	58 (36,7)	24 (36,4)	44 (37,9)	164 (38,1)
C	2 (2,2)	7 (4,4)	6 (9,1)	9 (7,8)	24 (5,6)
Recompte de plaquetes basal/µl, mitjana (DE)	31.600 (673)	31.800 (651)	44.700 (309)	44.300 (318)	37.100 (828)
Etiologia de la MHC, n (%)					
Malaltia alcohòlica crònica	14 (15,4)	25 (15,7)	7 (10,4)	17 (14,8)	63 (14,6)
Hepatitis vírica crònica	56 (61,5)	84 (52,8)	45 (67,2)	65 (56,5)	250 (57,9)
Hepatitis C	40 (44,0)	65 (40,9)	33 (49,3)	47 (40,9)	185 (42,8)
Hepatitis B	16 (17,6)	18 (11,3)	11 (16,4)	16 (13,9)	61 (14,1)
Esteatohepatitis no alcohòlica	9 (9,9)	16 (10,1)	5 (7,5)	10 (8,7)	40 (9,3)
Altres	12 (13,2)	35 (22,0)	11 (16,4)	25 (21,7)	83 (19,2)
Dades no disponibles	0	1	0	2	3

AVA: avatrombopag. DE: desviació estàndard. IMC: índex de massa corporal. MELD: Model for End-Stage Liver Disease.

Lusutrombopag

En general, els grups de lusutrombopag i placebo estaven equilibrats respecte a les seves característiques basals tant demogràfiques com clíniques (taula 9). L'estudi L-PLUS 1 només va incloure població asiàtica.

Taula 9. Característiques basals dels pacients inclosos en els dos assaigs clínics pivot de lusutrombopag

	L-PLUS 1 ^{29,32}			L-PLUS 2 ^{31,32}		
	LUSU 3 mg	Placebo	Total	LUSU 3 mg	Placebo	Total
N	48	48	96	108	107	215
Edat (anys), mitjana (DE)	68,9 (6,6)	66,8 (10,2)	67,8 (8,6)	55,2 (11,6)	56,1 (11,0)	55,7 (11,3)
Sexe masculí, n (%)	21 (43,8)	30 (62,5)	51 (53,1)	65 (60,2)	69 (64,5)	134 (62,3)
Raça, n (%)						
Blanca	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	85 (78,7)	86 (80,4)	171 (79,5)
Asiàtica	48 (100)	48 (100)	96 (100)	15 (13,9)	17 (15,9)	32 (14,9)
Negra o afroamericana	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	0 (0,0)	1 (0,5)
Indi americà o natiu d'Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,9)	0 (0,0)	2 (0,9)
Pes (kg), mitjana (DE)	59,7 (10,5)	63,9 (14,9)	61,8 (13,0)	77,9 (17,8)	78,5 (19,2)	78,2 (18,5)
Escala Child-Pugh, n (%)						
A	26 (54,2)	22 (45,8)	48 (50,0)	72 (66,7)	63 (58,9)	135 (62,8)
B	22 (45,8)	26 (54,2)	48 (50,0)	33 (30,6)	43 (40,2)	76 (35,3)
C	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (2,8)	0 (0,0)	1 (0,5)
Dades no disponibles	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,9)	1 (0,5)

Recompte plaquetes basal (μl), mitjana (DE)	40.900 (630)	39.900 (690)	40.400 (660)	37.700 (900)	37.400 (780)	37.600 (840)
< 35.000/ μl	7 (14,6)	10 (20,8)	17 (17,7)	36 (33,3)	38 (35,5)	74 (34,4)
\geq 35.000/ μl i < 45.000/ μl	26 (54,2)	25 (52,1)	51 (53,1)	71 (65,7)*	68 (63,6)*	139 (69,7)*
\geq 45.000/ μl	15 (31,3)	13 (27,1)	28 (29,2)			
Etiologia MHC, n (%)						
Malaltia alcohòlica crònica	2 (4,2)	6 (12,5)	8 (8,3)	24 (22,2)	26 (24,3)	50 (23,3)
Hepatitis vírica crònica	43 (89,6)	40 (83,3)	83 (86,5)	75 (69,4)	72 (67,3)	147 (68,4)
Hepatitis C	39 (81,3)	32 (66,7)	71 (74,0)	51 (47,2)	51 (47,7)	102 (47,4)
Hepatitis B	4 (8,3)	8 (16,7)	12 (12,5)	24 (22,2)	21 (19,6)	45 (20,9)
Esteatohepatitis no alcohòlica	3 (6,3)	4 (8,3)	7 (7,3)	12 (11,1)	15 (14,0)	27 (12,6)
Hepatitis autoimmune	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	5 (4,6)	5 (4,7)	10 (4,7)
Procediment invasiu, n (%)						
ARF/TCM	20 (41,7)	21 (43,8)	41 (42,7)	4 (3,7)	1 (0,9)	5 (2,3)

ARF: ablació per radiofreqüència. DE: desviació estàndard. LUSU: lusutrombopag. N: nombre de pacients. TCM: teràpia de coagulació per microones.

*Recompte de plaquetes \geq 35.000 / μl .

A l'estudi L-PLUS 1, 86 pacients van rebre el tractament durant 7 dies, 10 pacients (8 del grup lusutrombopag i 2 del grup placebo) van complir el criteri de seguretat que permetia aturar el tractament abans. A l'estudi L-PLUS 2, 167 pacients van rebre el tractament durant els 7 dies. Trenta-sis d'aquests pacients van complir el criteri de seguretat que permetia aturar el tractament precoçment i 3 pacients addicionals en el grup placebo no van rebre una de les dosis per esdeveniments adversos, problemes amb el sistema d'aleatorització i oblit d'una dosi.

Resultats

Avatrombopag

L'estudi de la variable principal va demostrar que la proporció de pacients que no va requerir tractament de rescat amb transfusió de plaquetes ni cap altre tractament de rescat per hemorràgies va ser significativament inferior en els pacients que van rebre avatrombopag respecte a placebo, tant per a la dosi de 40 mg com per a la dosi de 60 mg, en ambdós estudis pivots analitzats de manera individual i conjunta. La taula 10 descriu els resultats d'eficàcia de les variables principals i per a la resta de variables secundàries.

Taula 10. Resultats dels assaigs clínics pivot d'avatrombopag en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb MHC³⁵⁻³⁷

Recompte de plaquetes basal	ADAPT-1				ADAPT-2				Anàlisi integrat ADAPT-1 i ADAPT-2			
	< 40.000/µl		≥ 40.000/µl i < 50.000/µl		< 40.000/µl		≥ 40.000/µl i < 50.000/µl		< 40.000/µl		≥ 40.000/µl i < 50.000/µl	
Braç de tractament	PBO (n=48)	AVA 60mg (n=90)	PBO (n=34)	AVA 40mg (n=59)	PBO (n=43)	AVA 60mg (n=70)	PBO (n=33)	AVA 40mg (n=58)	PBO (n=91)	AVA 60mg (n=160)	PBO (n=67)	AVA 40mg (n=117)
Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes ni tractament de rescat per hemorràgies, % (IC del 95% ^a)	22,9 (11 - 35)	65,6 (56 - 75)	38,2 (22 - 55)	88,1 (80 - 96)	34,9 (21 - 49)	68,6 (58 - 79)	33,3 (17 - 49)	87,9 (80 - 96)	28,6 (19 - 38)	66,9 (60 - 74)	35,8 (24 - 47)	88,0 (82 - 94)
Valor P ^b	< 0,0001		< 0,0001		0,0006		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Proporció de pacients que van aconseguir un recompte de plaquetes ≥ 50.000/µl el dia de la intervenció, % (IC del 95% ^a)	4,2 (0 - 10)	68,9 (59 - 79)	20,6 (7 - 34)	88,1 (80 - 96)	7 (0 - 15)	67 (56 - 78)	39,4 (23 - 56)	93,1 (87 - 100)	5,5 (1 - 10)	68,1 (61 - 75)	29,9 (19 - 41)	90,6 (85 - 96)
Valor P ^b	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	
Canvi mitjà en el recompte de plaquetes Augment mitjà per µl (DE)	800 (6.360)	32.000 (25.530)	1000 (9.300)	37.100 (27.400)	3.000 (10.010)	31.300 (24.090)	5.900 (14.900)	44.900 (33.000)	1.800 (8.ADAPT -1)	31.700 (24.830)	3.500 (12.600)	41.000 (30.430)
Valor P ^c	< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001		< 0,0001	

AVA: avatrombopag. DE: desviació estàndard. PBO: placebo.

^aInterval de confiança bilateral al 95% sobre la base d'una aproximació normal.

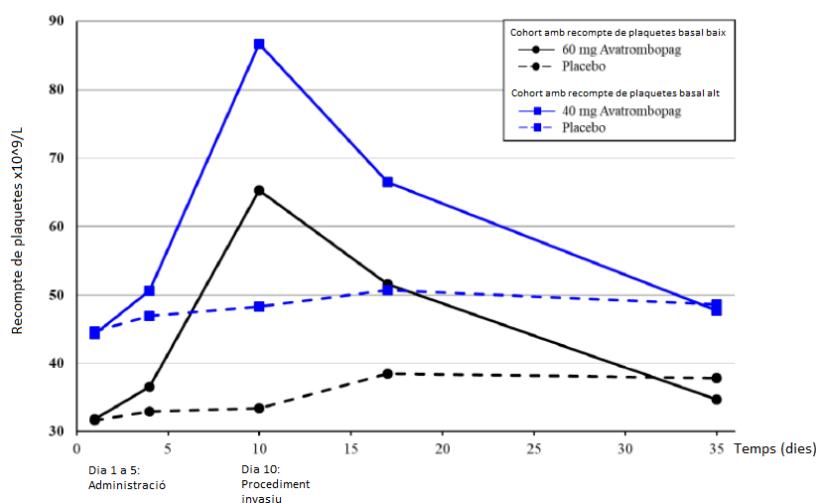
^bProva de Cochran-Mantel-Haenszel.

^cProva rangs amb signe de Wilcoxon.

En els grups de pacients que van rebre avatrombopag es va observar un augment quantificat en el recompte de plaquetes al llarg del temps des del dia 4 després de l'administració, amb un pic entre els dies 10-13, seguit d'un descens progressiu fins a gairebé assolir els valors basals el dia 35 (figura 1).

Es va realitzar una anàlisi exploratòria alternativa *post hoc* combinada (ADAPT-1 i ADAPT-2) en què es van estratificar els resultats de la variable principal (proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes ni tractament de rescat per hemorràgies) en funció del recompte de plaquetes basal $< 35.000/\mu\text{l}$ i $\geq 35.000/\mu\text{l}$ - $< 50.000/\mu\text{l}$. Els resultats per al grup d'avatrombopag vs. placebo per al recompte de plaquetes $< 35.000/\mu\text{l}$ van ser de 63,4% vs. 26,7% i per al grup de recompte de plaquetes $\geq 35.000/\mu\text{l}$ van ser de 83,0% vs. 34,7% (ambdós $p < 0,0001$)³⁷.

