

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## DOPTELET (AVATROMBOPAG)

*Tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo*

Avaliação do financiamento ao abrigo do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

07/02/2024

Doptelet (Avatrombopag)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 31/01/2024

### CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO:

**DCI (denominação comum internacional):** Avatrombopag

**Nome do medicamento:** Doptelet

#### **Apresentações:**

- Blister - 10 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg, n.º registo 5794854;
- Blister – 15 unidades, comprimido revestido por película, 20 mg, n.º registo 5794862.

**Titular da AIM:** Swedish Orphan Biovitrum, AB

### SUMÁRIO DA AVALIAÇÃO

#### INDICAÇÃO TERAPÊUTICA FINANCIADA:

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Doptelet (Avatrombopag) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para *tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo.*

O medicamento avatrombopag apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável face ao comparador transfusões de concentrado plaquetar, na indicação em avaliação.

#### RESUMO DA AVALIAÇÃO ECONÓMICA:

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos médios de tratamento entre o medicamento em avaliação e as alternativas de tratamento consideradas. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Avatrombopag é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

## 1. Epidemiologia e caracterização da doença

Os doentes com doença hepática crónica frequentemente desenvolvem trombocitopenia, devido a redução na produção de plaquetas, o aumento na destruição das plaquetas ou aumento do sequestro esplénico. A trombocitopenia associada à patologia hepática crónica ocorre em 64 a 84% dos doentes com cirrose ou fibrose e pode ocorrer em vários graus, tendo sido reportada uma incidência de cerca de 13% de trombocitopenia moderada (entre 50,000 e 100,000 plaquetas/ $\mu$ l).

A trombocitopenia pode acarretar um aumento do risco hemorrágico nestes doentes, mas a correlação entre contagem plaquetária e hemorragia clínica é fraca, especialmente para contagens de  $>50,000$  plaquetas/ $\mu$ l. Já a trombocitopenia grave ( $<50,000$  plaquetas/ $\mu$ l) que requer transfusões plaquetárias ocorre em cerca de 1% dos doentes, e pode estar associada a morbilidade significativa, aumentando o risco de hemorragia espontânea em procedimentos invasivos como biópsias hepáticas ou transplante hepático. A hemorragia cerebral ou gastrointestinal é uma ocorrência rara, mas potencialmente fatal.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O avatrombopag é um agonista do recetor de trombopoietina (TPO) de moléculas pequenas, ativo por via oral, que estimula a proliferação e diferenciação de megacariócitos das células progenitoras da medula óssea resultando numa maior produção de plaquetas. O avatrombopag não compete com o TPO para ligação ao recetor de TPO e tem um efeito aditivo com o TPO na produção de plaquetas.

Os doentes geralmente apenas necessitam tratamento para trombocitopenia se está a ser planeado um procedimento invasivo de risco moderado ou alto de hemorragias, ou se apresentam hemorragia ativa. É razoável apontar para contagens plaquetárias de pelo menos 50,000 plaquetas/ $\mu$ l durante procedimentos de risco moderado e contagens de cerca de 100,000 plaquetas/ $\mu$ l para procedimentos de alto risco hemorrágico. As indicações para transfusão plaquetária são então a trombocitopenia grave ( $<50,000$  plaquetas/ $\mu$ l) em doentes que vão ser submetidos a procedimentos urgentes ou emergentes de risco hemorrágico moderado a alto. Outras intervenções para aumentar a contagem plaquetária são os agonistas dos recetores de trombopoietina, cujo efeito é transitório e demora vários dias a ser efetivo, geralmente utilizados em doentes com trombocitopenia grave que vão ser submetidos a procedimentos eletivos de risco hemorrágico moderado a alto em  $>10-13$  dias (de forma a que o fármaco possa atuar).

O avatrombopag deverá ser administrado 10 a 13 dias antes do procedimento cirúrgico planeado, tendo os doentes sido avaliados 7 dias após o procedimento. Parece razoável considerar um horizonte temporal de 3 semanas para avaliação das consequências do medicamento.

De acordo com um estudo recente sobre a carga de doença associada à cirrose hepática, foram estimados em 2017 cerca de 21.075 casos de cirrose descompensada, correspondendo a uma taxa de 132,8 casos por 100.000 habitantes e 140.174 casos de cirrose compensada, correspondendo a uma taxa de 1016,1 casos por 100.000 habitantes. No total, estes dados correspondem a 161.249 casos de cirrose estimados em 2017.

Considerando que a trombocitopenia associada à patologia hepática crónica ocorre em cerca de 76% dos doentes com cirrose ou fibrose e pode ocorrer em vários graus, calcula-se uma prevalência de 122 549 casos de trombocitopenia associada à cirrose hepática em Portugal.

Estima-se ainda que a trombocitopenia grave (<50,000 plaquetas/ $\mu$ l) que requer transfusões plaquetárias ocorre em cerca de 1% dos doentes, correspondendo a uma prevalência de 1225 casos de trombocitopenia grave associada a cirrose hepática, eventualmente elegíveis para tratamento com avatrombopag, se candidatos a procedimentos eletivos.

De salientar que, uma vez que nem todos os doentes com trombocitopenia grave associada a cirrose hepática fazem concentrados plaquetários, o número de doentes a tratar deverá ainda ser reduzido em um terço.

### 3. Indicações e comparadores selecionados para a avaliação

Avaliou-se o benefício adicional de avatrombopag “no tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo”.

A Tabela 1 mostra as subpopulações e os comparadores selecionados pela Comissão para avaliação de avatrombopag.

**Tabela 1: Subpopulações e comparadores selecionados**

| População   | Intervenção  | Comparador   |
|---|--|--|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Doentes adultos com doença crónica do fígado e trombocitopenia grave que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Avatrombopag</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Transfusões de concentrado plaquetar</li> </ul> |

## 4. Medidas de avaliação de benefício e dano e classificação da sua importância

As medidas de avaliação de benefício e dano (medidas de resultado) definidos pela Comissão encontram-se na Tabela 3. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

**Tabela 3: Medida de resultados e classificação da sua importância**

| Medidas de Resultado                | Pontuação | Classificação da importância |
|-------------------------------------|-----------|------------------------------|
| <b>Medidas de Eficácia</b>          |           |                              |
| Mortalidade                         | 9         | Crítica                      |
| Complicações Cirúrgicas             | 8         | Crítica                      |
| Eficácia Hemostática                | 7         | Crítica                      |
| Contagem Plaquetar                  | 5         | Importante                   |
| <b>Medidas de Segurança</b>         |           |                              |
| Descontinuação por eventos adversos | 8         | Crítica                      |
| Eventos adversos graves             | 7         | Crítica                      |
| Eventos adversos                    | 6         | Importante                   |
| Frequência de eventos trombóticos   | 6         | Importante                   |

## 5. Descrição dos estudos avaliados

### Estudo ADAPT 1 e ADAPT 2<sup>2, 3</sup>

#### Desenho de estudo

Os métodos e população dos estudos ADAPT-1 e 2 são sobreponíveis, sendo descritos em conjunto.

Ensaio clínico de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de avatrombopag em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica que iriam ser submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo, no aumento da contagem plaquetar.

O ensaio ADAPT-1 foi realizado em 20 países entre fevereiro de 2014 e janeiro de 2017; o ensaio ADAPT-2 foi realizado em 16 países entre dezembro de 2013 e janeiro de 2017.

Os doentes foram divididos em 2 coortes paralelas, uma com baixa contagem plaquetar (contagem basal  $<40 \times 10^9/l$ ) e outra com alta contagem plaquetar (contagem basal 40 a  $<50 \times 10^9/l$ ).

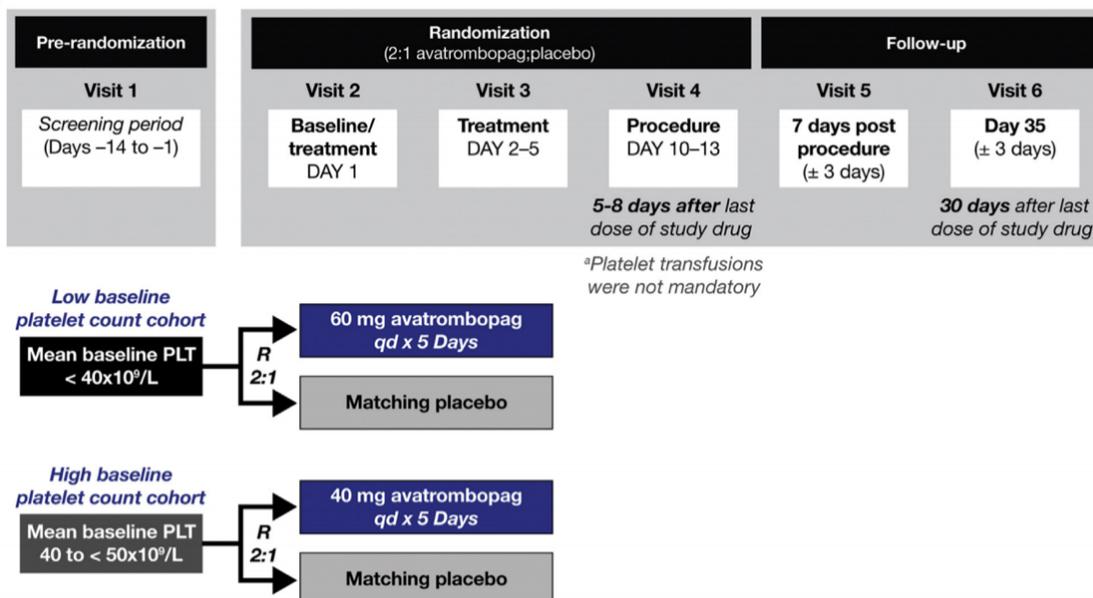


Figura 1 - Desenho dos estudos ADAPT-1 e 2 (fonte: referência 5).

