

# RELATÓRIO PÚBLICO DE AVALIAÇÃO

## DOPTELET (AVATROMBOPAG)

*Tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas)”*

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

31/01/2024

Doptelet (Avatrombopag)

**DATA DA DECISÃO DE DEFERIMENTO:** 12/03/2024

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:

*Tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas).*

RESUMO DA AVALIAÇÃO FARMACOTERAPÊUTICA:

O medicamento Doptelet (Avatrombopag) foi sujeito a avaliação para efeitos de financiamento público para o *tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas).*

A avaliação concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avatrombopag em relação a rituximab, eltrombopag ou romiplostim. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

## 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

A trombocitopenia imune primária (TIP) é uma trombocitopenia adquirida causada por autoanticorpos dirigidos contra antígenos plaquetários. A incidência anual no adulto varia bastante, mas estima-se em cerca de 3,3/100 000 por ano, com uma prevalência de 9,5 por 100000 adultos, em publicações mais recentes. Não existindo dados nacionais disponíveis que permitam estimar a prevalência e incidência da PTI a nível nacional.

Em relação à sua duração, a TIP pode ser definida como recém-diagnosticada (inferior a 3 meses), persistente (de 3 a 12 meses depois do diagnóstico) ou crónica (quando a sua duração excede os 12 meses). Em adultos é frequentemente uma doença crónica, podendo chegar aos 80% dos casos, com um curso insidioso e sem remissão espontânea na maioria das vezes. Os objetivos principais do tratamento são reverter ou evitar a hemorragia. O prognóstico desta doença é maioritariamente determinado pelo risco de hemorragia espontânea associado à trombocitopenia.

A *American Society of Hematology* estima que o risco de hemorragia fatal é de aproximadamente 5% ao longo da vida do doente.

## 2. Descrição da tecnologia e alternativas terapêuticas

O avatrombopag é um agonista do recetor de trombopoetina (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.

O tratamento de primeira linha da trombocitopenia imune primária consiste em corticoterapia em altas doses, podendo ser adicionada imunoglobulina humana. Para os doentes refratários ao tratamento de primeira linha ou que tenham uma recaída da trombocitopenia imune primária, o tratamento de segunda linha não se encontra bem definido. Dependendo de características e preferências individuais pode consistir em: esplenectomia, agonistas dos recetores da trombopoetina ou na utilização do anticorpo anti-CD20 (rituximab).

Cada um destes tratamentos de segunda linha pode ser uma terapia eficaz e portanto, a escolha do tratamento deve ser individualizada com base em fatores como a duração da trombocitopenia imune primária, frequência de episódios hemorrágicos que requerem hospitalização ou medicação de resgate, comorbilidades, adesão, entre outros.

A incidência anual no adulto varia bastante, mas estima-se em cerca de 3,3/100 000 por ano, com uma prevalência de 9,5 por 100000 adultos, em publicações mais recentes. Não existindo dados nacionais disponíveis que permitam estimar a prevalência e incidência da PTI a nível nacional. Numa base de dados da *French National Health Insurance System* que se limita a PTI que requer medicação crónica e/ou hospitalização, a incidência geral foi de 2.9 por 100 000 pessoas/ano, alcançando 9 casos por 100 000 pessoas/ano em homens com idade superior a 75 anos.

Dado que a trombocitopenia na púrpura trombocitopénica imune crónica é uma doença crónica, tendencialmente assim será também o seu tratamento, pelo que o horizonte temporal a considerar deveria corresponder à esperança média de vida deste grupo de doentes.

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

Avaliou-se o benefício adicional de avatrombopag “*tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas).*”

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

**Tabela 1: População e comparadores selecionados**

<b>População</b>	<b>Intervenção</b>	<b>Comparador</b>
<p>Doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia</p> <p>(Subpopulação 1)</p>	Avatrombopag	<p>Rituximab</p> <p>Esplenectomia</p>
<p>Doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, não candidatos a esplenectomia</p> <p>(Subpopulação 2)</p>	Avatrombopag	<p>Rituximab</p> <p>Eltrombopag</p> <p>Romiplostim</p>

## 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 2. A Comissão classificou estas medidas de resultado por grau de importância em “críticos” e “importantes, mas não críticos”.