Figura 1. Recompte mitjà de plaquetes (+/- error estàndard) per dies des de l'administració per grup de tractament i cohort del recompte de plaquetes basal (estudi ADAPT-1 i ADAPT-2 agrupats)³⁵



Lusutrombopag

Estudi L-PLUS 1

La proporció de pacients que no va requerir transfusions de plaquetes abans de la intervenció invasiva va ser de 79,2% (38/48; IC 95% del 65%- 89,5%) en el grup de lusutrombopag respecte al 12,5% (6/48; IC 95% de l'1,3%-17,2%) en el grup placebo ($p < 0,0001$). El 77,1% (37/48; IC 95% del 62,7%-88,0%) dels pacients tractats amb lusutrombopag van ser considerats responsius en comparació al 6,3% (3/48; IC 95% de l'1,3%-17,2%) del grup placebo ($p < 0,0001$).

En el grup d'intervenció, i d'entre els pacients que no van requerir de transfusió de plaquetes (38 pacients), la mediana de temps fins a assolir un recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ va ser de 5 dies. En aquests pacients la durada mediana del recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ va ser de 22,1 dies (de 5,7 a 33,5).

Estudi L-PLUS 2

La proporció de pacients que no va requerir transfusions de plaquetes abans de la intervenció invasiva ni tractament de rescat va ser del 64,8% (70/108; IC 95% del 55,0-73,8) al grup de lusutrombopag enfront del 29,0% (31/107; IC 95% del 20,6-38,5) en el grup placebo ($p < 0,0001$) en la població ITT. L'anàlisi de la població PP confirma el resultat amb un 72,5% (IC 95% del 62,2-81,4) i 20,2% (IC 95% del 12,4-30,1) en el grup de lusutrombopag i placebo, respectivament ($p < 0,0001$)³¹⁻³².

Lusutrombopag va ser superior a placebo per a les variables d'eficàcia secundàries: proporció de pacients que no van necessitar transfusió de plaquetes durant l'estudi (63,0% vs. 29,0%; $p < 0,0001$) i la proporció de pacients responsius (64,8% vs. 13,1%; $p < 0,0001$). Només dos pacients del grup placebo van requerir tractament de rescat per al sagnat i, respecte al nombre de transfusions administrades, 34 pacients en el grup lusutrombopag van necessitar transfusió de plaquetes (en tots els casos, un únic concentrat), mentre que en el grup placebo van ser 73 pacients (61 un únic concentrat i 12 amb requeriments múltiples).

Per poder realitzar una comparació global dels resultats entre els estudis L-PLUS 1 i L-PLUS 2, es van analitzar les dades de l'estudi L-PLUS 1 *post hoc* segons la variable principal de l'estudi L-PLUS 2, juntament amb altres variables secundàries²⁵:

Taula. 11. Comparació global dels resultats dels estudis pivot de lusutrombopag (L-PLUS 1 i L-PLUS 2)²⁵

	Estudi L-PLUS 1		Estudi L-PLUS 2		Global	
	LUSU 3mg (N=48)	Placebo (N=48)	LUSU 3 mg (N=108)	Placebo (N=107)	LUSU (N=157)	Placebo (N=155)
Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes ni tractament de rescat^b, % (n)	75,5 (37)	12,5 (6)	64,8 (70)	29,0 (31)	68,2 (107)	23,9 (37)
Comparació amb placebo: diferència (IC 95%)^a	61,8 (46,4 – 77,2)		36,6 (24,6 – 48,5)		44,4 (34,9 – 54,0)	
Valor P	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Proporció de pacients responsius, % (n)	75,5 (35)	6,3 (3)	64,8 (70)	13,1 (14)	68,2 (107)	11,0 (17)
Comparació amb placebo: diferència (IC 95%)^a	68,4 (54,4 – 82,3)		51,7 (41,1 – 62,4)		56,9 (48,4 – 65,4)	
Valor P	<0,0001		<0,0001		<0,0001	
Durada de l'augment de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ (dies)^c, mediana (Q1 ; Q3)	21,1 (13,7 ; 25,5)	3,4 (0,0 ; 11,3)	15,1 (6,6 ; 23,9)	1,0 (0,0 ; 9,2)	17,3 (9,7 ; 24,4)	1,8 (0,0 ; 9,5)
Valor P ^d	0,0197		0,0002		<0,0001	
Proporció de pacients que no requereixen transfusió de plaquetes durant l'estudi^b, % (n)	77,6 (38)	12,5 (6)	63,0 (68)	29,0 (31)	67,5 (106)	23,9 (37)
Comparació amb placebo: diferència (IC 95%)^a	63,8 (48,7 – 78,9)		34,7 (22,6 – 46,8)		43,8 (34,2 – 53,4)	
Valor P	<0,0001		<0,0001		<0,0001	

LUSU: lusutrombopag. N: nombre de pacients.

^aProva de Cochran-Mantel-Haenszel, amb recompte de plaquetes basal com a estrat. En l'anàlisi combinada, es va afegir l'estudi com a estrat. El valor p i l'interval de confiança es van calcular utilitzant el mètode de Wald.

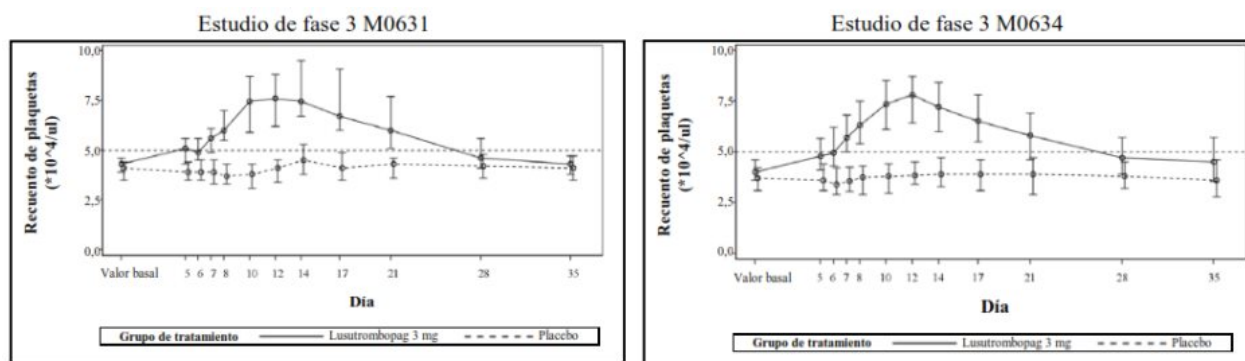
^bEls pacients que van rebre transfusions de plaquetes, es van considerar com a pacients que no es van sotmetre a cap procediment invasiu.

^cEl valor p es va calcular utilitzant la prova de van Elteren, amb estat de transfusió de plaquetes com a estrat. En l'anàlisi de les dades combinades, es va afegir l'estudi com a estrat.

El recompte de plaquetes màxim mitjà (rang) en els pacients que no van rebre una transfusió de plaquetes del grup de lusutrombopag en els estudis L-PLUS 1 i L-PLUS 2 va ser de 90.200/ μl (de 59.000 a 145.000/ μl) i de 86.900/ μl (de 25.000 a 219.000/ μl), respectivament. La mitjana (rang) de temps fins a arribar al recompte de plaquetes màxim va ser de 14,0 (de 6 a 28) dies i de 12,0 (de 5 a 35) dies, respectivament, i s'espera que el recompte de plaquetes disminueixi a partir d'aquest moment (figura 2). En l'estudi L-PLUS 2, la proporció de pacients que no va requerir transfusió de plaquetes

abans del procediment ni tractament de rescat fins a 7 dies després en funció del recompte de plaquetes basal en el grup de lusutrombopag respecte a placebo per al grup de recompte de plaquetes $< 35.000/\mu$ va ser de 41,7 % vs. 18,4% i per al grup de recompte de plaquetes $\geq 35.000/\mu$ va ser de 77,5% vs. 33,8% (ambdós $p < 0,0001$)¹⁵.

Figura 2. Evolució temporal del recompte de plaquetes en els pacients amb MHC i trombocitopènia greu dels estudis L-PLUS 1 i L-PLUS 2 (pacients tractats amb lusutrombopag que no van rebre transfusió de plaquetes i pacients tractats amb placebo que van rebre una transfusió de plaquetes)²⁵



Anàlisi de subgrup dels assaigs pivot

Avatrombopag: l'eficàcia d'avatrombopag va ser similar en els diferents subgrups estudiats (edat, sexe, raça, regió geogràfica, etiologia, puntuació MELD, classe Child-Pugh i tipus d'intervenció) en l'anàlisi integrada dels dos estudis pivot (estudi ADAPT-1 i ADAPT-2)^{35,37}.

Lusutrombopag: l'anàlisi de subgrups de l'estudi L-PLUS 2 per a la variable d'eficàcia principal es va realitzar en la població ITT i PP en funció del gènere, edat (< 65 o ≥ 65 anys), pes corporal (< 75 o ≥ 75 kg), raça (blanca o no blanca), recompte basal de plaquetes (< 35.000 o $\geq 35.000/\mu$) i escala Child-Pugh (A o B). Els resultats de la variable principal van ser favorables al grup de lusutrombopag per a tots els subgrups. Tanmateix, l'anàlisi no va ser prou potent per detectar diferències estadístiques entre els subgrups. En l'anàlisi en funció del tipus de procediment invasiu, els resultats van ser favorables per al grup de lusutrombopag excepte per a dos procediments: escleroteràpia endoscòpica i biòpsia de fetge que van ser iguals que placebo en la població ITT i favorable a placebo en la població PP³¹. No es disposa d'anàlisi de subgrups per a l'estudi L-PLUS 1.

6. Avaluació de la seguretat

Les dades principals de seguretat d'avatrombopag en pacients amb MHC i trombocitopènia greu procedeixen dels dos estudis pivot de fase III (estudi ADAPT-1 i ADAPT-2) que van incloure un total de 430 pacients (274 tractats amb avatrombopag i 156 pacients tractats amb placebo). L'única RA freqüent ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrita a la fitxa tècnica és l'astènia. No s'hi descriuen RA molt freqüents per a pacients amb MHC.

Les dades principals de seguretat de lusutrombopag en pacients amb MHC i trombocitopènia greu procedeixen de tres assaigs clínics: l'estudi M0626 de fase IIb de recerca de dosi i els dos estudis pivot de fase III (L-PLUS 1 i L-PLUS 2) que van incloure un total de 171 pacients tractats amb lusutrombopag 3 mg i 170 pacients tractats amb placebo. Les reaccions adverses (RA) freqüents ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) descrites a la fitxa tècnica van ser la cefalea, les nàusees, la trombosi de la vena porta i l'erupció cutània. No s'hi descriuen reaccions adverses molt freqüents per a pacients amb MHC.