### *Critérios de inclusão e exclusão*

Os participantes incluídos cumpriam os seguintes critérios:

- $\geq 18$  anos de idade no diagnóstico de DHC.
- Número de plaquetas na linha basal  $< 50 \times 10^9/l$ . O número de plaquetas foi medido durante a fase de triagem e na consulta inicial, com pelo menos um dia de intervalo.
- Cirurgia programada que, de outra forma, exigiria transfusão de plaquetas, de acordo com a opinião do pesquisador.
- Pontuação do Modelo para Doença Hepática Terminal (MELD)  $\leq 24$  na avaliação.

Foram excluídos doentes com as seguintes características:

- História de trombose arterial ou venosa (parcial ou completa).
- Distúrbios hematológicos.
- Doença cardiovascular relevante.
- Trombose (parcial ou completa) na veia porta principal, nas ramificações da veia porta ou em qualquer parte do sistema mesentérico esplénico.
- Fluxo sanguíneo da veia porta  $< 10$  cm por segundo.
- Carcinoma hepatocelular em estado avançado com a classificação C ou D da Clínica de Cancro do Fígado de Barcelona (BCLC), porque estes doentes apresentam maior risco de desenvolver eventos tromboembólicos.
- Transfusão de plaquetas ou receção de produtos sanguíneos contendo plaquetas no período de 7 dias após a fase de triagem (no entanto, são permitidos concentrados de eritrócitos).
- Utilização de heparina, varfarina, anti-inflamatórios não esteroides, aspirina, verapamilo e tratamento antiplaquetário com ticlopidina ou antagonistas da glicoproteína IIb/IIIa (por exemplo, tirofiban) no período de 7 dias após a triagem.
- Utilização prévia de avatrombopag.

Doptelet (Avatrombopag)

### *Aleatorização e ocultação*

Os indivíduos elegíveis foram inicialmente alocados a 1 de 2 coortes, coorte baixa contagem plaquetar (contagem basal  $<40 \times 10^9/l$ ) ou coorte alta contagem plaquetar (contagem basal 40 a  $<50 \times 10^9/l$ ).

Dentro de cada coorte, os doentes foram ainda estratificados de acordo com o risco hemorrágico (baixo, moderado, alto) e presença de carcinoma hepatocelular (sim/não).

Os doentes na coorte baixa contagem plaquetar foram aleatorizados num rácio de 2:1 para receber 60 mg de avatrombopag ou placebo 1 vez por dia nos dias 1-5. Os doentes na coorte alta contagem plaquetar foram aleatorizados num rácio de 2:1 para receber 40 mg de avatrombopag ou placebo 1 vez por dia nos dias 1-5.

A aleatorização decorreu por tecnologia de voz interativa e sistema de resposta Web através de blocos permutados. A alocação foi ocultada, sendo os dados de alocação apenas revelados quando relevantes para a segurança do doente; se tal acontecesse, o doente era posteriormente excluído do estudo.

Os investigadores e participantes estavam cegos quanto ao braço de tratamento.

### *Procedimentos*

A elegibilidade dos participantes foi avaliada durante a fase pré-aleatorização (dias -14 a -1).

Os procedimentos cirúrgicos foram agendados 5-8 dias após a última dose da medicação em estudo, mas podiam ser adiados se a contagem plaquetar pré-procedimento fosse superior a  $200 \times 10^9/l$ .

### *Medidas de resultado*

O outcome primário dos ensaios era a diferença entre grupos na proporção de doentes que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de resgate em caso de hemorragia após a aleatorização e até 7 dias após o procedimento invasivo agendado.

## Doptelet (Avatrombopag)

Os outcomes secundários consistiram na proporção de doentes que atingiram um número de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$  no dia do procedimento, e na alteração do número de plaquetas desde a linha basal no dia do procedimento.

Os outcomes secundários seriam analisados apenas se o endpoint primário atingisse a significância estatística em ambas as coortes.

Os outcomes exploratórios incluíram:

- Contagem de plaquetas e alterações desde a visita inicial em cada visita
- Percentagem de doentes que atingiram um número de plaquetas  $\geq 50 \times 10^9/l$ ,  $\geq 75 \times 10^9/l$  ou  $\geq 200 \times 10^9/l$  em cada visita
- Número de unidades plaquetárias usadas em cada transfusão
- Proporção de doentes com pontuações de hemorragia OMS  $\geq 2$  após a aleatorização e até 7 dias após o procedimento
- Gravidade dos eventos hemorrágicos avaliados pelas escalas de pontuação OMS e BARC.

## *Análise estatística*

Inicialmente foi calculado um tamanho amostral de 150 doentes para cada coorte, baseado numa resposta expectável do grupo placebo de 18%. A diferença entre tratamentos foi admitida como semelhante a um estudo de fase 2 com avatrombopag. Este tamanho amostral conferia um poder de  $>99\%$  para avaliar eficácia. No entanto, devido a uma incidência de eventos adversos de especial interesse abaixo do esperado, o tamanho amostral foi reduzido.

A amostra reduzida de 100 doentes por coorte (aproximadamente 67 doentes sob avatrombopag e 33 sob placebo) reteve um poder de  $>90\%$  para detetar uma diferença absoluta de 35% entre os grupos de tratamento, usando um teste exato de Fisher com um erro alfa de 0,05 (two-sided).

A análise principal foi realizada por intenção de tratar. A análise de segurança foi realizada em todos os doentes que receberam pelo menos 1 dose do medicamento em estudo e que apresentavam pelo menos 1 avaliação pós-dose.

Não foi planeada ou realizada nenhuma análise interina.

## Resultados

### Resultados ADAPT-1

#### Fluxo de doentes

Dos 370 doentes que aceitaram participar no estudo apenas 231 foram aleatorizados (Figura 2). Um total de 149 doentes foram aleatorizados para avatrombopag e 82 para placebo nas 2 coortes; 12/370 (3,2%) indivíduos foram excluídos por baixo fluxo na veia porta. Destes 231 doentes, 138 (59.7%) foram aleatorizados para a Coorte 1 (contagem de plaquetas basais:  $< 40 \times 10^9/l$ ) e 93 (40,3%) alocados à Coorte 2 (contagem de plaquetas basais: 40 a  $50 \times 10^9/l$ ). Dos 149 aleatorizados para receber avatrombopag, 98,7% (147/149) dos doentes foram tratados, com 95,2% (140/147) a completar o estudo. Dos 82 indivíduos aleatorizados para receber placebo, 97,6% (80/82) dos indivíduos foram tratados, com 97,5% (78/80) a completar o estudo.

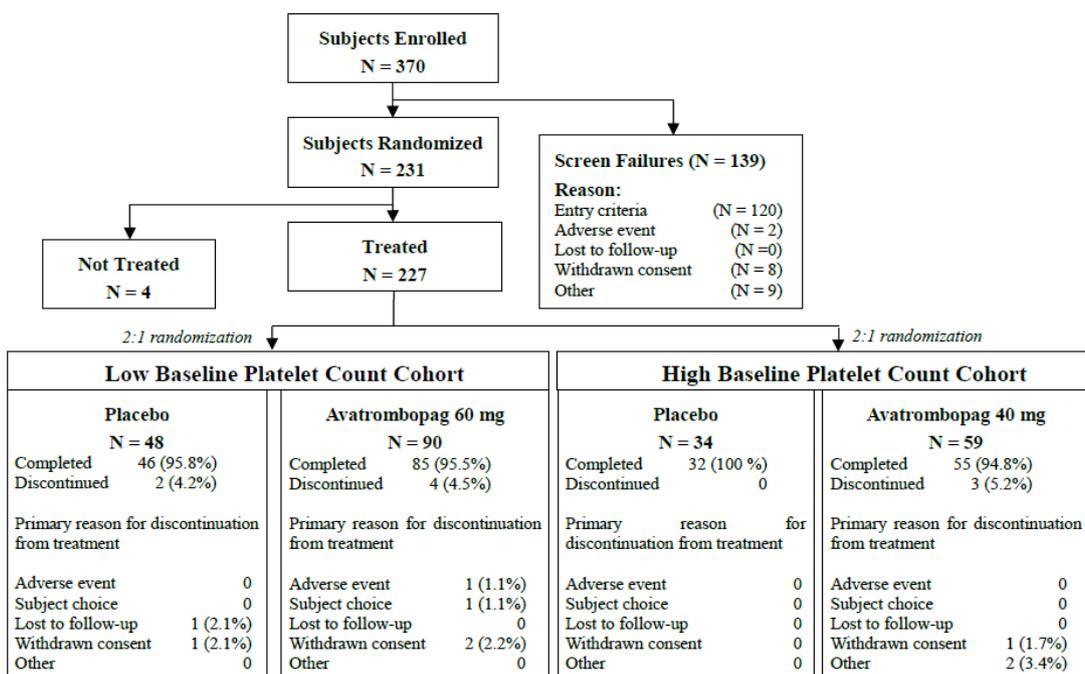


Figura 2 - Fluxograma do ensaio (fonte: referência 3).