Tabela 2: *Medidas de resultado* e classificação da sua importância

Medida de resultado	Pontuação	Importância
Taxa de resposta global (contagem de plaquetas)	6	Importante
Sintomas hemorrágicos associados à PTI	8	Crítico
Taxa de esplenectomia	6	Importante
Tempo até ao próximo tratamento	6	Importante
Qualidade de vida	9	Crítico
Eventos adversos globais	6	Importante
Eventos adversos grau 3 ou 4	7	Crítico
Descontinuação do tratamento por eventos adversos	8	Crítico
Mortalidade relacionada com o tratamento	9	Crítico

## 5. Descrição dos estudos avaliados

O TAIM submeteu um estudo de fase 3 (E5501-G000-305), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 23 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 12 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI (incluindo corticosteroides, imunoglobulinas, azatioprina, danazol, ciclofosfamida, e/ou rituximab, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem avatrombopag (n=12) ou eltrombopag (n=11), e avaliou a contagem de plaquetas. Estimava-se serem necessários 286 doentes mas, por dificuldades no recrutamento, o estudo apenas incluiu 23 doentes, tendo sido interrompido precocemente, não tendo poder estatístico para avaliar eficácia ou segurança. Por este motivo, este estudo foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu ainda um estudo de fase 3 (E5501-G000-302), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 49 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 12 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI (incluindo corticosteroides, imunoglobulinas, azatioprina, danazol, ciclofosfamida, e/ou rituximab, que foram aleatorizados, na relação de 2:1, para receberem avatrombopag (n=32), por via oral, na dose de 20 mg/dia (esta dose podia ser depois aumentada até um máximo de 40 mg/dia, ou reduzida até 5 mg/dia) ou placebo (n=17), e avaliou o número cumulativo de semanas em que se observou resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/ microlitro). Este estudo, isoladamente, por não incluir nenhum dos comparadores de interesse, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

O TAIM submeteu ainda uma revisão sistemática da literatura, e uma meta-análise em rede, em que a rede de evidência incluía 5 estudos, e permitia a comparação de avatrombopag com eltrombopag, e com romiplostim. Este estudo foi considerado relevante para a presente avaliação.

## Revisão sistemática da literatura e meta-análise em rede<sup>2</sup>

### *Revisão sistemática da literatura*

Foi realizada uma revisão sistemática da literatura, para identificar estudos aleatorizados que avaliassem a eficácia e a segurança de tratamentos em doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI e, nomeadamente, avatrombopag, eltrombopag, romiplostim e fostamatinib.

Foram identificadas 1.494 citações, das quais 212 foram avaliadas pelo texto completo. Após revisão, 7 estudos eram elegíveis, e foram incluídos na meta-análise em rede: dois estudos de avatrombopag (estudos 302 e 305), um estudo de eltrombopag (estudo RAISE), dois estudos de romiplostim (Kuter et al, 2008), e dois estudos de fostamatinib (estudos FIT 1 e FIT 2). Destes, 5 estudos incluíam os comparadores de interesse (avatrombopag, eltrombopag, romiplostim). A revisão sistemática não pesquisou o tratamento de doentes com PTI com rituximab.

Descrevem-se a seguir, de forma resumida, os 5 estudos incluídos na rede de evidência.

### **Estudo E5501-G000-302**

O estudo E5501-G000-302 foi um estudo de fase 3 (E5501-G000-302), multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 49 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 12 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI (incluindo corticosteroides, imunoglobulinas, azatioprina, danazol, ciclofosfamida, e/ou rituximab, que foram aleatorizados, na relação de 2:1, para receberem avatrombopag (n=32), por via oral, na dose de 20 mg/dia (esta dose podia ser depois aumentada até um máximo de 40 mg/dia, ou reduzida até 5 mg/dia) ou placebo (n=17), e avaliou o número cumulativo de semanas em que se observou resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/ microlitro). A aleatorização foi feita através de um sistema de resposta de voz/web interativo, e foi estratificada por esplenectomia (sim vs. não), contagem de plaquetas ( $\leq 15.000$  vs.  $>15.000$  e  $<30.000$ ), e uso concomitante de