6.1. Esdeveniments adversos

Taula 12. Resum d'esdeveniments adversos d'avatrombopag i lusutrombopag^{25,34}

Pacients amb:	Avatrombopag 60 mg Estudis ADAPT-1 i ADAPT-2		Avatrombopag 40 mg Estudis ADAPT-1 i ADAPT-2		Lusutrombopag Estudis M0626, L- PLUS 1 i L-PLUS 2	
	AVA 60 mg (N = 159) n (%)	Placebo (N = 91) n (%)	LUSU 3 mg (N = 171) n (%)	Placebo (N = 170) n (%)	AVA 40 mg (N = 115) n (%)	Placebo (N = 65) n (%)
≥ 1 EA	89 (56,0)	53 (58,2)	112 (65,5)	115 (67,6)	59 (51,3)	33 (50,8)
≥ 1 EA relacionat amb el tractament	18 (11,3)	16 (17,6)	13 (7,6)	14 (8,2)	8 (7,0)	4 (6,2)
≥ 1 EAG	11 (6,9)	12 (13,2)	9 (5,3)	12 (7,1)	9 (7,8)	2 (3,1)
≥ 1 EA mortal	0 (0,0)	0 (0,0)	3 (1,8)	0 (0,0)	2 (1,7)	1 (1,5)
≥ 1 EA que porta a la discontinuació del tractament	2 (1,3)	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (0,6)	0 (0,0)	0 (0,0)

EA: esdeveniment advers. EAG: esdeveniment advers greu. N: nombre de pacients.

Un pacient de la cohort de recompte de plaquetes inicial alt va rebre 60 mg d'avatrombopag, per la qual cosa es va incloure en la cohort amb recompte de plaquetes inicial baix en totes les anàlisis de seguretat.

Només s'inclouen EA emergents del tractament.

Avatrombopag

La majoria dels EA van ser lleus i es van considerar no relacionats amb la medicació de l'estudi. Els esdeveniments adversos més freqüents es mostren a la taula 13. Els EA relacionats amb el tractament més freqüents van ser la cefalea (1,8% vs. 4,5%), les nàusees (1,8% vs. 1,9%), l'astènia (1,5% vs. 1,3%), el mareig (1,1% vs. 1,3%), el dolor ossi (0,7% vs. 0%), la diarrea (0,7% vs. 1,9%) i la pirèxia (0,7% vs. 0,6%).

Taula 13. EA més freqüents en la població de seguretat d'avatrombopag (estudis ADAPT-1 i 2)^{22,24}

Recompte de plaquetes basal	ADAPT-1 i ADAPT-2				Total Placebo (N=156)	Total AVA (N=274)
	<40.000/ μ l		≥40.000/ μ L i <50.000/ μ L			
	Placebo (N=91)	AVA 60 mg (N=159)	Placebo (N=65)	AVA 40 mg (N=115)		
EA, n (%)						
Pirèxia	8 (8,8)	18 (11,3)	6 (9,2)	9 (7,8)	14 (9,0)	27 (9,9)
Dolor abdominal	6 (6,6)	10 (6,3)	4 (6,2)	8 (7,0)	10 (6,4)	18 (6,6)
Nàusees	7 (7,7)	10 (6,3)	4 (6,2)	8 (7,0)	11 (7,1)	18 (6,6)
Cefalea	7 (7,7)	7 (4,4)	3 (4,6)	8 (7,0)	10 (6,4)	15 (5,5)
Dolor abdominal superior	5 (5,5)	6 (3,8)	3 (4,6)	2 (1,7)	8 (5,1)	8 (2,9)
Dolor associat al procediment	2 (2,2)	8 (5,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (1,3)	8 (2,9)

AVA: avatrombopag. EA: esdeveniment advers. n: nombre de pacients.

Lusutrombopag

Els EA registrats eren, en general, consistents amb la naturalesa dels procediments invasius i la condició mèdica subjacent de la població d'estudi. Els EA més freqüents es mostren a la taula 14.

La majoria dels pacients d'ambdós grups (lusutrombopag i placebo) van presentar menys EA abans del procediment invasiu (lusutrombopag, 26,1%; placebo, 35,0%) que després del

procediment (lusutrombopag, 60,6%; placebo, 62,5%). Els EA amb inici abans del procediment invasiu registrats per més d'un pacient en el grup de lusutrombopag es van limitar a dolor i hipertensió durant el procediment (cada un en l'1,2% dels pacients en el grup de lusutrombopag enfront de 0% al grup placebo). La majoria dels EA van ser lleus i es van considerar no relacionats amb la medicació de l'estudi. Els EA relacionats amb el tractament més freqüents van ser les nàusees (1,8% vs. 1,2%), la cefalea (1,8% vs. 0%), la diarrea (0,6% vs. 1,2%), el dolor abdominal (0% vs. 1,8%), els vòmits (0% vs. 1,2%), l'astènia (0% vs. 1,2%), l'augment d'aspartat aminotransferasa (0% vs. 1,2%) i l'augment de l'INR (0% vs. 1,2%).

Taula 14. EA més freqüents en la població de seguretat de lusutrombopag 3 mg (estudis M0626, L-PLUS 1, L-PLUS 2)^{18,36}

EA (≥5%), n (%)	Estudi M0626 ³³		Estudi L-PLUS 1 ²⁹ i L-PLUS 2 ³¹		Total LUSU (N=171)	Total Placebo (N=170)
	LUSU 3 mg (N=16)	Placebo (N=15)	LUSU 3 mg (N=155)	Placebo (N=115)		
Dolor pel procediment	8 (50,0)	7 (46,7)	25 (16,1)	22 (14,2)	33 (19,3)	29 (17,1)
Febre postoperatòria	9 (56,3)	6 (40,0)	19 (12,3)	28 (18,1)	28 (16,4)	34 (20,0)
Hipertensió pel procediment	8 (50,0)	8 (53,3)	20 (12,9)	18 (11,6)	28 (16,4)	26 (15,3)
Augment d'AST	10 (62,5)	3 (20,0)	12 (7,7)	17 (11,0)	22 (12,9)	20 (11,8)
Augment d'ALT	6 (37,5)	0 (0,0)	9 (5,8)	10 (6,5)	15 (8,8)	10 (5,9)
Disminució de la saturació d'oxigen	6 (37,5)	4 (26,7)	3 (1,9)	7 (4,5)	9 (5,3)	11 (6,5)
Augment de productes de degradació de la fibrina	5 (31,3)	4 (26,7)	2 (1,3)	6 (3,9)	7 (4,1)	10 (5,9)
Augment del D-Dímer	5 (31,3)	5 (33,3)	1 (0,6)	5 (3,2)	6 (3,5)	10 (5,9)
Nàusees associades al procediment	0 (0,0)	2 (13,3)	6 (3,9)	8 (5,2)	6 (3,5)	10 (5,9)
Augment de la bilirubina	4 (25,0)	0 (0,0)	5 (3,2)	4 (2,6)	9 (5,3)	4 (2,4)
Ascites	0 (0,0)	2 (13,3)	6 (3,9)	7 (4,5)	6 (3,5)	9 (5,3)

AST: aspartat aminotransferasa. ALT: alanina-aminotransferasa. EA: esdeveniment advers. LUSU: lusutrombopag. N: nombre de pacients.

Esdeveniments adversos d'interès (EAEI)

- **Esdeveniments trombòtics / tromboembòlics:**

Avatrombopag: es van produir en un pacient del grup avatrombopag 40 mg (0,8%), en un pacient del grup avatrombopag 60 mg (0,6%) i en dos pacients (1,3%) del grup placebo. L'esdeveniment del grup d'avatrombopag 40 mg va ser una trombosi parcial de la vena porta en un pacient 13 dies després de l'última dosi del fàrmac, i es va avaluar com a no greu i possiblement relacionada amb avatrombopag. L'esdeveniment del grup avatrombopag 60 mg va ser una trombosi de la vena porta 31 dies després de l'última dosi i es va considerar greu i no relacionada amb el tractament. Els esdeveniments tromboembòlics del grup placebo van ser l'infart agut de miocardi i la coagulació intravascular disseminada/embòlia pulmonar³⁷. Tots els pacients presentaven recomptes de plaquetes < 100.000/μL, excepte un pacient del grup placebo que tenia un recompte de plaquetes de 144.000/μL el dia 20 de l'estudi i que el dia 31 va presentar un infart de miocardi.

Lusutrombopag: es van produir en tres pacients del grup de lusutrombopag 3 mg (1,8%) i en tres pacients del grup placebo (1,8%). Els tres casos del grup lusutrombopag 3 mg van ser una trombosi de la vena porta (TVP) greu (probablement relacionada amb el tractament), una TVP moderada (no relacionada amb el tractament) i una trombosi cardíaca ventricular (possiblement relacionada amb el tractament). En el grup placebo, hi va haver un cas de TVP lleu (possiblement relacionada amb el tractament), un cas de TVP moderada i un cas de trombosi de la vena mesentèrica (ambdues no relacionades amb el tractament). La majoria dels pacients tenien recomptes de plaquetes < 100.000/ μ L. Només un pacient del grup lusutrombopag 3 mg va tenir recompte de plaquetes lleugerament per sobre de 100.000/ μ L i un pacient del grup placebo va mostrar un recompte de plaquetes > 150.000/ μ L però < 200.000/ μ L. Per tant, no es va establir cap relació aparent entre els esdeveniments trombòtics i l'augment del recompte de plaquetes. En l'estudi postcomercialització del Japó (PMS)³⁴ s'han observat alguns casos de trombosis portal.

- **Esdeveniments hemorràgics**

Avatrombopag: la incidència d'esdeveniments hemorràgics de grau 1-4 de l'escala de sagnat de l'OMS¹ va ser semblant entre el grup d'avatrombopag agrupat (10,6%) i el grup de placebo (11,5%)⁴³. La incidència d'esdeveniments hemorràgics grau 2-4 de l'OMS també va ser semblant entre grups de tractament (3,3% vs. 3,8%). Un 2,6% dels pacients tractats amb avatrombopag van tenir un episodi hemorràgic de grau 2 a 4 de l'OMS des de l'aleatorització fins als 7 dies després del procediment (4 d'aquests pacients també van rebre una transfusió de plaquetes) en comparació amb el 3,8% dels pacients tractats amb placebo (5 d'aquests pacients també van rebre una transfusió de plaquetes). En ambdues cohorts de recompte de plaquetes basals, la incidència d'episodis hemorràgics va ser similar o menor en subjectes tractats amb avatrombopag en comparació de placebo i cada esdeveniment va ocórrer en només un subjecte en cada estudi. En ambdós grups de tractament, la majoria dels episodis hemorràgics es van produir el mateix dia o després del dia del procediment invasiu, la qual cosa suggereix que probablement estiguin relacionats amb la malaltia o el procediment invasiu. No sorgeixen preocupacions de seguretat d'aquestes dades.

Lusutrombopag: el 3,0% dels pacients tractats amb lusutrombopag i el 7,5% dels pacients tractats amb placebo van tenir episodis hemorràgics abans del procediment, i el 6,7% i el 10,6%, respectivament, van tenir esdeveniments relacionats amb hemorràgies després del procediment. Els esdeveniments relacionats amb hemorràgies més freqüents van ser hemorràgia relacionada amb el procediment (lusutrombopag, 3,0%; placebo, 1,3%), hemorràgia subcutània (1,8% i 0,6%, respectivament), porpra (1,2% i cap, respectivament) i hemorràgia postprocediment (1,2% i 1,9%, respectivament).