## Características basais dos doentes

A idade média da população total incluída foi de aproximadamente 56,3 anos, sendo a maioria dos doentes homens (68.4%). As características demográficas eram semelhantes entre os indivíduos da Coorte 1 e da Coorte 2. A distribuição de idade, sexo, etnia, raça, peso, índice de massa corporal e região geográfica foi equilibrado entre os vários grupos de tratamento. Quanto à etiologia da doença hepática crónica, a maioria dos doentes tinha hepatite vírica crónica (143 [62,7%]), seguida por "Outra etiologia" (38 [16,7%]) e doença hepática alcoólica (33 [14,5%]). Dos indivíduos com hepatite vírica crónica, a maioria tinha hepatite C (96 [42,1%]).

Tabela 3 - Características basais (fonte: referência 3).

| Characteristic  | ADAPT-1                  |                             |                                |                             |
|---|--------------------------|-----------------------------|--------------------------------|-----------------------------|
|   | <40 × 10 <sup>9</sup> /L |                             | 40 to <50 × 10 <sup>9</sup> /L |                             |
|   | Placebo (n = 48)         | Avatrombopag 60 mg (n = 90) | Placebo (n = 34)               | Avatrombopag 40 mg (n = 59) |
| Mean age, y (±SD)   | 55.1 (±11.0)             | 55.6 (±9.1)                 | 57.8 (±11.1)                   | 57.5 (±10.1)                |
| Age > 65 years, %   | 14.6                     | 14.4                        | 29.4                           | 25.4                        |
| Median age, y (min, max)  | 55 (25, 76)              | 57 (29, 78)                 | 59 (30, 76)                    | 58 (19, 77)                 |
| Male, %   | 66.7                     | 72.2                        | 70.6                           | 62.7                        |
| Weight, kg, mean (±SD)  | 78 (±23)                 | 80 (±19)                    | 79 (±25)                       | 78 (±17)                    |
| Mean baseline platelet count (±SD)                                | 31 (±7)                  | 31 (±7)                     | 45 (±3)                        | 44 (±3)                     |
| Median baseline platelet count (min, max)                         | 32 (12, 45)              | 33 (10, 40)                 | 44 (41, 51)                    | 44 (40, 50)                 |
| Disease etiology, n (%)   |                          |                             |                                |                             |
| Alcoholic liver disease   | 7 (14.6)                 | 13 (14.6)                   | 2 (5.9)                        | 11 (19.3)                   |
| Chronic viral hepatitis   | 30 (62.5)                | 50 (56.2)                   | 27 (79.4)                      | 36 (63.2)                   |
| Nonalcoholic steatohepatitis                                      | 4 (8.3)                  | 6 (6.7)                     | 0                              | 4 (7.0)                     |
| Other   | 7 (14.6)                 | 20 (22.5)                   | 5 (14.7)                       | 6 (10.5)                    |
| Hepatocellular carcinoma, n (%)                                   | 11 (22.9)                | 21 (23.6)                   | 7 (20.6)                       | 17 (9.3)                    |
| MELD score, mean (±SD)  | 11 (±3)                  | 11 (±3)                     | 10 (±3)                        | 12 (±4)                     |
| MELD score, median (min, max)                                     | 11 (6, 20)               | 10 (6, 22)                  | 10 (7, 18)                     | 11 (6, 21)                  |
| Child-Turcotte-Pugh class, n (%)                                  |                          |                             |                                |                             |
| Class A   | 30 (62.5)                | 49 (55.1)                   | 20 (60.6)                      | 31 (53.4)                   |
| Class B   | 17 (35.4)                | 38 (42.7)                   | 12 (36.4)                      | 22 (37.9)                   |
| Class C   | 1 (2.1)                  | 2 (2.2)                     | 1 (3.0)                        | 5 (8.6)                     |
| Level of bleeding risk of scheduled procedure, n (%) <sup>a</sup> |                          |                             |                                |                             |
| Low   | 27 (67.5)                | 56 (66.7)                   | 21 (65.6)                      | 33 (58.9)                   |
| Moderate  | 8 (20.0)                 | 10 (11.9)                   | 3 (9.4)                        | 11 (19.6)                   |
| High  | 5 (12.5)                 | 18 (21.4)                   | 8 (25.0)                       | 12 (21.4)                   |

A maioria dos doentes em todos os grupos de tratamento tinha procedimentos programados de baixo risco hemorrágico (64,6% [137/231] doentes). Um total combinado de 15,1% [32/231] tinha procedimentos programados de risco hemorrágico moderado e 20,3% [43/231] dos doentes tinham procedimentos programados de alto risco hemorrágico. As percentagens de indivíduos com procedimentos de baixo risco nos grupos de tratamento com avatrombopag e placebo foram semelhantes em ambas as Coorte. Na Coorte 1, uma percentagem menor de indivíduos no grupo de

## Doptelet (Avatrombopag)

tratamento com avatrombopag teve procedimentos programados de risco moderado em comparação com o grupo de tratamento com placebo (11,9 *versus* 20,0%). O oposto verificou-se na Coorte 2, onde o grupo de tratamento com avatrombopag teve uma percentagem maior de procedimentos de risco moderado em comparação com o grupo de tratamento com placebo (19,6% *versus* 9,4). A percentagem de doentes com procedimentos de risco hemorrágico elevado no grupo de tratamento com avatrombopag foi maior do que em indivíduos tratados com placebo na Coorte 1 (21,4% [18/90] indivíduos *versus* 12,5% [5/48]). Na Coorte 2, os grupos de tratamento com avatrombopag e placebo tiveram percentagens semelhantes (21,4% *versus* 25,0%).

## Eficácia

O *endpoint* primário de eficácia neste estudo de Fase 3 foi a proporção de doentes respondedores definidos como indivíduos que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de resgate para hemorragia após a aleatorização e até 7 dias após o procedimento programado.

As análises de eficácia primária demonstraram uma maior proporção, clínica e estatisticamente significativa, de respondedores nos grupos de tratamento com avatrombopag em comparação com os grupos de tratamento com placebo, em ambas as coortes.

Na Coorte 1, a proporção de respondedores foi de 65,6% (59/90) no grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com 22,9% (11/48) em indivíduos tratados com placebo. Na coorte 2, a proporção de respondedores também foi maior no grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag, 88,1% (52/59), em comparação com o grupo de tratamento com placebo, 38,2 % (13/34).

Na Coorte 1 (60 mg de avatrombopag, n = 56; placebo, n = 27), a proporção de respondedores com procedimentos de baixo risco hemorrágico foi maior no grupo de tratamento com avatrombopag (83,9%) em comparação ao grupo de tratamento com placebo (33,3%).

A análise realizada inicialmente classificou como não respondedores indivíduos que não receberam transfusões de plaquetas nem tiveram necessidade de terapêutica de resgate mesmo no dia do procedimento, mas que não alcançaram as 50 mil plaquetas. Contudo, de acordo com o *outcome* primário pré-planeado, deveriam ser contabilizados como respondedores, uma vez que não receberam

## Doptelet (Avatrombopag)

transfusões de plaquetas nem tiveram necessidade de terapêutica de resgate (independentemente da contagem plaquetária).

Quando se refez a análise com a classificação de não-respondedores adequada ao *outcome* primário pré-planeado, a taxa de resposta em indivíduos tratados com avatrombopag submetidos a um procedimento de baixo risco hemorrágico foi de 82,1% (46/56) em comparação com 0% (0/27) no grupo de tratamento com placebo. Para indivíduos com procedimentos de baixo risco hemorrágico na Coorte 2 ((40 mg de avatrombopag, n = 33; placebo, n = 21), a proporção de respondedores foi novamente maior no grupo de tratamento com avatrombopag (97,0%) em comparação com o grupo de tratamento com placebo (38,1%). Quando os doentes foram contabilizados de forma mais adequada, a taxa de resposta em indivíduos tratados com avatrombopag submetidos a um procedimento de baixo risco foi de 90,9% (30/33) em comparação com 9,5% (2/21) no grupo de tratamento com placebo.