medicação para a PTI (sim vs. não). O estudo incluiu três fases: pré-aleatorização, aleatorização (estudo base), e extensão. A pré-aleatorização (triagem) teve a duração de 4 semanas; a fase aleatorizada incluiu 6 períodos: aleatorização (1 dia), titulação da dose (6 semanas), período de redução da medicação concomitante para a PTI (12 semanas), período de manutenção (8 semanas), redução da dose (4 semanas), período de seguimento (30 dias). A fase de extensão durou até 101 semanas. Um total de 100 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 49 doentes foram incluídos. Terminaram o estudo, 22/32 doentes (68,8%) incluídos no grupo avatrombopag, e 1/17 doentes (5,9%) no grupo placebo. A maioria das descontinuações foram devidas a ausência de eficácia. Globalmente, 93,9% dos doentes eram de raça branca, a idade média era de 44,6 anos, 57,1% tinham uma contagem de plaquetas inferior ou igual a 15.000/microlitro, 67,3% eram esplenectomizados, e 55,1% não faziam medicação concomitante para a PTI, sem diferenças significativas entre grupos de tratamento. Mais doentes no grupo avatrombopag eram do sexo feminino (71,9% vs. 47,1%). A mediana do número cumulativo de semanas em que a contagem de plaquetas foi de pelo menos 50.000/microlitro foi de 12,4 semanas no grupo avatrombopag, e de 0% no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). A proporção de doentes com contagem de plaquetas igual ou superior a 50.000/microlitro no dia 8, foi de 65,6% no grupo avatrombopag, e de 0% no grupo placebo ( $p < 0,0001$ ). Não foi feita nenhuma análise de subgrupos, nos doentes com e sem esplenectomia, ou em doentes elegíveis/não elegíveis para esplenectomia. Numa análise exploratória, durante os 6 meses de tratamento, observaram-se eventos hemorrágicos em 43,8% no grupo avatrombopag, e em 52,9% no grupo placebo ( $p$  nominal = 0,5394). Por gravidade de hemorragia, observou-se hemorragia de grau 1 em 34,4% dos doentes no grupo avatrombopag, e em 52,9% no grupo placebo. Observou-se hemorragia de grau 2 em 6,3% dos doentes no grupo avatrombopag, e em 0% no grupo placebo. Observou-se hemorragia de grau 3 em 3,1% dos doentes no grupo avatrombopag, e em 0% no grupo placebo. Numa análise também exploratória, durante os 6 meses de tratamento, tiveram necessidade de terapêutica de resgate 21,9% no grupo avatrombopag, e em 11,8% no grupo placebo (diferença entre grupos: 10,11; IC95% -10,86 a 31,05;  $p$  nominal = 0,4668). Observaram-se eventos adversos em 96,9% dos doentes no grupo avatrombopag, e em 58,8% no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos graves em 28,1% dos doentes no grupo avatrombopag, e em 5,9% no grupo placebo. Descontinuaram tratamento por eventos adversos, 9,4%

dos doentes no grupo avatrombopag, e em 0% no grupo placebo. Este estudo, por não incluir nenhum dos comparadores de interesse, foi considerado não relevante para a presente avaliação.

## Estudo E5501-G000-305

O estudo E5501-G000-305 foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, que incluiu 23 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 12 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI (incluindo corticosteroides, imunoglobulinas, azatioprina, danazol, ciclofosfamida, e/ou rituximab, que foram aleatorizados, na relação de 1:1, para receberem avatrombopag (n=12) ou eltrombopag (n=11), e avaliou a contagem de plaquetas. Estimava-se serem necessários 286 doentes mas, por dificuldades no recrutamento, o estudo apenas incluiu 23 doentes, tendo sido interrompido precocemente, não tendo poder estatístico para avaliar eficácia ou segurança.

## Estudo RAISE

O estudo RAISE foi um estudo de fase 3, multicêntrico, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, que incluiu 197 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 6 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI, e que apresentavam uma contagem de plaquetas <30.000 plaquetas/ microlitro, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem eltrombopag (n=135), por via oral, na dose de 50 mg/dia (esta dose podia ser depois aumentada até um máximo de 75 mg/dia, ou reduzida até 25 mg/dia) ou placebo (n=62), e avaliou a probabilidade de se observar uma resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro). O estudo teve a duração de 6 meses. A aleatorização foi feita através de um sistema de resposta de voz/web interativo, e foi estratificada por esplenectomia (sim vs. não), contagem de plaquetas ( $\leq 15.000$  vs.  $>15.000$ ), e uso concomitante de medicação para a PTI (sim vs. não). Um total de 285 doentes foram triados para entrarem no estudo, e 197 doentes foram incluídos. Terminaram o