- **Recurrència de la trombocitopènia**

Avatrombopag: només es va enregistrar en un pacient tractat amb placebo (0,6%). La trombocitopènia es va definir com un recompte de plaquetes < 10.000/ μ l amb una disminució

¹Escala de sagnat de l'OMS: grau 0 = no sagnat; grau 1 = sagnat peteual; grau 2 = pèrdua sanguínia lleu però clínicament significativa; grau 3 = pèrdua sanguínia greu que requereix transfusió; grau 4 = sagnat en òrgan crític, de retina o cerebral, mortal o que posa en perill la vida.

d'almenys 10.000/ μ l respecte al recompte de plaquetes basal en els 30 dies posteriors a la interrupció del tractament.

- **Alteració de la funció hepàtica**

Avatrombopag: es van observar paràmetres anormals de la funció hepàtica (augment d'ALT, AST, FA, bilirubina) en els pacients d'ambdós grups de tractament. Tanmateix, l'augment dels paràmetres hepàtics va ser similar o inferior en els pacients tractats amb avatrombopag en comparació amb el placebo i aquests van retornar als nivells basals durant el seguiment. Per tant, probablement l'alteració de la funció hepàtica està més relacionada amb la MHC dels pacients i no hi ha preocupacions addicionals de seguretat pel que fa a l'hepatotoxicitat induïda per avatrombopag.

Lusutrombopag: l'empitjorament de la funció hepàtica es va definir de forma retrospectiva com $AST \geq 3$ vegades el límit superior de la normalitat (LSN) o $ALT \geq 3 \times LSN$ i, a més, bilirubina total $\geq 2 \times LSN$ en la mateixa data. La incidència va ser major en el grup de placebo (8 pacients; 4,7%) que en el grup de lusutrombopag (4 pacients; 2,3%).

Esdeveniments adversos que van portar a la interrupció del tractament

Avatrombopag: dos pacients van discontinuar al llarg de l'estudi degut a EA, ambdós pacients van rebre avatrombopag 60 mg. Un cas va ser degut a miàlgia i anèmia, possiblement relacionat amb el fàrmac, i un altre cas de pirèxia no relacionat amb el tractament.

Lusutrombopag: només un pacient del grup placebo de l'estudi L-PLUS 2 va discontinuar a causa d'EA que consistien en deshidratació, hipopotasèmia, nàusees i vòmits.

Esdeveniments adversos greus (EAG)

Avatrombopag: el 7,3% (20/274) dels pacients tractats amb avatrombopag van presentar un EAG (11 pacients amb la dosi de 60 mg i 9 pacients amb la dosi de 40 mg). La proporció de pacients amb EAG en el grup placebo va ser del 9% (14/156), lleugerament superior a la del grup amb tractament actiu. Els únics EAG registrats en més d'un individu tractat amb avatrombopag van ser l'hemorràgia gastrointestinal i la hiponatrèmia (2 pacients cadascun).

Lusutrombopag: el 5,3% (9/171) dels pacients tractats amb lusutrombopag 3 mg i el 7,1% (12/170) dels pacients tractats amb placebo van tenir un o més EAG. D'aquests, l'1,2% (2/171) del grup lusutrombopag i el 0,6% (1/170) del grup placebo es van considerar relacionats amb el tractament. Els EAG registrats en més d'un pacient en el grup de lusutrombopag van ser la disfunció del nòdul sinusal (2 pacients) i la trombosi de la vena porta (3 pacients). Els EAG trombòtics que es van considerar relacionats amb el tractament amb lusutrombopag van ser un cas TVP i un cas de trombosi cardíaca ventricular. Tots es van resoldre després de la interrupció del fàrmac o amb el tractament correctiu.

Morts

Avatrombopag: es van registrar tres morts durant els estudis (dos pacients havien rebut avatrombopag 40 mg i un pacient placebo). Tots els pacients que van presentar esdeveniments mortals en el grup d'avatrombopag eren pacients Child-Pugh C: un va presentar fallada multiorgànica (26 dies després de l'última dosi) i l'altre coma hepàtic (30 dies després de l'última dosi). L'única mort al grup placebo va tenir lloc en un pacient amb diagnòstic d'hepatocarcinoma que va tenir un infart agut de miocardi amb fallada multiorgànica. Les tres morts es van considerar no relacionades amb el tractament. És important destacar que en l'estudi 202 de fase II també es va registrar una mort en un pacient que va rebre avatrombopag, la causa va ser la combinació d'insuficiència respiratòria hipercàpnica aguda, parada cardiorespiratòria, acidosi metabòlica i insuficiència renal aguda (5 dies després de l'última dosi). En

aquest últim pacient, la mort es va considerar relacionada amb el tractament.

Lusutrombopag: es van registrar quatre morts en els estudis M0626 (una mort amb la dosi de 2 mg i dues morts amb la dosi de 3 mg) i L-PLUS 2 (una mort). Les quatre morts es van produir en el grup tractat amb lusutrombopag. Un dels quatre pacients va morir després de complicacions del procediment. Els tres pacients restants van morir com a conseqüència d'una hemorràgia digestiva alta (dosi de 2 mg), cirrosi hepàtica descompensada i insuficiència multiorgànica amb aturada cardíaca. Totes les morts van tenir lloc després del procediment, es van considerar no relacionades amb el tractament i possiblement atribuïbles a la condició mèdica o al procediment.

6.2. Contraindicacions, precaucions i interaccions

Taula 15. Contraindicacions, precaucions i interaccions d'avatrombopag i lusutrombopag^{25,26}

	Avatrombopag	Lusutrombopag
Contraindicacions	Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients inclosos.	
Precaucions	<p>Episodis trombòtics / tromboembòlics: els agonistes del R-TPO poden produir complicacions trombòtiques a causa del seu mecanisme d'acció associat a un augment en el recompte de plaquetes. Els pacients amb MHC tenen major risc de presentar un episodi tromboembòlic. S'ha de supervisar clínicament els pacients amb factors de risc coneguts relacionats amb el tromboembolisme.</p> <p>Insuficiència hepàtica greu: la informació sobre l'ús en pacients amb insuficiència hepàtica greu (Child-Pugh C, puntuació > 24 en l'escala de MELD) és limitada. Només s'ha d'utilitzar en aquests pacients quan el benefici esperat supera els riscos previstos i s'ha de monitorar estretament el pacient.</p> <p>Pacients amb malaltia hepàtica crònica sotmesos a intervencions invasives: no s'ha establert l'eficàcia i la seguretat en intervencions quirúrgiques importants, com laparotomies, toracotomies, cirurgies a cor obert, craniotomies o extirpacions quirúrgiques d'òrgans.</p> <p>Retractament: hi ha una quantitat limitada d'informació sobre l'ús dels agonistes del R-TPO en pacients que ja han estat exposats prèviament a aquests medicaments.</p> <p>Administració simultània amb preparats que continguin interferó: els preparats amb interferó redueixen el recompte de plaquetes, fet que ha de tenir-se en compte en administrar aquests fàrmacs.</p>	
	<p>Lactosa: el fàrmac conté lactosa per la qual cosa 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>	<p>Us en pacients amb antecedents d'esplenectomia: no s'ha establert la seguretat i l'eficàcia en aquests pacients, per la qual cosa s'ha de supervisar estretament el recompte de plaquetes.</p> <p>Pacients amb pes corporal < 45 kg: la informació relativa a l'ús de lusutrombopag en pacients amb un pes corporal < 45 kg és limitada. S'ha de determinar el nivell de plaquetes després de 5 dies de la primera dosi de lusutrombopag i, segons que sigui necessari, posteriorment. Cal considerar mesures oportunes, com l'aturada del tractament, en cas que el pacient assoleixi nivells $\geq 50.000/\mu\text{l}$ amb un augment de $\geq 20.000/\mu\text{l}$ respecte al valor basal.</p>

Interaccions	Inhibidors i inductors de CYP3A4/5 i CYP2C9: l'ús concomitant amb inhibidors o inductors dobles moderats o potents de CYP3A4/5 i CYP2C9 augmenta o redueix, respectivament, l'exposició a avatrombopag. S'espera que l'administració concomitant amb inductors o inhibidors potents o moderats del CYP2C9 augmenti l'exposició a avatrombopag. No s'espera que tingui efectes de transcendència clínica en el recompte de plaquetes donat que el tractament dura 5 dies. No es recomana l'ajust de la dosi, però es recomana avaluar els pacients el dia del procediment per comprovar que no s'ha produït un increment en el recompte de plaquetes inesperadament alt.	Inhibidors de P-gp: l'ús concomitant amb inhibidors de P-gp podria provocar alteracions en l'exposició sense transcendència clínica. No es recomana l'ajust de la dosi.
---------------------	--	--

BCRP: breast cancer resistant protein. P-gp: glicoproteïna P. R-TPO: receptor de la trombopoetina.

Es recomana consultar la fitxa tècnica d'[avatrombopag](#) i la de [lusutrombopag](#) per obtenir informació detallada i actualitzada de les contraindicacions, precaucions i interaccions d'aquests fàrmacs.

6.3. Pla de gestió de riscos

Taula 16. Riscos importants i informació pendent^{34,35}

	Avatrombopag	Lusutrombopag
Riscos identificats	Esdeveniments trombotics / tromboembòlics Fibrosi de la medul·la òssia relacionada amb l'ús prolongat i repetit.	Esdeveniments trombotics / tromboembòlics.
Riscos potencials	Empitjorament de la funció hepàtica en pacients Child-Pugh C.	Cap.
Informació pendent	Ús en pacients amb esplenectomia i MHC. Ús en pacients que reben tractament concomitant amb preparats d'interferó. Ús en pacients amb puntuacions MELD > 24. Seguretat en pacients sotmesos a procediments altament invasius.	Ús en dones embarassades i lactants. Ús en pacients Child-Pugh C. Ús en pacients amb esplenectomia. Ús en pacients que reben tractament concomitant amb preparats d'interferó. Ús repetit per procediments invasius. Tractament a llarg termini (<i>off label</i>). Seguretat en pacients que requereixen procediments altament invasius.

El Pla de gestió de riscos d'avatrombopag i lusutrombopag preveuen com a mesures de farmacovigilància addicional l'avaluació de la seguretat del tractament en pacients amb malaltia hepàtica Child-Pugh C (i puntuació MELD > 24 per avatrombopag), mitjançant un estudi post autorització.

Es recomana consultar el resum del Pla de gestió de riscos d'[avatrombopag](#) i [lusutrombopag](#) per obtenir més informació.

7. Validesa interna i aplicabilitat

Els pacients amb MHC amb trombocitopènia greu (< 50.000/ μ l) que vagin a ser sotmesos a un procediment invasiu poden presentar un major risc d'hemorràgia durant i després del procediment^{6,10,11}. Lusutrombopag i avatrombopag són agonistes del R-TPO autoritzats recentment per al tractament de la trombocitopènia greu en aquests pacients.