Os doentes que foram submetidos a procedimentos de risco moderado, a proporção de respondedores também foi maior nos grupos de tratamento com avatrombopag para ambas as coortes (Coorte 1 50,0% [5/10] *versus* placebo 25,0% [2 / 8]; Coorte 2 81,8% [9/11] *versus* placebo 66,7% [2/3]), em paralelo com os resultados da análise de desfecho de eficácia primária.

Semelhante ao que se verificou no subgrupo de baixo risco, a diferença de tratamento no subgrupo de risco moderado subestimou o efeito do tratamento de avatrombopag devido à inclusão de indivíduos como não respondedores que não tinham aumento da contagem de plaquetas para mais de  $50 \times 10^9/l$  no dia do procedimento.

De igual modo, a proporção de respondedores também foi maior no subgrupo de indivíduos que tiveram procedimentos de elevado risco hemorrágico e receberam avatrombopag em comparação com o placebo para ambas as coortes (Coorte 1: 38,9% [7/18] *versus* placebo 0% [0/5]; Coorte 2 91,7% [11/12] *versus* placebo 37,5%).

O primeiro *outcome* secundário foi a proporção de doentes que alcançaram contagens de plaquetas iguais ou superiores ao alvo  $50 \times 10^9/l$  no dia do procedimento (dia 10 ao Dia 13). Em ambas as coortes, a proporção de respondedores que alcançaram a contagem de plaquetas alvo foi estatisticamente superior no grupo de tratamento com avatrombopag em comparação com o respetivo grupo de tratamento com placebo.

## Doptelet (Avatrombopag)

Na coorte 1, 68,9% (62/90) dos indivíduos tratados com avatrombopag e apenas 4,2% (2/48) dos indivíduos tratados com placebo responderam. A diferença de tratamento foi de 64,7% (IC de 95% [53,6, 75,8]), significativa com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco hemorrágico).

Da mesma forma, na Coorte 2, 88,1% (52/59) dos indivíduos tratados com avatrombopag e apenas 20,6% (7/34) dos indivíduos tratados com placebo foram respondedores. A diferença de tratamento foi de 67,5% (IC de 95% [51,6, 83,4]), significativa com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco hemorrágico).

O segundo *outcome* secundário foi a mudança nas contagens de plaquetas basais vs. dia do procedimento (dia 10 ao dia 13). Em ambas as coortes, a alteração média na contagem de plaquetas mostrou ser maior no grupo de tratamento com avatrombopag do que no respetivo grupo de tratamento com placebo, alteração estatisticamente significativa.

A alteração média na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento na coorte 1 foi de  $32,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com avatrombopag em comparação com apenas  $0,8 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (60 mg de avatrombopag menos placebo) em favor de avatrombopag foi  $27,5 \times 10^9/l$  (95% CI [22,5, 32,5]), e foi clínica e estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

Na Coorte 2, a variação média da contagem basal para a contagem do dia do procedimento foi de  $37,1 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com avatrombopag em comparação com apenas  $1,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi  $33,0 \times 10^9/l$  (95% CI [25,5, 41,5]) e foi estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

As contagens médias de plaquetas basais na Coorte 1 foram semelhantes,  $31,1 \times 10^9/l$  no grupo de tratamento com avatrombopag e  $30,7 \times 10^9/l$  no grupo de tratamento com placebo, e também foram semelhantes na Coorte 2,  $44,3 \times 10^9/l$  e  $44,9 \times 10^9/l$ , respetivamente.

Uma proporção menor de doentes em ambos os grupos de tratamento com avatrombopag precisou de transfusões comparativamente com os grupos de tratamento com placebo: Coorte 1: avatrombopag 28,9% versus placebo 66,7%; Coorte 2 avatrombopag 6,8% versus placebo 55,9%. O número médio de

## Doptelet (Avatrombopag)

unidades de plaquetas usadas nos grupos de tratamento com avatrombopag e placebo foi semelhante na Coorte 1 (avatrombopag 3,2 unidades *versus* placebo de 4,3 unidades) e na Coorte 2 (avatrombopag 6,2 unidades *versus* placebo 5,6 unidades).

## Segurança

No geral, a percentagem de doentes com eventos hemorrágicos ao longo do estudo foi relativamente baixa e semelhante em ambos os grupos de tratamento combinado (avatrombopag - 9,4% [14/149]; placebo - 11,0% [9/82]), e uma percentagem ainda menor de indivíduos teve um evento hemorrágico e transfusão de plaquetas (avatrombopag - 4,7% [7/149]; placebo - 8,5% [7/82] indivíduos). Na coorte 1, a percentagem de doentes que tiveram qualquer tipo de evento hemorrágico foi semelhante entre o grupo de tratamento com avatrombopag e o grupo de tratamento com placebo. Na Coorte 2, uma percentagem menor de indivíduos no grupo de tratamento com avatrombopag teve qualquer tipo de evento hemorrágico quando comparado ao grupo de tratamento com placebo (3,4% [2/59] *versus* 8,8% [3 / 34], respetivamente).

No geral, a taxa de incidência para eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) foi semelhante entre os grupos de tratamento com avatrombopag combinado (57,1% [84/147]) e placebo (61,3% [49/80] indivíduos). Os TEAEs também foram comparáveis entre os grupos de tratamento de 60 mg de avatrombopag (59,6% [53/89] indivíduos) e 40 mg de avatrombopag (53,4% [31/58] indivíduos).

A taxa de incidência para TEAEs relacionados ao tratamento foi semelhante entre os grupos de tratamento combinado de avatrombopag (10,9% [16/147] indivíduos) e placebo (11,3% [9/80] indivíduos), e em ambas as coortes.

A taxa de incidência de TEAEs relacionados ao tratamento foi maior no grupo de tratamento com avatrombopag de 60 mg em comparação com o grupo de tratamento com avatrombopag de 40 mg (13,5% [12/89] indivíduos *versus* 6,9% [4/58] indivíduos, respetivamente). A maioria dos eventos adversos em ambos os grupos de tratamento em ambas as coortes foram de gravidade leve a moderada.

No geral, uma percentagem semelhante de indivíduos em ambos os grupos de tratamento combinado com avatrombopag e placebo tiveram TEAEs com um CTCAE Grau 3 ou superior (11,6% [17/147]

## Doptelet (Avatrombopag)

indivíduos *versus* 10,0% [8/80] indivíduos, respetivamente). A incidência de TEAEs de Grau 3 ou superior foi menor no grupo de tratamento com avatrombopag de coorte 1 em comparação com o grupo de tratamento com placebo (60 mg de avatrombopag - 7,9% [7/89]; placebo - 16,7% [8/48]), e foi maior no grupo de tratamento com avatrombopag da Coorte 2 em comparação com o grupo de tratamento com placebo (40 mg de avatrombopag - 17,2% [10/58]; placebo - 0% [0/32]). TEAEs de grau 3 ou acima foram mais baixos com os 60 mg de avatrombopag (7,9% [7/89] indivíduos) em comparação com os 40 mg de avatrombopag (17,2% [10/58]).

A incidência geral de eventos adversos severos (EAS) foi baixa e comparável nos grupos de tratamento com avatrombopag combinado (12,2% [18/147]) e placebo (15,0% [12/80] indivíduos), e também entre os grupos de tratamento com avatrombopag de 60 mg e 40 mg (11,2% [10/89] e 13,8% [8/58], respetivamente) sem efeito de dose identificado. A incidência de EAS foi inconsistente entre os grupos de tratamento nas 2 coortes. Na Coorte 1, os EAS foram mais baixos no avatrombopag em comparação com o grupo de tratamento com placebo (60 mg de avatrombopag - 11,2% [10/89] indivíduos; placebo - 22,9% [11/48] indivíduos). Enquanto que na Coorte 2, a taxa de incidência de EAs foi mais alta com o avatrombopag em comparação com o grupo de tratamento com placebo (40 mg de avatrombopag - 13,8% [8/58] indivíduos; placebo - 3,1% [1/32] indivíduos).

Dois (3,4%) indivíduos na coorte 2 apresentaram EAS que resultaram em morte, nenhum dos quais foi avaliado como relacionado ao avatrombopag. Dois (2,2%) indivíduos tiveram TEAEs que levaram ao ajuste da dose do medicamento do estudo, que resultou na retirada do medicamento do estudo em ambos os grupos de tratamento com avatrombopag de 60 mg.