estudo, 112/135 doentes (83,0%) incluídos no grupo eltrombopag, e 55/62 doentes (88,7%) no grupo placebo. A maioria das descontinuações foram devidas a eventos adversos. Nos grupos placebo e eltrombopag, respetivamente, 71% e 75% dos doentes eram de raça branca, a idade mediana era de 52,5 e 47,0 anos, 49% e 50% tinham uma contagem de plaquetas inferior ou igual a 15.000/microlitro, 34% e 37% eram esplenectomizados, e 28% e 22% apresentavam sintomas de hemorragia clinicamente significativa. No estudo RAISE, 18% dos doentes recebendo eltrombopag, e 40% dos doentes recebendo placebo, receberam terapêutica de resgate, sendo que 5% e 6% dos doentes receberam transfusão de plaquetas, nos braços eltrombopag e placebo, respetivamente; nenhum doente foi submetido a esplenectomia. A probabilidade de se observar uma resposta plaquetária (plaquetas > 50.000/microlitro) foi superior com eltrombopag (razão de chances 8,2; IC99% 3,59 a 18,73;  $p < 0,0001$ ). Durante os 6 meses de tratamento, observaram-se eventos hemorrágicos em 43,8% no grupo avatrombopag, e em 52,9% no grupo placebo ( $p$  nominal = 0,5394). Por gravidade de hemorragia, observou-se hemorragia em 79% dos doentes no grupo eltrombopag, e em 93% no grupo placebo. Observou-se hemorragia clinicamente significativa em 33% dos doentes no grupo eltrombopag, e em 53% no grupo placebo. Durante os 6 meses de tratamento, tiveram necessidade de terapêutica de resgate 18% no grupo eltrombopag, e 40% no grupo placebo (razão de chances 0,33; IC95% 0,16 a 0,64;  $p = 0,001$ ). Terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, um aumento na dose da terapêutica basal, transfusão de plaquetas, ou esplenectomia. Observaram-se eventos adversos em 92% dos doentes no grupo eltrombopag, e em 87% no grupo placebo. Observaram-se eventos adversos de grau 3 ou 4 em 11% dos doentes no grupo eltrombopag, e em 15% no grupo placebo. A mortalidade associada a eventos adversos foi 0% nos doentes no grupo eltrombopag, e em 2% no grupo placebo.

## Estudos de Kuter et al

Os estudos de Kuter et al foram dois estudos de fase 3, multicêntricos, aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo, que incluíram 63 doentes esplenectomizados, e 62 doentes não esplenectomizados, com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), com pelo menos 6 meses de duração, que receberam previamente um ou mais tratamentos para a PTI, e que apresentavam uma contagem de plaquetas <30.000 plaquetas/ microlitro, que foram aleatorizados, numa relação de 2:1, para receberem romiplostim (esplenectomizados n= 42; não esplenectomizados n= 41), na dose de 1 mcg/Kg por semana, por via subcutânea, ou placebo (esplenectomizados n= 21; não esplenectomizados n= 21), e avaliou a resposta plaquetária durável ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro, em pelo menos, 6 das últimas 8 semanas). O estudo teve a duração de 6 meses. A aleatorização foi feita através de um sistema de resposta de voz/web interativo. Um total de 83 doentes esplenectomizados, e 85 doentes não esplenectomizados, foram triados para entrarem no estudo, e 63 doentes esplenectomizados, e 62 doentes não esplenectomizados, foram incluídos. Na população esplenectomizada, terminaram o estudo, 40/42 doentes (95,2%) incluídos no grupo romiplostim, e 19/21 doentes (90,5%) no grupo placebo. Na população não esplenectomizada, terminaram o estudo, 39/41 doentes (95,1%) incluídos no grupo romiplostim, e 17/21 doentes (80,9%) no grupo placebo. Globalmente, 82% dos doentes eram de raça branca, 65% eram do sexo feminino, a idade mediana era de 52,0 anos, e 31% receberam tratamento concomitante, com alguns desequilíbrios entre grupos de tratamento. Por exemplo, nos doentes não esplenectomizados, receberam tratamento concomitante, 48% dos doentes no grupo placebo, e 27% no grupo romiplostim. A incidência de uma resposta plaquetária durável foi maior no grupo romiplostim: no grupo esplenectomizado, a resposta plaquetária durável foi de 45% no grupo romiplostim, e de 5% no grupo placebo; no grupo não esplenectomizado, a resposta plaquetária durável foi de 66% no grupo romiplostim, e de 14% no grupo placebo. Durante os 6 meses de tratamento, tiveram necessidade de terapêutica de resgate 21,7% no grupo romiplostim, e em 59,5% no grupo placebo ( $p < 0,001$ ). Observaram-se eventos adversos em 100% dos doentes no grupo romiplostim, e em 95% no grupo placebo.

A Tabela 4 resume as principais características dos estudos selecionados.