Validesa interna

Els estudis pivot d'avatrombopag (ADAPT-1 i ADAPT-2) i de lusutrombopag (L-PLUS 1 i L-PLUS 2) presenten un disseny adequat i similar entre ells (estudis aleatoritzats, cegament doble, controlats amb placebo i de grups paral·lels, estratificats per recompte de plaquetes basal i tipus d'intervenció programada), però amb algunes diferències. En els estudis d'avatrombopag, l'estratificació també es va realitzar segons la presència d'hepatocarcinoma, es permetia la inclusió de pacients Child-Pugh C, i la dosi d'avatrombopag es va titular en funció del recompte de plaquetes. Per altra banda, als estudis de lusutrombopag tots els pacients van rebre la mateixa dosi del fàrmac. Per tal de minimitzar el risc de trombotosi que s'havia observat durant el desenvolupament clínic d'eltrombopag, un altre agonista del R-TPO, els criteris de selecció dels estudis pivot d'avatrombopag i lusutrombopag van ser més restrictius que en l'estudi d'eltrombopag, així mateix es van utilitzar pautes més curtes i en el cas d'avatrombopag una posologia ajustada per al recompte de plaquetes.

Les variables principals van ser la proporció de pacients que no requerien transfusió de plaquetes abans del procediment invasiu (lusutrombopag: estudi L-PLUS 1) i la proporció de pacients que no requerien transfusió de plaquetes abans del procediment ni tractament de rescat 7 dies després del procediment (lusutrombopag: estudi L-PLUS 2, avatrombopag: estudi ADAPT-1 i ADAPT-2). La variable combinada es considera més robusta per assegurar l'eficàcia dels fàrmacs des d'un punt de vista integral, ja que també preveu la protecció envers al sagnat en el temps de recuperació després del procediment.

La població inclosa en els quatre estudis era similar entre el grup amb tractament actiu i el grup placebo. En els estudis d'avatrombopag, la proporció de pacients amb hepatitis vírica en els grups de placebo va ser major que en els grups d'avatrombopag. En els estudis de lusutrombopag, la proporció de pacients Child-Pugh B era lleugerament superior en el grup placebo respecte al grup lusutrombopag, que presentava major proporció de pacients Child-Pugh A. A l'estudi L-PLUS 1 es va incloure exclusivament població asiàtica. La mitjana de pes en els pacients inclosos a l'estudi L-PLUS 1 era inferior a la dels pacients inclosos a l'estudi L-PLUS 2, que va incloure principalment pacients de raça blanca (61,8 kg vs. 78,2 kg). Amb les dades disponibles no es pot concloure de manera robusta que el pes modifiqui la resposta a lusutrombopag. Es considera poc probable que els pacients no japonesos mostrin una resposta diferencial en comparació amb els pacients japonesos. La resta de variables estaven ben equilibrades per la qual cosa es considera que els grups són comparables.

Validesa externa i aplicabilitat

El comparador va ser placebo en tots els estudis pivot i el rescat per hemorràgies postprocediment es va fer amb transfusió de plaquetes. En l'actualitat, el tractament de referència per a pacients amb MHC i trombocitopènia greu amb risc d'hemorràgia que vagin a ser sotmesos a procediments invasius és la transfusió de plaquetes⁴¹⁻⁴². A part d'avatrombopag i lusutrombopag, no hi ha alternatives farmacèutiques autoritzades per a aquesta indicació disponibles a la Unió Europea. L'ús de placebo en els estudis no permet treure conclusions sobre un possible benefici d'avatrombopag i lusutrombopag respecte a la transfusió de plaquetes en termes d'eficàcia o seguretat.

La durada del tractament de 5 dies per a avatrombopag i de 7 dies per a lusutrombopag es considera adequada. Cal destacar que l'administració de lusutrombopag es va titular fins que el pacient complia el criteri de resposta (recompte de plaquetes $\geq 50.000/\mu\text{l}$ i augment sobre el valor inicial de $\geq 20.000/\mu\text{l}$), o fins a un màxim de 7 dies. Tot i així, la majoria de pacients en els dos estudis van realitzar el tractament de 7 dies. Els pacients es van seguir entre 21 i 26 dies després del procediment, fet que es considera adequat donat que es tracta del període considerat d'alt risc per a efectes hemorràgics derivats de procediments intervencionistes.

La població inclosa en els quatre estudis va ser similar, la majoria eren homes amb una mitjana d'edat entre 50 i 70 anys, de raça blanca (estudis ADAPT-1, ADAPT-2 i L-PLUS 2) o asiàtica (estudi L-PLUS 1). No s'esperen diferències en les concentracions plasmàtiques d'avatrombopag i lusutrombopag ni en l'efecte clínic resultant en funció de l'edat, el sexe o la raça. L'etiologia de la MHC era l'hepatitis C en la majoria dels casos. Aquestes característiques demogràfiques són extrapolables a la nostra població. Dins de les limitacions, destaca l'absència de dades en pacients amb antecedents de malaltia tromboembòlica arterial o venosa, pacients amb flux de sang de la vena porta < 10 cm/s (per a avatrombopag), pacients esplenectomitzats, pacients en tractament concomitant amb preparats d'interferó i pacients amb encefalopatia hepàtica no controlada, entre d'altres. A més, la informació en pacients Child-Pugh C és limitada, fet que implica que els resultats dels estudis podrien ser millors del que caldria esperar en la pràctica clínica habitual, ja que els pacients amb MHC avançada tenen un major risc de sagnat. Els pacients amb MHC avançada són els que tenen major probabilitat de presentar trombocitopènia greu. El fet d'haver-se incorporat tan pocs pacients amb aquestes característiques als estudis pivot d'ambdós fàrmacs en redueix la validesa externa. Aquestes limitacions s'han tingut en compte en el Pla de gestió de riscos dels fàrmacs.

És important destacar que la majoria dels pacients van ser sotmesos a procediments de baix risc hemorràgic, però a la pràctica, aquests no són els que podrien prioritzar-se per a una correcció preventiva de la trombocitopènia. A més, els criteris d'exclusió dels estudis limitaven la realització d'intervencions considerades de màxim risc d'hemorràgia consistentes en laparotomia, toracotomia, craniotomia, cirurgia a cor obert i resecció parcial o total d'un òrgan, per la qual cosa l'eficàcia i la seguretat dels fàrmacs estudiats per a aquests procediments es desconeix.

Eficàcia

En els estudis ADAPT-1ADAPT-2, el tractament amb avatrombopag va augmentar significativament el percentatge de pacients que no va requerir una transfusió de plaquetes ni un tractament de rescat per a hemorràgies en comparació de placebo, tant en el grup de recompte de plaquetes baix (66% vs. 23% en l'estudi ADAPT-1 i 69% vs. 35% en l'estudi ADAPT-2), com en aquells amb recompte de plaquetes alt (88% vs. 38% en estudi ADAPT-1 i 88% vs. 33% en estudi ADAPT-2). Aquests resultats van estar recolzats per dades obtingudes en altres variables secundàries, com ara la proporció de subjectes que van arribar a un recompte de plaquetes $\geq 50.000 / \mu\text{l}$ el dia de la intervenció i l'augment mitjà de les plaquetes el dia de la intervenció respecte al valor basal³⁴.

En l'estudi L-PLUS 1, lusutrombopag va mostrar una diferència en la necessitat de transfusió de plaquetes del 66,7% respecte de placebo. En l'estudi L-PLUS 2, lusutrombopag va mostrar una diferència en la necessitat de transfusió de rescat del 35,8% enfront de placebo. Les diferències observades van ser estadísticament significatives en ambdós estudis, però de magnitud inferior en l'estudi L-PLUS 2 respecte de l'estudi L-PLUS 1. L'anàlisi de les variables secundàries en ambdós estudis van recolzar l'eficàcia clínica de lusutrombopag. L'anàlisi *post hoc* posterior segons la variable principal combinada mostra una resposta del 75,5% per al grup lusutrombopag. En l'estudi prospectiu postcomercialització PMS³⁴, dels 300 pacients que es van sotmetre a una intervenció invasiva entre octubre de 2016 i setembre de 2018, el 94% no van requerir transfusions de plaquetes abans de la intervenció. Aquests resultats són consistents amb les dades dels assaigs clínics avaluats.

L'efecte dels dos fàrmacs va ser sostingut al llarg del temps, el recompte de plaquetes mitjà es va mantenir per sobre de 50.000/ μl fins al dia 17 per a ambdós fàrmacs. L'efecte sostingut al llarg del temps es considera un avantatge comparat amb la transfusió de plaquetes (vida mitjana de 24-48 hores¹⁶), especialment per a aquells pacients que s'han de sotmetre a més d'un procediment invasiu.

L'augment en el recompte de plaquetes es considera una variable subrogada. Hauria estat més adient incloure una variable final amb major rellevància clínica, com la disminució d'esdeveniments hemorràgics. Les dades disponibles no permeten concloure un benefici dels fàrmacs en comparació

amb el placebo en la disminució d'esdeveniments hemorràgics periprocediment, ja que la seva causa és multifactorial i no depèn únicament del recompte de plaquetes (comorbiditats, edat, tractament, tipus de procediment). Tampoc s'ha estudiat l'impacte en la qualitat de vida dels pacients en cap dels estudis pivots.

És important recordar que actualment no hi ha un consens internacional sobre el benefici de corregir la trombocitopènia i tampoc sobre el llindar del recompte de plaquetes a partir del qual es recomana la transfusió de plaquetes profilàctica en pacients amb MHC i trombocitopènia que vagin a ser sotmesos a procediments invasius. La guia espanyola¹³ sobre la transfusió de components sanguinis i derivats plasmàtics recomana la transfusió de plaquetes profilàctica en pacients que vagin a ser sotmesos a procediments invasius majors i presentin un recompte de plaquetes < 50.000/ μ l (80.000/ μ l en cirurgia del globus ocular o SNC). En canvi, les recomanacions internacionals de radiologia intervencionista de 2019 per al maneig periprocediment del risc trombotic i hemorràgic en pacients sotmesos a procediments intervencionistes⁴⁸ suggereixen un recompte de plaquetes > 20.000/ μ l o 30.000/ μ l segons el nivell de risc de la intervenció a realitzar. D'altra banda, les recomanacions recents de la Societat Francesa d'Anestèsia i Reanimació (SFAR)⁴⁹ suggereixen no transfondre plaquetes de forma sistemàtica de manera preventiva per limitar el sagnat abans de realitzar un procediment invasiu en el pacient cirròtic. Per tant, són necessaris més estudis per tal de demostrar la rellevància clínica de l'augment del recompte de plaquetes en termes de morbimortalitat (incidència d'hemorràgies postprocediment, gravetat de l'hemorràgia, etc.).