Os efeitos adversos mais frequentes (> 3%) foram semelhantes entre os grupos de tratamento avatrombopag e placebo, e incluíram pirexia (10% vs. 9%, respetivamente), dor abdominal (7% vs. 6%, respetivamente), náusea (7% vs. 7%, respetivamente), cefaleia (6% vs. 6%, respetivamente), dor abdominal superior (3% vs. 5%, respetivamente).

## Resultados ADAPT-2

### Fluxo de doentes

Os doentes foram incluídos em 1 de 2 coortes de acordo com o número basal de plaquetas de: a coorte 1 de doentes com contagem basal de plaquetas  $<40 \times 10^9/l$  ou a coorte 2 com contagem basal de plaquetas  $\geq 40$  e  $<50 \times 10^9/l$ . Os doentes da Coorte 1 foram aleatorizados para receber uma dose oral diária de 60 mg de avatrombopag ou placebo correspondente, enquanto os participantes da Coorte 2 foram aleatorizados para receber 5 dias de 40 mg de avatrombopag ou placebo por via oral uma vez ao dia.

Um total de 346 doentes assinaram consentimento informado para este estudo; 204 foram aleatorizados para o estudo. Destes doentes, 113 (55,4%) foram aleatorizados para a coorte 1 e 91 (44,6%) indivíduos para a coorte 2. Um total de 128 indivíduos foram aleatorizados para receber avatrombopag nas 2 coortes (70 indivíduos na coorte 1 e 58 indivíduos na coorte 2), e 76 indivíduos foram aleatorizados para receber placebo (43 indivíduos na Coorte 1 e 33 indivíduos na Coorte 2).

Dos 128 doentes aleatorizados para receber avatrombopag, todos (100%) foram tratados, com 123 (96,1%) participantes completando o estudo. Dos 76 indivíduos aleatorizados para receber placebo, todos (100%) foram tratados, com 68 (89,5%) participantes completaram o estudo. No total, a taxa de interrupção foi maior em indivíduos que receberam placebo (10,5% [8/76] indivíduos) em comparação com aqueles que receberam avatrombopag (3,9% [5/128] indivíduos). Os motivos mais comuns para a descontinuação do estudo foram perda de acompanhamento, retirada do consentimento e opção do doente.

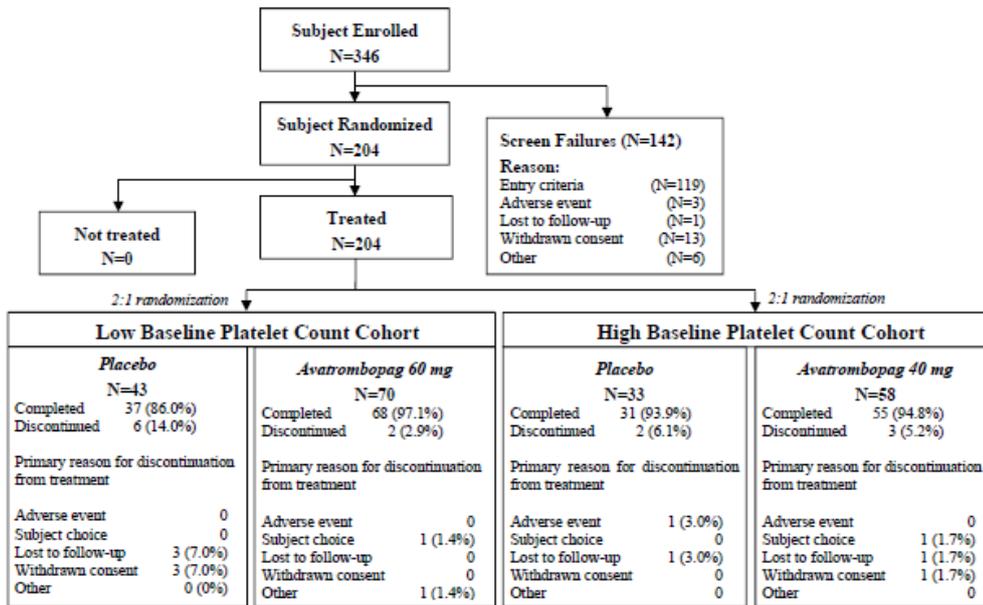


Figura 3 - Fluxograma do ensaio (fonte: referência 3).

### Características basais dos doentes

As características demográficas e basais foram bem equilibradas entre os grupos de tratamento. A média geral (DP) de idade em todos os grupos de tratamento foi de 58,2 (12,24) anos com uma proporção maior de homens (127 [62,3%] indivíduos) em comparação com as mulheres (77 [37,7%] indivíduos). A maioria dos indivíduos eram caucasianos (131 [64,5%] indivíduos), seguidos por asiáticos (50 [24,6%] indivíduos). As características demográficas foram semelhantes entre os indivíduos da Coorte 1 e da Coorte 2. Para a coorte 1, a contagem média de plaquetas basais para o tratamento com avatrombopag e placebo foram semelhantes,  $32,7 \times 10^9/l$  e  $32,5 \times 10^9/l$ , respetivamente. Para a Coorte 2, a contagens média de basais para os grupos de tratamento com avatrombopag e placebo também foram semelhantes  $44,3 \times 10^9/L$  e  $44,5 \times 10^9/l$ , respetivamente.

A distribuição de idade, sexo, etnia, raça, peso, índice de massa corporal e região geográfica foi geralmente equilibrada entre os vários grupos de tratamento.

## Eficácia

O endpoint primário de eficácia neste estudo de Fase 3 foi a proporção de respondedores, definidos como indivíduos que não necessitaram de uma transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de resgate para hemorragia, após a aleatorização e até 7 dias, após um procedimento programado.

As análises de eficácia primária demonstraram uma maior proporção, clínica e estatisticamente significativa, de respondedores nos grupos de tratamento com avatrombopag em comparação com os respectivos grupos de tratamento com placebo em ambas as coortes. Na coorte 1, a proporção de respondedores foi de 68,6% (48/70) no grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com 34,9% (15/43) em indivíduos tratados com placebo. A diferença de tratamento na proporção de respondedores (60 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 33,7% (IC de 95% [15,8, 51,6]), e foi clínica e estatisticamente significativa com  $P < 0,0006$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco de hemorragia).

Na coorte 2, a proporção de respondedores também foi maior no grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag, 87,9% (51/58), em comparação com o grupo de tratamento com placebo, 33,3% (11/33). A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 54,6% (IC de 95% [36,5, 72,7]), e foi novamente clínica e estatisticamente significativa favorecendo o avatrombopag com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran Mantel-Haenszel (ajustado para risco de hemorragia).

Na Coorte 1, a proporção de indivíduos que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de resgate para hemorragia foi de 70,6% (48/70) no tratamento com avatrombopag de 60 mg em comparação com 37,5% (15/43) em indivíduos tratados com placebo. A diferença de tratamento na proporção de respondedores (60 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 33,1% (IC de 95% [14,6, 51,6]) e foi clínica e estatisticamente significativa com  $P = 0,0011$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel Haenszel (ajustado para risco de hemorragia).

Na Coorte 2, a proporção de respondedores também foi maior no grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag, 89,5% (51/58), em comparação com o grupo de tratamento com placebo, 34,4% (11/33). A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 55,1% (IC de 95% [36,8, 73,4]), e foi novamente clinicamente e estatisticamente significativo favorecendo o avatrombopag com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel Haenszel (ajustado para risco de hemorragia).

## Doptelet (Avatrombopag)

Na Coorte 1, a proporção de respondedores em procedimentos de baixo risco hemorrágico (60 mg avatrombopag, n = 40; placebo, n = 21), foi maior no grupo de tratamento com avatrombopag (70,0% [28/40]) em comparação com o grupo de indivíduos tratados com placebo (61,9% [13/21]), embora a proporção de respondentes no grupo de tratamento com placebo seja alta.

Para indivíduos com procedimentos de risco hemorrágico baixo, na Coorte 2 (40 mg de avatrombopag, n = 33; placebo, n = 17), a proporção de respondedores (indivíduos que não necessitaram de transfusão de plaquetas ou qualquer procedimento de resgate para hemorragia) foi novamente maior no grupo de tratamento com avatrombopag (87,9% [29/33]) em comparação com o grupo de tratamento com placebo (29,4% [5/17]).

Para doentes submetidos a procedimentos de risco hemorrágico moderado, a proporção de respondedores também foi maior nos grupos de tratamento com avatrombopag para ambas as coortes (Coorte 1: 60 mg avatrombopag 72,7% [8/11] *versus* placebo 11,1% [1 / 9]; Coorte de 2: 40 mg avatrombopag 100,0% [9/9] *versus* placebo 44,4% [4/9]).

Da mesma forma, a proporção de respondedores também foi maior no subgrupo de indivíduos que tiveram procedimentos elevado risco hemorrágico e receberam avatrombopag em comparação com placebo para ambas as coortes (Coorte 1: 60 mg avatrombopag 75,0% [12/16] *versus* placebo 10,0% [1/10]; Coorte 2: 40 mg avatrombopag 86,7% [13/15] *versus* placebo 33,3% [2/6]).