**Tabela 4: Características gerais dos estudos incluídos**

Study (ID)/ Protocol	Design	Intervention vs. Comparison	Dose Regimens	N of patients	Length of Follow-up	Primary outcome	Duration of ITP
AVA-302 (Study 302, NCT01438840) <sup>4</sup>	Phase 3, MC, RAND, DB,	AVA vs. PLC	20 mg QD	32 vs. 17	26 W	Nb of Weeks with PC $\geq 50 \times 10^9/L$ during 6M treatment period	$\geq 12$ M
AVA-305 (Study 305, NCT01433978)	Phase 3, MC, RAND, DB (early terminated)	AVA vs. ELT	20 mg QD vs. 50 mg QD	12 vs. 11	terminated early	Change from baseline in local PC for the 6 M treatment period	$\geq 12$ M
Cheng 2011 <sup>16</sup> (RAISE Study NCT00370331)	Phase 3, MC, RCT, DB	ELT vs. PLC	50 mg QD	135 vs. 62	30 W (26 intervention + 4 follow-up)	Percentage of responders	$\geq 6$ M
Kuter 2008 <sup>17</sup> (NCT00102323) Splenectomised patients	Phase 3, MC, RCT, DB	ROM vs. PLC	1 $\mu$ g/kg	42 vs. 21	36 W (24 intervention + 12 follow-up)	Durable platelet response during the last 8 W of treatment and other platelet response parameters	$\geq 6$ M
Kuter 2008 <sup>17</sup> (NCT00102336) Not splenectomised patients				41 vs. 21			No restrictions
Bussel 2018 <sup>18</sup> (FIT 1 and FIT 2)	Phase 3, MC, RCT, DB	FOS vs. PLC	100 mg BID	101 vs. 49	24 W	Stable response (response on at Least 4 of the last 6 visits between 14W - 24W)	$\geq 3$ M

## Meta-análise em rede

Relativamente às medidas de resultado, foram incluídos, para a extração e análise, os seguintes:

- Resposta duradoura
- Necessidade de terapêutica de regate
- Redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI
- Eventos hemorrágicos totais
- Eventos hemorrágicos grau 2-4 da OMS
- Eventos adversos

Os estudos identificados tinham disponíveis as medidas de resultado descritas na Tabela 5.

**Tabela 5: Medidas de resultado reportadas nos estudos incluídos**

Comparison	Durable response	Need of rescue therapy	Reduction in use of concomitant ITP medications	Any bleeding event	Bleeding event WHO grade 2-4
<b>Trials assessing avatrombopag</b>					
Study 302	✓	✓	✓	✓	✓
Study 305				✓	✓
<b>Trials assessing eltrombopag</b>					
RAISE	✓*	✓	✓	✓	✓
<b>Trials assessing romiplostim</b>					
Kuter 2008 splenectomised	✓	✓	✓		✓
Kuter 2008   non-splenectomised	✓	✓	✓		✓
<b>Trials assessing fostamatinib</b>					
FIT 1	✓	✓			
FIT 2	✓	✓		✓	✓
<b>Type of outcome</b>			Binary outcomes		

\* Assessed within a post hoc analysis based on available data

Fonte: extraído de Ref.º 2

## Aspetos metodológicos da meta-análise em rede

### *Modelo de efeitos fixos versus modelo de efeitos aleatórios*

A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov.

Foi avaliado o modelo de efeito fixo e o modelo de efeitos aleatórios sendo selecionado o modelo que apresentava menor DIC. Contudo, em geral houve uma preferência pela utilização do modelo de efeito fixo.

### *Inconsistência, heterogeneidade e transitividade*

A rede de evidência era uma rede em estrela, sem ciclos. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares.

Foi avaliada a semelhança (transitividade), comparando as características dos estudos e das populações, de forma não quantitativa.

### *Características basais (heterogeneidade)*

#### *Aleatorização, alocação oculta e ocultação*

Com exceção do estudo 305, todos os estudos eram estudos aleatorizados, em dupla ocultação, controlados por placebo. A exceção foi o estudo 305, que incluiu 23 doentes adultos com púrpura trombocitopénica idiopática (PTI), que foi um estudo aleatorizado, em dupla ocultação, comparando avatrombopag (n=12) com eltrombopag (n=11). Todos os 5 estudos mantiveram a alocação oculta.

#### *Tamanho da amostra*

Como pode ser observado na Tabela 4, se excluirmos o estudo 305, o tamanho da amostra variou entre 49 doentes (estudo 302) e 197 doentes (estudo RAISE). Excluindo o estudo RAISE, todos os outros estudos incluíram menos de 100 doentes.

#### *Duração do estudo*

Se excluirmos o estudo 305, que terminou prematuramente, o efeito do tratamento foi avaliado entre as 24 e as 26 semanas.

#### *Definições das medidas de resultado*

A definição da medida de resultado primária variou entre os diferentes estudos. No estudo E5501-G000-302 (avatrombopag) foi o número cumulativo de semanas em que se observou resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro). No estudo RAISE (eltrombopag) foi a probabilidade de se observar uma resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro) durante o período de tratamento. Nos estudos de Kuter et al (romiplostim) foram a resposta plaquetária durável ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro, em pelo menos, 6 das últimas 8 semanas).

Contudo, todos os estudos incluíam dados sobre resposta plaquetária durável utilizando uma definição semelhante (ainda que em alguns estudos, como o estudo RAISE, seja uma análise pós hoc): uma

resposta, definida como plaquetas  $\geq 50.000$ /microlitro, em 75% do tempo, nas últimas 8 semanas, sem terapêutica de resgate. O que variou foi a duração do estudo (ver parágrafo 6.17.).