Avatrombopag i lusutrombopag actuarien com a substituïts de la transfusió profilàctica de plaquetes. Els avantatges del tractament amb aquests dos fàrmacs respecte a la transfusió de plaquetes serien: la posologia oral, l'elevació sostinguda del recompte de plaquetes i el mateix fet d'evitar l'ús d'un hemoderivat (recurs nacional limitat, potencial per contaminació creuada i possibles efectes adversos greus). L'impacte teòric d'aquests avantatges en la pràctica clínica no ha estat degudament estudiat mitjançant comparacions directes entre els agonistes del R-TPO i la transfusió de plaquetes.

Seguretat

Les dades de seguretat avaluades per a avatrombopag i lusutrombopag demostren que són fàrmacs segurs i ben tolerats. Es considera que la majoria dels esdeveniments adversos registrats són consistents amb la naturalesa dels procediments invasius i la condició mèdica subjacent de la població d'estudi.

El perfil de seguretat d'ambdós fàrmacs va ser acceptable i comparable a la del grup placebo. La majoria dels esdeveniments adversos van ser lleus i es van considerar no relacionats amb la medicació de l'estudi. La incidència d'EA relacionats amb el tractament va ser lleugerament inferior en els pacients tractats amb fàrmac respecte a placebo. Es van registrar tres morts en pacients tractats amb avatrombopag i quatre morts en pacients que van rebre lusutrombopag, cap es va considerar relacionada amb el tractament.

En l'estudi M0633 de fase IIIb no es van observar diferències estadísticament significatives en la seguretat entre els grups amb criteris d'interrupció o sense i entre el grup que havia rebut tractament previ i el que no n'havia rebut. Aquests resultats recolzen que l'administració de lusutrombopag durant 7 dies i el retractament amb lusutrombopag és factible i segur⁴⁶.

En relació amb el risc d'esdeveniments trombotics, que es consideren esdeveniments adversos d'especial interès degut al mecanisme d'acció dels fàrmacs, es va observar una incidència semblant entre el grup de tractament i el grup placebo per a ambdós fàrmacs avaluats. A diferència dels resultats obtinguts en l'estudi TPL104054 (Elevate)⁴⁴ realitzat amb eltrombopag per a la mateixa població, on l'augment del risc trombotic va derivar en la finalització prematura de l'estudi, els resultats per a avatrombopag (2 casos amb avatrombopag vs. 2 casos amb placebo) i lusutrombopag 3 mg (3 casos

amb lusutrombopag vs. 3 casos amb placebo) van mostrar una freqüència baixa d'esdeveniments trombòtics als assajos pivot. Aquests resultats confirmen que les condicions establertes en els estudis (exclusió de pacients amb trombosi, limitació de la durada del tractament i ajust de dosi segons recompte basal de plaquetes en els estudis d'avatrombopag) van ser efectives per minimitzar el risc de trombosi. A més, tots els pacients que van patir l'esdeveniment presentaven un recompte de plaquetes < 200.000/ μ L, per la qual cosa no es va establir cap relació entre el recompte de plaquetes i els esdeveniments tromboembòlics. No obstant això, els esdeveniments trombòtics són un risc conegut entre els pacients amb cirrosi hepàtica i el risc augmenta quan s'han de sotmetre a un procediment invasiu. És possible que qualsevol elevació del recompte de plaquetes augmenti el risc d'esdeveniment tromboembòlic en pacients amb predisposició. Es desconeix la incidència d'aquest esdeveniment en pacients amb antecedents de trombosi, ja que no es van incloure en els estudis pivot.

Com s'ha comentat anteriorment, es disposa de dades limitades d'eficàcia i seguretat en pacients Child-Pugh C. En els estudis d'avatrombopag, les tres morts dels pacients del grup d'avatrombopag van ocórrer en pacients amb MHC classe Child-Pugh C. Es va assumir que possiblement els desenllaços fatals en aquests pacients estaven associats amb la progressió natural de la malaltia subjacent. Durant el desenvolupament clínic de lusutrombopag, es va produir una mort en un pacient amb MHC classe Child-Pugh C que va rebre lusutrombopag. Se sap que els pacients amb insuficiència hepàtica greu tenen un major risc de mortalitat, però excloure aquests pacients de la indicació limitaria innecessàriament l'accés al fàrmac a aquells pacients que necessiten procediments invasius com a part del seu maneig clínic. El Pla de gestió de riscos evidencia la informació limitada en aquests pacients i el Pla de farmacovigilància preveu recollir informació d'efectivitat i seguretat en aquests pacients. Per tant, s'ha de valorar el risc-benefici abans d'iniciar el tractament en aquests pacients. En cas d'iniciar-se, s'haurà de seguir un monitoratge clínic estret per detectar signes o símptomes d'empitjorament o aparició d'encefalopatia hepàtica, ascites i tendència trombòtica o hemorràgica mitjançant proves de funció hepàtica, tests de coagulació, així com proves d'imatge de l'arbre portal de manera periòdica. Aquestes recomanacions consten descrites a les fitxes tècniques dels fàrmacs.

Finalment, atès que la melsa té un paper important en l'emmagatzematge de plaquetes, els esdeveniments tromboembòlics en pacients esplenectomitzats no són infreqüents i la seguretat dels agonistes del receptor de TPO en aquesta situació podria ser diferent. El Pla de gestió de riscos també evidencia la manca d'informació sobre aquesta qüestió.

8. Àrea econòmica

8.1. Cost del tractament

A la taula 17 es presenten els costos del tractament amb avatrombopag i lusutrombopag davant del cost de la transfusió de concentrats de plaquetes.

El CatSalut utilitza internament els preus finançats per estimar els costos i les possibles mesures d'accés acordades. No obstant això, es mostren els càlculs utilitzant els preus notificats a tall d'exemple de com es calcularien aquests costos. Només s'inclou el cost dels fàrmacs.

Taula 17. Cost d'avatrombopag i lusutrombopag i el seu comparador

	Avatrombopag	Lusutrombopag	Concentrat de plaquetes
Presentació	Avatrombopag comprimit de 20 mg	Lusutrombopag comprimit de 3 mg	
Preu unitari†	89,15 €	178,66 €	268,08 €*
Posologia	En funció del recompte de plaquetes basal del pacient: a) < 40.000/ μ L: 60 mg al dia durant 5 dies b) \geq 40.000/ μ L i < 50.000/ μ L: 40 mg al dia durant 5 dies	3 mg un al dia durant 7 dies	La mitjana d'UTP transfoses abans d'un procediment invasiu és d'1,5***
Cost tractament	a) 1.337,25 € b) 891,50 €	1.250,62 €	402,12 €
Cost anual**	a) 1.337,25 € b) 891,50 €	1.250,62 €	402,12 €
Cost incremental anual (cost referència – cost comparador)‡	a) +935,13 € b) +489,38 €	+848,5 €	Referència

UTP: unitat de transfusió de plaquetes.

† Preu en €, consultat al Catàleg de productes farmacèutics del Servei Català de la Salut (CatSalut), febrer 2021 ([PVL + IVA 4% - deducció 7,5% RDL 8/2010]).

‡ Signe positiu (+): el medicament avaluat té un cost superior al comparador. Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

*S'ha previst el cost d'obtenció de plaquetes segons les dades del Banc de Sang i Teixits (PQ. rec. mescla leucod (> 3). Donat que la majoria de pacients ingressen el mateix dia del procediment, aquest cost no s'inclou en el concepte d'MHDA,

**S'ha previst una mediana d'1 procediment/any per pacient segons les dades publicades de l'estudi Delphi⁸.

***Informació obtinguda de consultes a experts clínics.

****No s'inclouen altres costos econòmics, com l'estada a hospital de dia i la prova de compatibilitat (per al concentrat de plaquetes) i el requeriment d'ecografia abdominal per descartar trombosi venosa (per a avatrombopag i lusutrombopag).

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

L'estimació de pacients susceptibles a rebre el tractament amb avatrombopag i lusutrombopag prové de dades epidemiològiques obtingudes de l'Institut Nacional d'Estadística (INE), així com de dades publicades en la literatura científica i dades proporcionades pels experts clínics consultats.

A la taula 18 es presenta l'estimació de pacients que actualment podrien rebre el tractament amb avatrombopag i lusutrombopag.

Taula 18. Estimació de la població diana

Estimació de pacients de 18 anys d'edat o més grans amb MHC i trombocitopènia greu que hagin de ser sotmesos a un o més procediments invasius		
Àmbit: Catalunya/SISCAT		
Població Catalunya ≥ 18 anys¹	-	6.264.205
Població amb MHC i trombocitopènia greu		
Prevalença ^b	15,5/100.000	971
Incidència (casos/any) ^b	3/100.000	188
Mortalitat (casos/any) ^b	2/100.000	125
Mediana procediments invasius/any/pacient ^b	1	971
^a Institut Nacional d'Estadística (INE), 2020. ^b Estudi Delphi ⁸ . ^c Consultes a experts. *Es considera que la prevalença es manté estable al llarg del temps. **Escenari de màxims.		

Tenint en compte els criteris de finançament d'ambdós fàrmacs, i d'acord amb les dades de la literatura sobre el % de pacients no candidats a plaquetes per refractarietat o EA, s'estima que el nombre de pacients candidats a rebre tractament amb els fàrmacs seria d'entre el 10 i 20% (equivalent a 97-194 pacients). La quota de mercat dels fàrmacs fins a l'any 3 ha tingut en compte aquesta estimació. A la taula 19 es presenta l'impacte pressupostari incremental estimat per als pròxims 3 anys considerant que un 20% dels pacients no són candidats a transfusió de plaquetes.

Taula 19. Impacte pressupostari incremental

	Escenari actual			Escenari potencial		
	Any 1	Any 2	Any 3	Any 1	Any 2	Any 3
Població diana	971	1034	1097	971	1034	1097
Nombre de procediments	971	1034	1097	971	1034	1097
Concentrat de plaquetes (%)	922 (95%)	982 (95%)	1042 (95%)	864 (89%)	858 (83%)	867 (79%)
Avatrombopag (%) [*]	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	49 (5%)	83 (8%)	110 (10%)
Lusutrombopag (%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	49 (5%)	83 (8%)	110 (10%)
Sense tractament (%)	49 (5%)	52 (5%)	55 (5%)	10 (1%)	10 (1%)	11 (1%)
Impacte pressupostari^{**}	370.754,64 €	394.881,84 €	419.009,04 €	463.316,44 €	541.313,58 €	608.787,49 €
Impacte concentrat de plaquetes	370.754,64 €	394.881,84 €	419.009,04 €	347.431,68 €	345.018,96 €	348.638,04 €
Impacte d'avatrombopag	- €	- €	- €	54.604,38 €	92.493,16 €	122.581,25 €
Impacte de lusutrombopag	- €	- €	- €	61.280,38 €	103.801,46 €	137.568,20 €
Impacte pressupostari incremental	Referència	Referència	Referència	+ 92.561,80 €	146.431,74 €	189.778,45 €

*Per al càlcul del cost d'avatrombopag s'ha considerat una distribució del 50% dels pacients en cada subgrup de dosi de tractament (60 mg i 40 mg).

S'assumeix que el total dels pacients incidents inicia tractament repartits de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any. S'assumeix que la mortalitat es reparteix de manera proporcional durant els dotze mesos de l'any.