O primeiro outcome secundário foi a proporção de doentes que alcançaram contagens de plaquetas iguais ou maiores do que o alvo  $50 \times 10^9/l$  no dia do procedimento (Dia 10 ao Dia 13). Em ambas as coortes, a proporção de respondedores que atingiram a contagem de plaquetas alvo foi maior no grupo de tratamento com avatrombopag do que no respetivo grupo de tratamento com placebo na coorte 1, 67,1 % (47/70) dos doentes tratados com avatrombopag de 60 mg em comparação com apenas 7,0% (3/43) dos doentes tratados com placebo. A diferença de tratamento 60 mg avatrombopag menos placebo foi 60,2% (IC 95% [46,8, 73,5]), e foi altamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco de sangramento).

Da mesma forma, na Coorte 2, 93,1% (54/58) dos doentes tratados com avatrombopag de 40 mg em comparação com apenas 39,4% (13/33) dos doentes tratados com placebo foram respondedores. A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 53,7% (IC de 95% [35,8, 71,6]),

## Doptelet (Avatrombopag)

e foi novamente altamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco de sangramento).

O segundo outcome secundário foi a variação na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento (dia 10 ao dia 13). Em ambas as coortes, a alteração média na contagem de plaquetas mostrou ser maior (estatisticamente significativa) nos grupos de tratamento com avatrombopag do que nos respetivos grupos de tratamento com placebo.

A alteração média na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento na coorte 1 foi  $31,3 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com apenas  $3,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (60 mg de avatrombopag menos placebo) em favor de avatrombopag foi de  $25,4 \times 10^9/l$  (95% CI 19,5, 32,0]), e foi clinicamente significativa  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

Na Coorte 2, a mudança média foi de  $44,9 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag em comparação com apenas  $5,9 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi  $36,3 \times 10^9/l$  (IC 95% [25,5, 45,5]) e foi estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

As contagens médias basais de plaquetas na Coorte 1 foram semelhantes,  $32,7 \times 10^9/l$  no grupo de tratamento com avatrombopag e  $32,5 \times 10^9/l$  no grupo de tratamento com placebo, e também semelhantes na Coorte 2,  $44,3 \times 10^9/l$  e  $44,5 \times 10^9/l$ , respetivamente. Para ambas as coortes, a contagem de plaquetas mostrou um aumento em indivíduos tratados com avatrombopag, com a contagem média de plaquetas em ambos os grupos de tratamento de avatrombopag com pico no Dia 10 ao Dia 13 e retornando aos valores basais no dia 35. O aumento na contagem de plaquetas com avatrombopag foi observado a partir do Dia 4 de tratamento, embora, nesse momento, a diferença entre os grupos de tratamento com avatrombopag e placebo não fosse estatisticamente significativa para qualquer coorte.

O pico da contagem média de plaquetas no Dia 10-13 para indivíduos tratados com avatrombopag foi  $64,7 \times 10^9/l$  na Coorte 1 e  $90,6 \times 10^9/l$  na Coorte 2, em ambos, aproximadamente o dobro da respetiva contagem basal de plaquetas. A diferença na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento entre os grupos de tratamento com avatrombopag e placebo foi clinicamente importante e estatisticamente significativa (Coorte 1,  $P < 0,0001$ ; Coorte 2,  $P < 0,0001$ ). As contagens médias de

## Doptelet (Avatrombopag)

plaquetas para indivíduos tratados com placebo no dia do procedimento nas 2 coortes foram  $35,9 \times 10^9/l$  e  $50,4 \times 10^9/l$ , respetivamente; apenas 1,1 vezes da contagem basal.

A contagem de plaquetas alvo  $\geq 50 \times 10^9/l$  foi alcançada pela maioria dos indivíduos nos grupos de tratamento com avatrombopag de ambas as coortes.

Uma proporção menor de indivíduos em ambos os grupos de tratamento com avatrombopag precisou de transfusões comparativamente aos grupos de tratamento com placebo correspondentes: Coorte 1: avatrombopag 27,1%, placebo 58,1%; Coorte 2: avatrombopag 8,6%, placebo 63,6%. O número médio de unidades de plaquetas usadas por transfusão foi semelhante entre os grupos de tratamento com avatrombopag e placebo na Coorte 1 (7,1 unidades para ambos os grupos). Na Coorte 2, o número médio de unidades de plaquetas por transfusão foi menor no grupo de tratamento com avatrombopag (2,0 unidades) em comparação com o grupo de tratamento com placebo (5,0 unidades)

## Segurança

No geral, a percentagem de indivíduos com eventos hemorrágicos ao longo do estudo foi relativamente baixa em ambos os grupos de tratamento combinado (avatrombopag - 12,5%; placebo - 14,5%), e uma percentagem ainda menor de indivíduos teve um evento hemorrágico e necessidade de transfusão de plaquetas (avatrombopag - 5,5%; placebo - 9,2%).

Na Coorte 1, a percentagem de indivíduos que tiveram eventos hemorrágicos foi semelhante entre o grupo de tratamento com avatrombopag e o grupo de tratamento com placebo (12,9% e 11,6%, respetivamente). Na Coorte 2, uma percentagem menor de indivíduos no grupo de tratamento com avatrombopag teve eventos hemorrágicos (independentemente da pontuação da OMS ou BARC) quando comparada ao grupo de tratamento com placebo (12,1% *versus* 18,2%, respetivamente).

Nenhum indivíduo em qualquer grupo de tratamento teve eventos hemorrágicos Grau 3 ou 4 pontuação OMS, ou pontuação BARC Tipo 3 ou 4.

Os TEAEs foram comparáveis entre os grupos de tratamento de 60 mg de avatrombopag (51,4% [36/70] indivíduos) e 40 mg de avatrombopag (49,1% [28/57] indivíduos). Os TEAEs relacionados ao tratamento foram comparáveis nos grupos de tratamento da Coorte.

Doptelet (Avatrombopag)

A maioria dos EAs em ambos os grupos de tratamento, em ambas as coortes foram de gravidade leve a moderada. Houve um total de 6 eventos adversos graves relatados em 4 doentes ao longo do estudo em todos os grupos de tratamento. A incidência foi semelhante nos grupos de tratamento combinado com avatrombopag (1,6% [2/127] indivíduos) e placebo (2,6% [2/76] indivíduos) em ambas as coortes; todos eles foram considerados não relacionados ao medicamento do estudo. 3 pacientes desenvolveram eventos tromboembólicos na coorte 1: 1 doente tratado com avatrombopag (trombose parcial da veia porta) e 2 doentes tratados com placebo (enfarte agudo do miocárdio, coagulação intravascular disseminada e embolia pulmonar). O evento adverso trombose parcial da veia porta no grupo avatrombopag (40 mg) foi identificado no dia 18 (13 dias após a última dose) e avaliado como não sério e possivelmente relacionado.

Ocorreram 2 mortes de doentes durante o estudo, ambas avaliadas como não relacionadas ao medicamento em estudo.

Tabela 4 - Resultados de segurança (fonte: referência 3).

| AE   | ADAPT-1                      |   |                                |   | ADAPT-2                      |   |                                |   |
|--|------------------------------|---|--------------------------------|---|------------------------------|---|--------------------------------|---|
|  | <40 × 10 <sup>9</sup> /L     |   | 40 to <50 × 10 <sup>9</sup> /L |   | <40 × 10 <sup>9</sup> /L     |   | 40 to <50 × 10 <sup>9</sup> /L |   |
|  | Placebo<br>(N = 48)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg (N = 89)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 32)<br>n (%)   | Avatrombopag<br>40 mg (N = 58)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 43)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg (N = 70)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 33)<br>n (%)   | Avatrombopag<br>40 mg (N = 57)<br>n (%) |
| TEAEs  | 31 (64.6)                    | 53 (59.6)                               | 18 (56.3)                      | 31 (53.4)                               | 22 (51.2)                    | 36 (51.4)                               | 15 (45.5)                      | 28 (49.1)                               |
| Treatment-related TEAEs <sup>a</sup>               | 7 (14.6)                     | 12 (13.5)                               | 2 (6.3)                        | 4 (6.9)                                 | 9 (20.9)                     | 6 (8.6)                                 | 2 (6.1)                        | 4 (7.0)                                 |
| TEAEs with CTCAE Grade 3, 4, 5                     | 8 (16.7)                     | 7 (7.9)                                 | 0                              | 10 (17.2)                               | 4 (9.3)                      | 6 (8.6)                                 | 4 (12.1)                       | 7 (12.3)                                |
| Serious TEAEs                                      | 11 (22.9)                    | 10 (11.2)                               | 1 (3.1)                        | 8 (13.8)                                | 1 (2.3)                      | 1 (1.4)                                 | 1 (3.0)                        | 1 (1.8)                                 |
| Deaths <sup>b</sup>                                | 0                            | 0                                       | 0                              | 2 (3.4)                                 | 0                            | 0                                       | 1 (3.0)                        | 0                                       |
| Other SAEs <sup>c</sup>                            | 11 (22.9)                    | 10 (11.2)                               | 1 (3.1)                        | 6 (10.3)                                | 1 (2.3)                      | 1 (1.4)                                 | 0                              | 1 (1.8)                                 |
| Life threatening                                   | 0                            | 1 (1.1)                                 | 0                              | 0                                       | 0                            | 0                                       | 0                              | 0                                       |
| Requires hospitalization                           | 9 (18.8)                     | 10 (11.2)                               | 1 (3.1)                        | 6 (10.3)                                | 1 (2.3)                      | 1 (1.4)                                 | 0                              | 0                                       |
| Persistent or significant disability or incapacity | 0                            | 0                                       | 0                              | 0                                       | 0                            | 0                                       | 0                              | 0                                       |
| Important medical events                           | 3 (6.3)                      | 0                                       | 0                              | 0                                       | 0                            | 0                                       | 0                              | 0                                       |
| TEAEs leading to study drug withdrawal             | 0                            | 2 (2.2)                                 | 0                              | 0                                       | 0                            | 0                                       | 0                              | 0                                       |