Observaram-se algumas diferenças entre estudos na definição de terapêutica de resgate: no estudo RAISE (eltrombopag), terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, um aumento na dose da terapêutica basal, transfusão de plaquetas, ou esplenectomia, enquanto nos outros dois estudos (302 e Kuter et al), terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, ou um aumento na dose da terapêutica basal.

Em relação à redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI, os tratamentos concomitantes para a PTI permitidos variaram nos diferentes estudos. No estudo 302, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas; no estudo RAISE, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas, e se a dose destes fármacos se mantivesse estável nas primeiras 6 semanas do estudo; Nos estudos de Kuter et al a definição é mais genérica, referindo que os doentes podiam receber terapêutica concomitante com corticosteroides, azatioprina, ou danazol numa dose e posologia constante.

Em relação a eventos hemorrágicos, os estudos de Kuter et al não classificavam a gravidade da hemorragia utilizando a classificação da OMS. O TAIM para fazer as comparações, partiu do pressuposto que as hemorragias de grau 2-4 da OMS são equivalentes às hemorragias de grau 2-5 reportadas por Kuter et al.

### *Características basais das populações incluídas nos diferentes estudos*

Observaram-se diferenças significativas em relação à idade dos participantes nos diferentes estudos, que variou entre 44 e 54 anos. Simultaneamente, observaram-se diferenças significativas na idade entre os dois braços de tratamento nos diferentes estudos: estudo 302- avatrombopag 46,4 anos e placebo 41,2 anos; estudo RAISE- eltrombopag 47,0 anos e placebo 52,5 anos; estudo de Kuter et al-

## Doptelet (Avatrombopag)

esplenectomizados, romiplostim 51 anos e placebo 56 anos, não esplenectomizados, romiplostim 52 anos e placebo 46 anos.

Em relação à proporção de mulheres, variou entre 63% (estudo 302), e 69% (estudo RAISE).

Em relação à raça branca, variou entre 74% (estudo RAISE) e 94% (estudo 302). A raça asiática variou entre 4% (estudo 302) e 17% (estudo RAISE).

Em relação à esplenectomia prévia, variou entre 32% (estudo 302), e 36% (estudo RAISE). Dos dois estudos de Kuter et al (romiplostim), um estudo incluiu apenas doentes esplenectomizados, enquanto o outro estudo incluiu apenas doentes não esplenectomizados. O TAIM incluiu os dados agregados dos dois estudos, em que a percentagem de doentes esplenectomizados era de 50%.

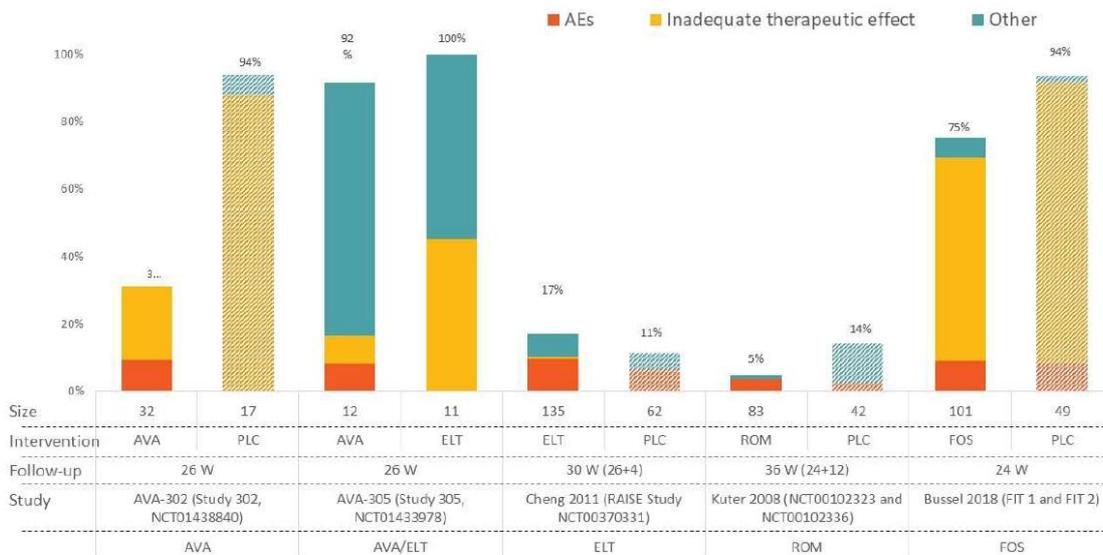
Em relação ao uso de terapêutica concomitante para a PTI, esta variou entre 31% (estudo de Kuter et al) e 45% (estudo 302).