Si considerem que un 10% dels pacients no són candidats a transfusió de plaquetes, l'impacte pressupostari als 3 anys es reduiria a 522.543,85 € (+ 103.534,81 €).

Annex 1. Avaluació de fonts secundàries

Guies de pràctica clínica, consens i/o recomanacions

Actualment no es disposa de guies de pràctica clínica que incloguin l'ús d'agonistes de R-TPO per al maneig de pacients amb MHC i trombocitopènia greu que vagin a ser sotmesos a procediments invasius.

Es disposa de guies de transfusió sanguínia no específiques per a pacients amb MHC que preveuen l'ús de transfusió de plaquetes en pacients amb trombocitopènia.

- **Guia sobre la transfusió de components sanguinis i derivats plasmàtics. 5a edició. Societat Espanyola de Transfusió Sanguínia i Teràpia Cel·lular. 2015¹³.**

La transfusió de plaquetes presenta una eficàcia modesta en la prevenció de l'hemorràgia i presenta riscos associats. Per això, la indicació de transfondre plaquetes s'ha de basar en el recompte de plaquetes, però també ha de tenir-se en compte la història clínica del pacient. A continuació es presenten les recomanacions per a la transfusió de plaquetes profilàctica en pacients que vagin a ser sotmesos a cirurgia i/o procediments invasius:

- En pacients que van a ser sotmesos a cirurgia i/o procediments invasius majors, es recomana fer transfusió profilàctica de plaquetes per mantenir el recompte de plaquetes > 50.000 μ L (grau 2C).
- En el cas d'intervencions en territoris en els quals, fins i tot petites pèrdues hemàtiques poden tenir conseqüències greus, com per exemple en el globus ocular i en el sistema nerviós central, incloent-hi l'anestèsia epidural, es recomana fer transfusió profilàctica de plaquetes per aconseguir un recompte de plaquetes > 80.000/ μ L (grau 2B).
- En pacients que van a ser sotmesos a cirurgia i/o procediments invasius menors (extracció dental, biòpsia i cirurgia cutània, profilaxi per a la col·locació d'un catèter venós central i realització d'una punció lumbar) es recomana fer transfusió profilàctica de plaquetes per mantenir el recompte de la plaquetes > 20.000 μ L (grau 2C).

Informes de posicionament terapèutic (IPT) de l'AEMPS

- Informe de posicionament terapèutic de lusutrombopag (Mupleo®) en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb hepatopatia crònica que se sotmeten a procediments invasius (20 de maig de 2021)⁵⁰.
- Informe de posicionament terapèutic d'avatrombopag (Doptelet®) en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients adults amb hepatopatia crònica que se sotmeten a procediments invasius (14 d'abril de 2021)⁴⁷.

El posicionament és anàleg per a avatrombopag i lusutrombopag, per la qual cosa ambdós es consideren alternatives de semblant valor terapèutic.

Es finança el tractament amb avatrombopag i lusutrombopag en adults amb malalties hepàtiques cròniques i trombocitopènia greu que tinguin programada una intervenció invasiva i que compleixin els criteris següents:

- Pacients que no puguin rebre el tractament habitual d'elecció amb transfusió de plaquetes, per complir criteris de refractarietat a aquesta o que hagin tingut un efecte advers previ amb aquesta.
- Pacients amb trombocitopènia greu que, tot i poder rebre el tractament habitual amb transfusió de plaquetes, hagin de ser sotmesos a més d'un procediment invasiu a curt termini (lligadura de varius, tractament ablatiu d'hepatocarcinoma).
- No hi ha dades en les intervencions de major risc (ex.: laparotomia, toracotomia, craniotomia, cirurgia a cor obert, resecció parcial d'òrgans). Per tant, cal tenir en compte aquesta evidència limitada sobre eficàcia/seguretat per valorar l'ús d'avatrombopag i lusutrombopag en aquestes situacions.

Avaluacions d'altres organismes

Taula 20. Recomanacions d'altres organismes sobre el tractament amb avatrombopag i lusutrombopag

Organisme	Àmbit d'aplicació	Avatrombopag	Lusutrombopag
National Institute for Health and Care Excellence (NICE) ⁴⁵	Anglaterra	24.06.2020: es recomana com una opció per al tractament de la trombocitopènia greu en adults amb MHC que hagin planificat procediments invasius.	08.01.2020: es recomana com una opció per al tractament de la trombocitopènia greu en adults amb MHC que hagin planificat procediments invasius.
Scottish Medicines Consortium (SMC)	Escòcia	07.12.2020: es recomana com una opció per al tractament de la trombocitopènia greu en adults amb MHC que hagin planificat procediments invasius.	09.12.2019: es recomana com una opció per al tractament de la trombocitopènia greu en adults amb MHC que hagin planificat procediments invasius.
Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH)	Canadà	Informació no disponible.	Informació no disponible.
Haute Autorité de Santé (HAS)	França	26.02.2021: opinió desfavorable per al reemborsament en el tractament de la trombocitopènia greu en pacients amb MHC i procediment programat.	Informació no disponible.

Annex 2. Revisions sistemàtiques i metanàlisi

Revisió sistemàtica del National Institute for Health Research sobre l'eficàcia i seguretat de lusutrombopag i avatrombopag en pacients amb MHC i trombocitopènia greu que van a ser sotmesos a un procediment electiu³⁹

La revisió sistemàtica del National Institute for Health Research³⁹ va incloure sis estudis i va mostrar que avatrombopag i lusutrombopag van ser superiors a placebo per evitar tant la transfusió de plaquetes com la teràpia de rescat amb una diferència estadísticament significativa. No obstant això, només avatrombopag va semblar ser superior per reduir únicament el risc de la teràpia de rescat, tot i que als assaigs clínics de lusutrombopag hi va haver menys pacients que van rebre teràpia de rescat. En l'anàlisi de cost-efectivitat de lusutrombopag i avatrombopag, es va trobar que, tot i l'èxit d'aquests per evitar les transfusions de plaquetes abans de la cirurgia, el guany addicional en anys de vida ajustats per qualitat de vida a llarg termini va ser molt petit.

Revisió sistemàtica i metanàlisi sobre l'eficàcia i seguretat dels agonistes del R-TPO (lusutrombopag, avatrombopag i eltrombopag) en pacients amb MHC i trombocitopènia greu que vagin a ser sotmesos a procediments invasius⁴⁰

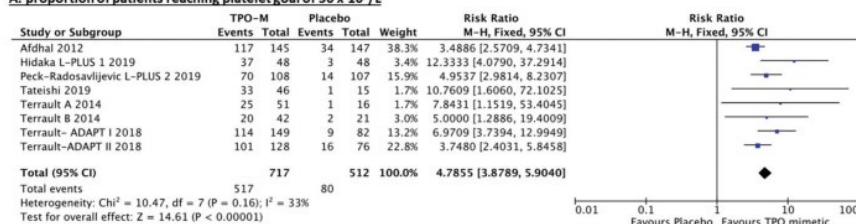
L'objectiu principal d'aquest estudi era avaluar l'eficàcia dels agonistes de R-TPO en la correcció de la trombocitopènia greu i la incidència de transfusió de plaquetes, però també busca clarificar si l'ús d'aquests fàrmacs té algun impacte clínicament rellevant mitjançant resultats de seguretat, com la taxa d'esdeveniments hemorràgics periprocediment i la taxa d'esdeveniments trombòtics. En la metanàlisi es van incloure 8 assaigs clínics aleatoritzats, cegament doble, controlats amb placebo (1.229 pacients: 717 agonistes de R-TPO i 512 placebo).

Els resultats de la metanàlisi van determinar que els pacients que havien rebut agonistes de R-TPO tenien una probabilitat significativament més gran de donar com a resultat un recompte de plaquetes preoperatori superior a 50.000/ μ L (72,1% vs. 15,6%, RR 4,8, IC 95% 3,6-6,4 p < 0,00001. NNT 1,8) i va reduir la incidència de transfusions de plaquetes (22,5% vs. 67,8%, RR 0,33, IC 95% 0,3-0,4 p < 0,00001. NNT 2,2).

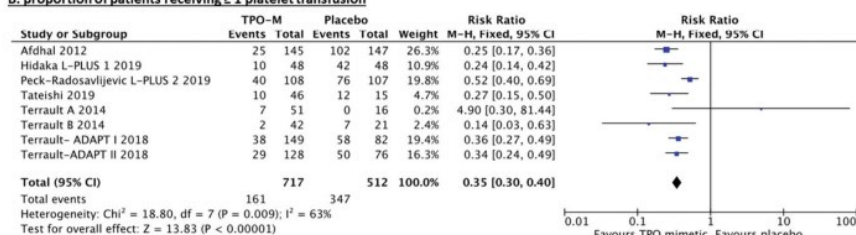
L'estudi va mostrar una tendència favorable en la taxa d'esdeveniments hemorràgics (menys esdeveniments) per al grup de pacients que van rebre agonistes del R-TPO en tots els estudis individuals, però cap d'ells va mostrar diferències estadísticament significatives. Tanmateix, l'anàlisi global va mostrar una disminució de la taxa d'hemorràgia periprocediment estadísticament significativa (11,6% vs. 15,6%, RR 0,64; IC del 95%: 0,5-0,9 p = 0,01. NNT 24,7). No obstant això, aquests resultats s'han d'interpretar amb cautela, ja que els estudis inclosos van involucrar principalment procediments de baix risc i no descriuen de manera uniforme la gravetat de l'hemorràgia per avaluar el veritable impacte clínic de la reducció de sagnat.

Finalment, la taxa d'esdeveniments trombòtics va ser del 2,2% en pacients que van rebre agonistes de R-TPO en comparació amb l'1,8% dels pacients aleatoritzats a placebo (RR 1,25; IC del 95%: 0,6-2,9 p = 0,60). Les diferències entre grups no van ser estadísticament significatives fet pel qual es va concloure que l'ús d'agonistes de R-TPO no incrementava la taxa d'esdeveniments trombòtics respecte a placebo.

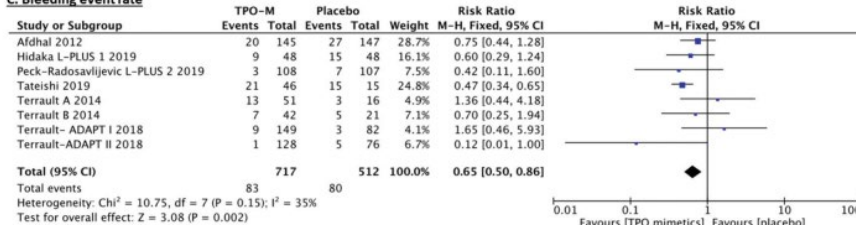
A. proportion of patients reaching platelet goal of $50 \times 10^9/L$



B. proportion of patients receiving ≥ 1 platelet transfusion



C. Bleeding event rate



D. Thrombosis event rate

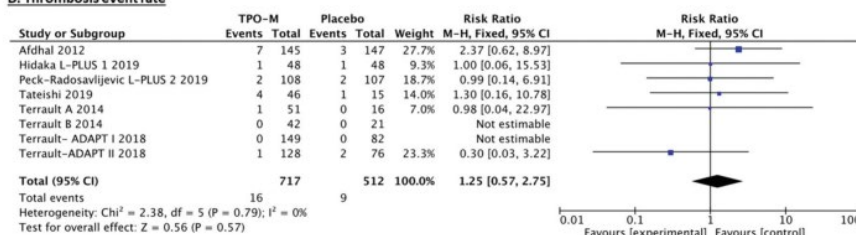


Figura 3. Forests plot dels efectes del tractament: (A) proporció de pacients que assolixen l'objectiu de plaquetes de $50.000/\mu L$; (B) proporció de pacients que reben transfusió de plaquetes; (C) taxa d'esdeveniments hemorràgics, i (D) taxa d'esdeveniments de trombosi.