NOTE. A TEAE is defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug. For each row category, a patient with 2 or more AEs in that category is counted only once.

AE, adverse event; CTCAE, common terminology criteria for adverse events; SAE, serious adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

<sup>a</sup>Includes TEAEs considered by the investigator to be related to study drug or TEAEs with missing causality.

<sup>b</sup>Includes all patients with SAE resulting in death.

<sup>c</sup>Includes all patients with nonfatal SAEs only. If a patient had both fatal and nonfatal SAEs, the patient is counted in the previous row and not in this row.

| AE preferred term      | ADAPT-1                      |   |                              |   | ADAPT-2                      |   |                              |   |
|------------------------|------------------------------|---|------------------------------|---|------------------------------|---|------------------------------|---|
|                        | <40 × 10 <sup>9</sup> /L     |   | 40–50 × 10 <sup>9</sup> /L   |   | <40 × 10 <sup>9</sup> /L     |   | 40–50 × 10 <sup>9</sup> /L   |   |
|                        | Placebo<br>(N = 48)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg (N = 89)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 32)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg (N = 58)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 43)<br>n (%) | Avatrombopag<br>60 mg (N = 70)<br>n (%) | Placebo<br>(N = 33)<br>n (%) | Avatrombopag<br>40 mg (N = 57)<br>n (%) |
| Patients with any TEAE | 31 (64.6)                    | 53 (59.6)                               | 18 (56.3)                    | 31 (53.4)                               | 22 (51.2)                    | 36 (51.4)                               | 15 (45.5)                    | 28 (49.1)                               |
| Abdominal pain         | 3 (6.3)                      | 8 (9.0)                                 | 3 (9.4)                      | 6 (10.3)                                | 3 (7.0)                      | 2 (2.9)                                 | 1 (3.0)                      | 2 (3.5)                                 |
| Abdominal pain, upper  | —                            | —                                       | —                            | —                                       | 5 (11.6)                     | 2 (2.9)                                 | 3 (9.1)                      | 1 (1.8)                                 |
| Diarrhea               | 1 (2.1)                      | 4 (4.5)                                 | 2 (6.3)                      | 1 (1.7)                                 | 3 (7.0)                      | 3 (4.3)                                 | 0                            | 2 (3.5)                                 |
| Dyspepsia              | 2 (4.2)                      | 0                                       | 2 (6.3)                      | 0                                       | —                            | —                                       | —                            | —                                       |
| Nausea                 | 2 (4.2)                      | 4 (4.5)                                 | 2 (6.3)                      | 5 (8.6)                                 | 5 (11.6)                     | 6 (8.6)                                 | 6 (8.6)                      | 3 (5.3)                                 |
| Fatigue                | 1 (2.1)                      | 6 (6.7)                                 | 1 (3.1)                      | 1 (1.7)                                 | 3 (7.0)                      | 1 (1.4)                                 | 0                            | 2 (3.5)                                 |
| Edema peripheral       | 2 (4.2)                      | 3 (3.4)                                 | 1 (3.1)                      | 3 (5.2)                                 | 2 (6.1)                      | 0                                       | 3 (9.1)                      | 0                                       |
| Pyrexia                | 6 (12.5)                     | 7 (7.9)                                 | 2 (6.3)                      | 5 (8.6)                                 | 2 (4.7)                      | 11 (15.7)                               | 4 (12.1)                     | 4 (7.0)                                 |
| Gastroenteritis        | 0                            | 0                                       | 2 (6.3)                      | 0                                       | —                            | —                                       | —                            | —                                       |
| Procedural pain        | 0                            | 7 (7.9)                                 | 0                            | 0                                       | —                            | —                                       | —                            | —                                       |
| Transfusion reactions  | 3 (6.3)                      | 0                                       | 0                            | 0                                       | 1 (2.3)                      | 0                                       | 2 (6.1)                      | 0                                       |
| Dizziness              | —                            | —                                       | —                            | —                                       | 3 (7.0)                      | 3 (4.3)                                 | 1 (3.0)                      | 0                                       |
| Headache               | 3 (6.3)                      | 5 (5.6)                                 | 2 (6.3)                      | 6 (10.3)                                | 4 (9.3)                      | 2 (2.9)                                 | 1 (3.0)                      | 2 (3.5)                                 |
| Hematuria              | —                            | —                                       | —                            | —                                       | 0                            | 0                                       | 2 (6.1)                      | 0                                       |

NOTE. A TEAE is defined as an AE that started on or after the date of first dose of study drug, up to 30 days after the last dose of study drug. For each row category, a patient with 2 or more AEs in that category is counted only once. Table 4 shows TEAEs occurring in >5% of patients in treatment group. AE, adverse event; TEAE, treatment-emergent adverse event.

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

### ***Mortalidade (crítico, 9)***

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

### ***Complicações Cirúrgicas (crítico, 8)***

Não existem dados disponíveis para avaliar este outcome.

### ***Eficácia Hemostática (crítico, 7)***

No estudo ADAPT 1, na Coorte 1, a proporção de respondedores foi de 65,6% (59/90) no grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com 22,9% (11/48) em indivíduos tratados com placebo. Na coorte 2, a proporção de respondedores também foi maior no grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag, 88,1% (52/59), em comparação com o grupo de tratamento com placebo, 38,2 % (13/34).

No estudo ADAPT 2, na coorte 1, a proporção de respondedores foi de 68,6% (48/70) no grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com 34,9% (15/43) em indivíduos tratados com placebo. A diferença de tratamento na proporção de respondedores (60 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 33,7% (IC de 95% [15,8, 51,6]), e foi clínica e estatisticamente significativa com  $P < 0,0006$  pelo teste de Cochran-Mantel-Haenszel (ajustado para risco de hemorragia). Na coorte 2, a proporção de respondedores também foi maior no grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag, 87,9% (51/58), em comparação com o grupo de tratamento com placebo, 33,3 % (11/33). A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi de 54,6% (IC de 95% [36,5, 72,7]), e foi novamente clínica e estatisticamente significativa favorecendo o avatrombopag com  $P < 0,0001$  pelo teste de Cochran Mantel-Haenszel (ajustado para risco de hemorragia).

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do avatrombopag no outcome eficácia hemostática.

### ***Contagem de Plaquetas (Importante, 5)***

No estudo ADAPT 1, a alteração média na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento na coorte 1 foi de  $32,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com avatrombopag em comparação com apenas  $0,8 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (60 mg de avatrombopag menos placebo) em favor de avatrombopag foi  $27,5 \times 10^9/l$  (95% CI [22,5, 32,5]), e foi clínica e estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test. Na Coorte 2, a variação média da contagem basal para a contagem do dia do procedimento foi de  $37,1 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com avatrombopag em comparação com apenas  $1,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi  $33,0 \times 10^9/l$  (95% CI [25,5, 41,5]) e foi estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

No estudo ADAPT 2, a alteração média na contagem de plaquetas basais para o dia do procedimento na coorte 1 foi  $31,3 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com 60 mg de avatrombopag em comparação com apenas  $3,0 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (60 mg de avatrombopag menos placebo) em favor de avatrombopag foi de  $25,4 \times 10^9/l$  (95% CI 19,5, 32,0]), e foi clinicamente significativa  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test. Na Coorte 2, a mudança média foi de  $44,9 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com 40 mg de avatrombopag em comparação com apenas  $5,9 \times 10^9/l$  para o grupo de tratamento com placebo. A diferença de tratamento (40 mg de avatrombopag menos placebo) foi  $36,3 \times 10^9/l$  (IC 95% [25,5, 45,5]) e foi estatisticamente significativa com  $P < 0,0001$  pelo Wilcoxon Rank Sum Test.