### *Descontinuação precoce de participação no estudo*

No estudo 302 (avatrombopag), terminaram o estudo, 22/32 doentes (68,8%) incluídos no grupo avatrombopag, e 1/17 doentes (5,9%) no grupo placebo. Este enorme número de doentes que descontinuaram precocemente do estudo, pode influenciar o resultado, não sendo claro qual o sentido do viés. A Figura 1, mostra a proporção de doentes que não completou o estudo, em cada um dos braços dos diferentes estudos.

**Figura 1: *Proporção de doentes que descontinuaram precocemente no estudo***

## Doptelet (Avatrombopag)



Fonte: extraído de Ref.ª 2

## Eficácia

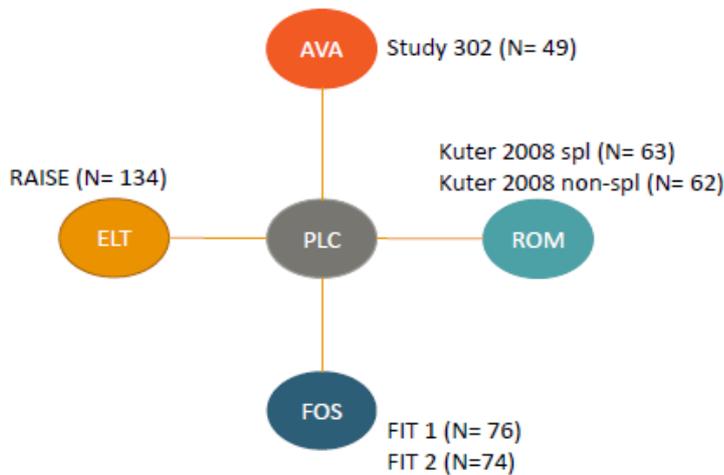
### Comparação avatrombopag vs. eltrombopag

#### Resposta plaquetária durável

A resposta plaquetária durável foi definida, no estudo 302 (avatrombopag), pela proporção de doentes que apresentaram uma resposta plaquetária (plaquetas  $\geq 50.000$  microlitro), em pelo menos 6 das últimas 8 semanas de tratamento, sem terapêutica de resgate e, no estudo RAISE, foi também definida (embora *pós hoc*) como a proporção de doentes apresentando uma resposta plaquetária (plaquetas  $\geq 50.000$ /microlitro), em pelo menos 6 das últimas 8 semanas de tratamento, sem terapêutica de resgate.

A Figura 2 apresenta a rede de evidência para a resposta plaquetária durável, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 2 - Rede de evidência para resposta plaquetária durável



Fonte: extraído de ref. 2

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar um DIC semelhante ao modelo de efeitos aleatórios (EA-56,05; EF- 55,99). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

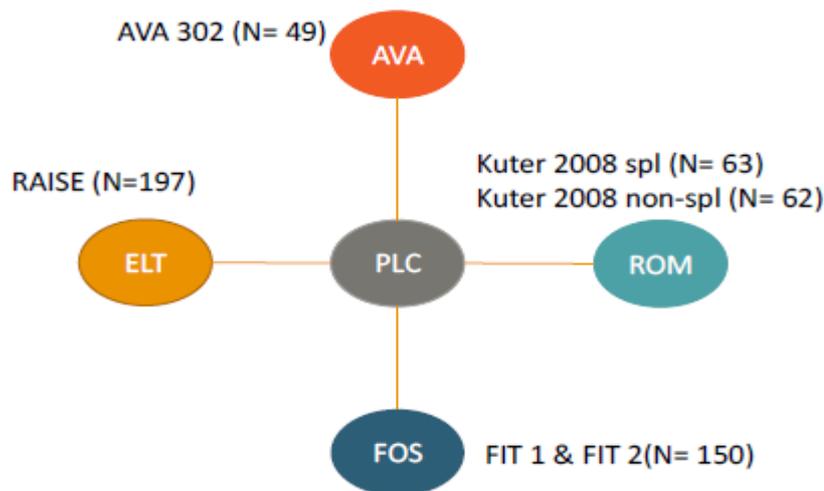
Em relação à resposta plaquetária durável, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se uma razão de chances de 7,06 (ICr95% 0,21 a 185017,47), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 3,95; ICr95% 0,05 a 4714, 07). De notar, parece haver uma gralha na legenda da Tabela 38 do relatório da meta-análise em rede, referente ao modelo de efeitos aleatórios, que refere FE model (*fixed effect model*).