Bibliografia

1. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*. 2000. 95(10), 2936–2939.
2. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *J Hepatol*. 2018; 69: 718-35.
3. Estes C, Razavi H, Loomba R, Younossi Z, Sanyal, AJ. Modeling the epidemic of nonalcoholic fatty liver disease demonstrates an exponential increase in burden of disease. *Hepatology*. 2017. 67(1), 123–133.
4. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH. The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*. 2016. 15;8:39-50.
5. Gangireddy VGR, Kanneganti PC, Sridhar S, Talla S, Coleman T. Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Can J Gastroenterol Hepatol*. 2014. Nov;28(10):558-64.
6. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H. Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World J Gastroenterol*, 2014. 14;20(10):2595-605.
7. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, Esteban R. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*. 2008. 48(6), 1000–1007.
8. Calleja-Panero JL, Andrade R, Bañares R, Crespo J, Esteban R, Jarque I, Mingot-Castellano EM, Romero-Gómez M, Muñoz-Peñín R, Bentley R, Shepherd J, Gil-Aguirre A. Management of chronic liver disease-associated severe thrombocytopenia in Spain: a view from the experts. *Rev Esp Enferm Dig*. 2020; 112(10):778-783.
9. Andrade R, Bañares R, Calleja JL, Crespo J, Esteban R, Jarque I, et al. Determining the Epidemiology, Patient Flow, Treatment and Unmet Needs of Patients With Chronic Liver Disease-Associated Severe Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures in Spain. *Value Heal J*; 2019. 22:S722.
10. Gianni EG, Bodini G, CORBO M, Savarino V, Risso D, Di Nolfo, MA. Impact of evidence-based medicine on the treatment of patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2010. 31(4), 493–501.
11. Qureshi K, Patel S, Meillier A. The use of thrombopoietin receptor agonists for correction of thrombocytopenia prior to elective procedures in chronic liver diseases: review of current evidence. *Int J Hepatol*. 2016; 2016: 1802932.
12. American Red Cross. A compendium of transfusion practice guidelines. Third edition. 2017. Disponible a: https://www.redcrossblood.org/content/dam/redcrossblood/hospital-page-documents/334401_compendium_v04jan2021_bookmarkedworking_rvw01.pdf (consulta: 26 abril 2021)
13. Arbona C, Bautista-Gil A, Castellà d, et. al. Guía sobre la transfusión de componentes sanguíneos y derivados plasmáticos. 5ª edición. Sociedad Española de Transfusión Sanguínea y Terapia Celular. 2015. Disponible a: <http://www.sets.es/index.php/cursos/biblioteca-virtual/boletines-acceso-abierto/guiaspublicaciones/guias-y-publicaciones-acceso-abierto/413-guiatransfusio-n-5-edicion-2015/file>
14. Newton JL, Jones DE. Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol*. 2012; 56(Suppl 1): S46–55.
15. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int*. 2017. 37:778-793.
16. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med*. 2015. 162: 205-13.
17. Van der Meer AJ, Maan R, Veldt BJ, Feld JJ, Wedemeyer H, Dufour JF, Janssen HL. Improvement of platelets after SVR among patients with chronic MHCV infection and advanced hepatic fibrosis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 2016. 31(6), 1168–1176.
18. Gianni EG. Thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*. 2006. 23(8), 1055-1065.
19. Slichter SJ, Davis K, Enright H, Braine H, Gernsheimer T, Kao KJ et al. Factors affecting posttransfusion platelet increments, platelet refractoriness, and platelet transfusion intervals in thrombocytopenic patients. *Blood*. 2005; 105: 4106-14.

20. Murphy MF. Managing the platelet refractory patient. *Science Series*. 2014; 9: 234.
21. Stroncek DF, Rebulla P, Policlinico M, Elena R. Transfusion Medicine 2 Platelet transfusions. *Lancet*. 2007;427-38.
22. Robles Porras F, Pitarch Nàcher C, Benítez Camps M. Hepatopatía crónica. *AMF*. 2017;13(3):124-33.
23. Lozano ML, Rivera J, Bermejo E, et al. In vitro analysis of platelet concentrates stored in the presence of modulators of 3',5' adenosine monophosphate, and organic anions. *Transfus Sci* 2000;22(1-2):3-11.
24. L. Barbolla., M.M. Pujol. Transfusión De Concentrados De Plaquetas, Plasma y Componentes Plasmáticos y Granulocitos. *SEHH*. 2015;125-43.
25. Ficha Técnica Autorizada de Doptelet (avatrombopag). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_es.pdf (consulta: 26 abril 2021).
26. Ficha Técnica Autorizada de Mupleo (lusutrombopag). Disponible a: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1181348001/FT_118134_8001.html (consulta: 26 abril 2021).
27. Ficha Técnica Autorizada de Revolade (eltrombopag) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/10612002/FT_10612002.html (consulta: 26 abril 2021).
28. Ficha Técnica Autorizada de Nplate (romiplostim) https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/08497001/FT_08497001.html (consulta: 26 abril 2021).
29. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 1 de maig de 2019;17(6):1192-200.
30. Alkhouri N, Imawari M, Izumi N, Osaki Y, Ochiai T, Kano T, Bentley R, Trevisani F. Lusutrombopag Is Safe and Efficacious for Treatment of Thrombocytopenia in Patients With and Without Hepatocellular Carcinoma. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2020 Oct;18(11):2600-2608.e1.
31. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology*. 2019.
32. Informe Público de Evaluación Europeo de Mupleo (lusutrombopag). Disponible a: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf (consulta: 26 abril 2021)
33. Tateishi R, Seike M, Kudo M, Tamai H, Kawazoe S, Katsube T, et al. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol*. 2019;54(2):171-81.
34. Sasaki R, Shiino C, Imawari M, Bentley R, Cai B, Yoshida M, et al. Safety and effectiveness of lusutrombopag in Japanese chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures: Interim results of a postmarketing surveillance. *Hepatology Res*. 2019. 1169-1181.
35. Informe Público de Evaluación Europeo de Doptelet (avatrombopag). Disponible a: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/doptelet> (consulta: 26 abril 2021)
36. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag before procedures reduces need for platelet transfusion in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018; 155: 705-18.
37. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M. Avatrombopag, an alternate treatment option to reduce platelet transfusions in patients with thrombocytopenia and chronic liver disease-integrated analyses of 2 phase 3 studies. *Int J Hepatol*. 2020; 2020: 5421632.
38. Terrault NA, Hassanein T, Howell CD, Joshi S, Lake J, Sher L, et al. Phase II study of avatrombopag in thrombocytopenic patients with cirrhosis undergoing an elective procedure. *J Hepatol*. 2014; 61: 1253-9.
39. Armstrong N, Büyükkaramikli N, Penton H, Riemsma R, Wetzelaer P, Huertas Carrera V, Swift S, Drachen T, Raatz H, Ryder S, Shah D, Buksnys T, Worthy G, Duffy S, Al and Jos Kleijnen M. Avatrombopag and lusutrombopag for thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing an elective procedure: a systematic review and cost-effectiveness análisis. *Health Technology Assessment*. 2020; 24:51. Disponible a: <https://njl-admin.nihr.ac.uk/document/download/2034442>
40. Lindquist I, Olson SR, Li A, Al-Samkari H, Jou JH, McCarty OJT, Shatzel JJ. The efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with chronic liver disease undergoing elective procedures: a systematic review and meta-analysis. *Platelets*. 2021; 18:1-7.

41. O'Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*. 2019; 157: 34-43.
42. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, Kugelmas M, Kwo P. Treatment options for thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing a scheduled procedure. *J Clin Gastroenterol*. 2020; 54: 503-11.
43. Fogarty PF, Tarantino MD, Brainsky A, Signorovitch J, Grotzinger KM. Selective validation of the WHO Bleeding Scale in patients with chronic immune thrombocytopenia. *Curr Med Res Opin*. 2012; 28: 79-87.
44. Nieto M, Calvo G, Hudson I, Feldschreiber P, Brown D, Lee CC, et al. The European Medicines Agency review of eltrombopag (Revolade) for the treatment of adult chronic immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura: summary of the scientific assessment of the Committee for Medicinal Products for Human Use. *Haematologica*. 2011; 96: e33-40.
45. Avatrombopag and lusutrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing an elective procedure. National Institute for Health and Care Excellence 2019. Disponible a:
<https://www.nice.org.uk/guidance/ta617/evidence/committee-papers-ta617-pdf-7021083853>
46. Numata K, Tanaka K, Katsube T, Ochiai T, Fukuhara T, Kano T, Yukio O, Izumi N, Imawari M. Is platelet monitoring during 7-day lusutrombopag treatment necessary in chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing planned invasive procedures? A phase IIIb open-label study. 2020; *Hepatology Research*. 2020; 50 (10): 1141-1150.
47. Informe de Posicionamiento Terapéutico de Doptelet® (avatrombopag) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos. AEMPS. IPT, 13/2021. V1. Data de publicació: 14 d'abril de 2021. Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_13-2021-Doptelet.pdf?x74586
48. Patel IJ, Rahim S, Davidson JC, Hanks SE, Tam AL, Walker TG, Wilkins LR, et al. Society of Interventional Radiology Consensus Guidelines for the Periprocedural Management of Thrombotic and Bleeding Risk in Patients Undergoing Percutaneous Image-Guided Interventions-Part II: Recommendations: Endorsed by the Canadian Association for Interventional Radiology and the Cardiovascular and Interventional Radiological Society of Europe. *J Vasc Interv Radiol* 2019; 30:1168–1184.
49. ANSM. 16ème rapport national d'hémovigilance. Décembre 2019. 4 SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), AFEF (Association Française pour l'Etude du Foie). Insuffisance hépatique en soins critiques. Recommandations formalisées d'experts 2018.
50. Informe de Posicionamiento Terapéutico de lusutrombopag (Mulpleo®) en el tratamiento de la trombocitopenia grave en pacientes adultos con hepatopatía crónica que se someten a procedimientos invasivos. AEMPS. IPT, 27/2021. V1. Data de publicació: 20 de maig de 2021. Disponible a:
https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/2021/IPT_27-2021-Mulpleo.pdf?x74586