Assim, existe evidência de valor terapêutico acrescentado do avatrombopag no outcome contagem de plaquetas.

### ***Eventos adversos (Importante, 6)***

No estudo ADAPT 1, a taxa de incidência para eventos adversos emergentes do tratamento (TEAE) foi semelhante entre os grupos de tratamento com avatrombopag combinado (57,1% [84/147]) e placebo (61,3% [49/80] indivíduos). Os TEAEs também foram comparáveis entre os grupos de tratamento de 60 mg de avatrombopag (59,6% [53/89] indivíduos) e 40 mg de avatrombopag (53,4% [31/58] indivíduos).

## Doptelet (Avatrombopag)

No estudo ADAPT 2, os TEAEs foram comparáveis entre os grupos de tratamento de 60 mg de avatrombopag (51,4% [36/70] indivíduos) e 40 mg de avatrombopag (49,1% [28/57] indivíduos). Os TEAEs relacionados ao tratamento foram comparáveis nos grupos de tratamento da Coorte.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao avatrombopag no outcome eventos adversos.

### ***Eventos adversos graves (crítico, 7)***

No estudo ADAPT 1, a incidência geral de eventos adversos severos (EAS) foi baixa e comparável nos grupos de tratamento com avatrombopag combinado (12,2% [18/147]) e placebo (15,0% [12/80] indivíduos), e também entre os grupos de tratamento com avatrombopag de 60 mg e 40 mg (11,2% [10/89] e 13,8% [8/58], respectivamente) sem efeito de dose identificado.

No estudo ADAPT 2, houve um total de 6 eventos adversos graves relatados em 4 doentes ao longo do estudo em todos os grupos de tratamento. A incidência foi semelhante nos grupos de tratamento combinado com avatrombopag (1,6% [2/127] indivíduos) e placebo (2,6% [2/76] indivíduos) em ambas as coortes; todos eles foram considerados não relacionados ao medicamento do estudo.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao avatrombopag no outcome eventos adversos graves.

### ***Descontinuação por eventos adversos (crítico, 8)***

No estudo ADAPT 1, dois (2,2%) indivíduos tiveram TEAEs que levaram ao ajuste da dose do medicamento do estudo, que resultou na retirada do medicamento do estudo em ambos os grupos de tratamento com avatrombopag de 60 mg.

No estudo ADAPT 2, não existiram casos de descontinuação do tratamento por eventos adversos

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao avatrombopag no outcome descontinuação por eventos adversos.

*Eventos adversos trombóticos (importante, 6)*

No estudo ADAPT 2, 3 pacientes desenvolveram eventos tromboembólicos na coorte 1: 1 doente tratado com avatrombopag (trombose parcial da veia porta) e 2 doentes tratados com placebo (enfarte agudo do miocárdio, coagulação intravascular disseminada e embolia pulmonar). O evento adverso trombose parcial da veia porta no grupo avatrombopag (40 mg) foi identificado no dia 18 (13 dias após a última dose) e avaliado como não sério e possivelmente relacionado.

Assim, não existe evidência de dano adicional associado ao avatrombopag no outcome eventos adversos trombóticos.

## 7. Qualidade da evidência submetida

Classificou-se o risco de viés do ensaio ADAPT-1 e 2 e a qualidade de evidência de acordo com a metodologia GRADE.

*Tabela 1 - Avaliação do risco de viés dos estudos ADAPT-1 e 2.*

|                  | Risco de viés        |                 |           |                              |                                     |        |
|------------------|----------------------|-----------------|-----------|------------------------------|-------------------------------------|--------|
| <i>Estudos</i>   | Geração de sequência | Alocação oculta | Ocultação | Dados de outcome incompletos | Reporte seletivo de <i>outcomes</i> | Outros |
| <b>ADAPT-1/2</b> | Sim                  | Sim             | Sim       | Sim                          | Sim                                 | Sim    |

Nota: 'sim' significa baixo risco de viés

Tabela 6 - Avaliação da qualidade da evidência

| Outcomes                             | Risco de viés | Inconsistência | Comparação indireta  | Imprecisão                 | Qualidade | Classificação outcomes | Nº estudos |
|--------------------------------------|---------------|----------------|----------------------|----------------------------|-----------|------------------------|------------|
| Mortalidade                          |               |                |                      |                            |           | Crítico                | 0          |
| Complicações cirúrgicas              |               |                |                      |                            |           | Crítico                | 0          |
| Eficácia hemostática                 | Não grave     | Não grave      | Grave <sup>(a)</sup> | Não grave                  | Moderada  | Crítico                | 2          |
| Contagem plaquetar                   | Não grave     | Não grave      | Não grave            | Não grave                  | Elevada   | Importante             | 2          |
| Taxa de eventos adversos             | Não grave     | Não grave      | Não grave            | Grave <sup>(b)</sup>       | Moderada  | Importante             | 2          |
| Taxa de eventos adversos graves      | Não grave     | Não grave      | Não grave            | Muito grave <sup>(c)</sup> | Baixa     | Crítico                | 2          |
| Taxa de abandono por toxicidade      | Não grave     | Não grave      | Não grave            | Muito grave <sup>(c)</sup> | Baixa     | Crítico                | 2          |
| Taxa de eventos adversos trombóticos | Não grave     | Não grave      | Não grave            | Muito grave <sup>(c)</sup> | Baixa     | Importante             | 1          |

(a) O *outcome* primário era a diferença na proporção de doentes que não necessitaram de transfusão ou procedimento de resgate em caso de hemorragia até 7 dias após o procedimento invasivo agendado, o que pode ser considerado uma medida indireta de eficácia hemostática; (b) eventos raros (c) eventos muito raros.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de avatrombopag “*no tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo*”.

A Comissão salienta que a empresa apresentou como evidência 2 estudos o ADPAT-1 e o ADAPT 2<sup>2</sup>, de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de avatrombopag em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica que iriam ser submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo, no aumento da contagem plaquetar.

Nos estudos ADAPT 1 e 2 o avatrombopag apresentou resultados de eficácia indicativos de valor terapêutico acrescentado nos *outcomes* eficácia hemostática e contagem plaquetar. Não existem dados disponíveis da mortalidade e da taxa de complicações cirúrgicas.

Nos estudos ADAPT 1 e 2 não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de avatrombopag “*no tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo*”.

A Comissão concluiu o avatrombopag apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudos ADAPAT-1 e ADAPT 2<sup>2</sup>, de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de avatrombopag em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica que iriam ser submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo, no aumento da contagem plaquetar.
- Nos estudos ADAPT 1 e 2 o avatrombopag apresentou resultados de eficácia indicativos de valor terapêutico acrescentado nos *outcomes* eficácia hemostática e contagem plaquetar. Não existem dados disponíveis da mortalidade e da taxa de complicações cirúrgicas.
- Nos estudos ADAPT 1 e 2 não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos médios de tratamento entre o medicamento em avaliação e as alternativas de tratamento consideradas. Da análise efetuada, conclui-se que o custo da terapêutica com Avatrombopag é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

O acesso do medicamento ao mercado hospitalar foi objeto de um contrato entre o INFARMED, I.P. e o representante do titular de AIM, ao abrigo do disposto no artigo 6.º do Decreto Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual. Decorrente da negociação foram acordadas melhores condições para o SNS.

## 11. Conclusões

A Comissão avaliou o benefício adicional de avatrombopag *“no tratamento de trombocitopenia grave em doentes adultos com doença crónica do fígado, que estejam programados para serem submetidos a um procedimento invasivo”*.

A Comissão concluiu o avatrombopag apresentou resultados indicativos de valor terapêutico acrescentado não quantificável na indicação em avaliação.

Esta conclusão baseia-se nos seguintes factos:

- Estudos ADAPAT-1 e ADAPT 2<sup>2</sup>, de fase 3, aleatorizados, multicêntricos, controlados com placebo, que avaliaram a eficácia e segurança de avatrombopag em doentes com trombocitopenia e doença hepática crónica que iriam ser submetidos a um procedimento cirúrgico eletivo, no aumento da contagem plaquetar.
- Nos estudos ADAPT 1 e 2 o avatrombopag apresentou resultados de eficácia indicativos de valor terapêutico acrescentado nos *outcomes* eficácia hemostática e contagem plaquetar. Não existem dados disponíveis da mortalidade e da taxa de complicações cirúrgicas.
- Nos estudos ADAPT 1 e 2 não foram evidenciados problemas significativos de segurança.

O custo da terapêutica com Avatrombopag é inferior ao custo da terapêutica alternativa.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Doptelet). INFARMED, I.P. 15 de março de 2021.
2. Titular de AIM. Dossier de Valor Terapêutico.
3. *Clinical Study Report* dos estudos ADAPT 1 e 2.