### *Necessidade de terapêutica de resgate*

Observaram-se algumas diferenças entre estudos na definição de terapêutica de resgate: no estudo RAISE (eltrombopag), terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, um aumento na dose da terapêutica basal, transfusão de plaquetas, ou esplenectomia, enquanto no estudo 302 terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, ou um aumento na dose da terapêutica basal.

A Figura 3 apresenta a rede de evidência para necessidade de terapêutica de resgate, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 3 - Rede de evidência para necessidade de terapêutica de resgate



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup> 2

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-10,22; EF- 9,29). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

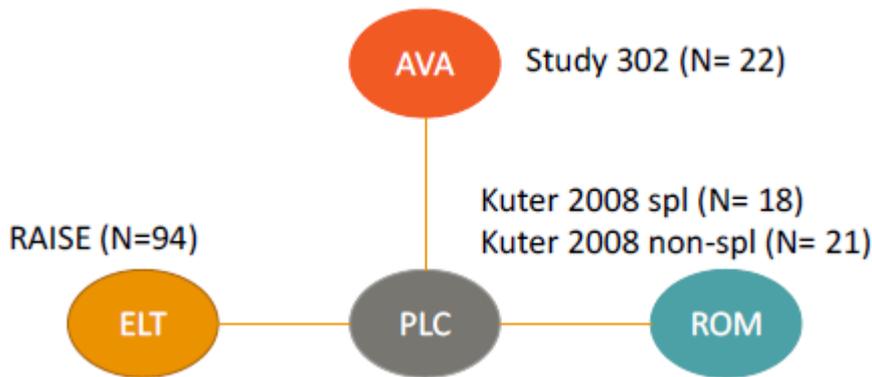
Em relação à necessidade de terapêutica de resgate, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 1,61 (ICr95% 0,30 a 8,57), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,61; ICr95% 0,30 a 8,57). A sobreposição de valores para todas as comparações levanta a questão de saber se não existe uma troca de Tabelas (se a Tabela 39 do documento [EA], não é na verdade a Tabela 24 [EF] repetida).

### *Redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI*

A redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI foi avaliada como um binário (sim vs. não). Não é claro se foi definido algum limiar para definir 'redução', ou se foi apenas um valor numericamente inferior. Os tratamentos concomitantes para a PTI permitidos eram semelhantes nos dois estudos, mas os dois estudos apresentaram algumas diferenças em relação a este critério. No estudo 302, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas; no estudo RAISE, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas, e se a dose destes fármacos se mantivesse estável nas primeiras 6 semanas do estudo;

A Figura 4 apresenta a rede de evidência para redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 4 - Rede de evidência para redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI



Fonte: extraído de ref. 2

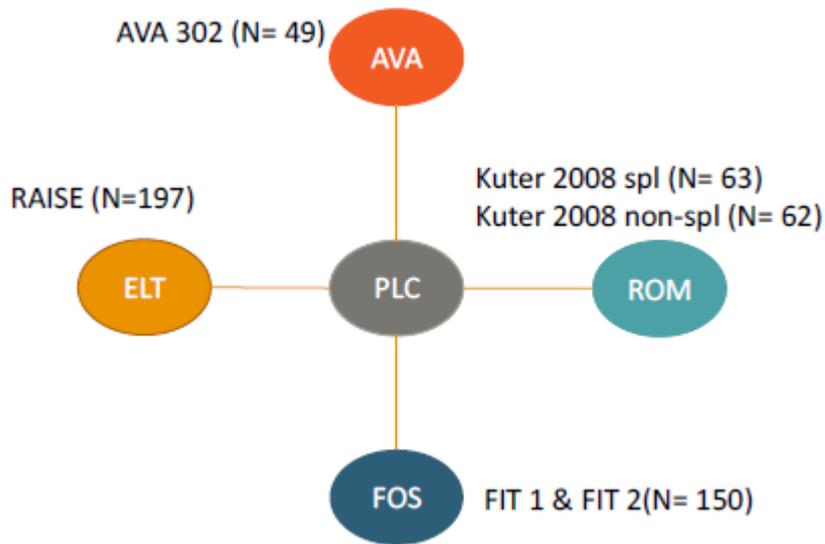
Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-36,94; EF- 40,71). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação à redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se uma razão de chances de 16,08 (ICr95% 0,37 a 579939,95), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (razão de chances 11,55; ICr95% 0,05 a 21870,75). De notar, parece haver uma gralha na legenda da Tabela 40 do relatório da meta-análise em rede, referente ao modelo de efeitos aleatórios, que refere FE model (*fixed effect model*).

### Eventos hemorrágicos (incidência estimada)

A Figura 5 apresenta a rede de evidência para eventos hemorrágicos, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 5 - Rede de evidência para eventos hemorrágicos



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup> 2

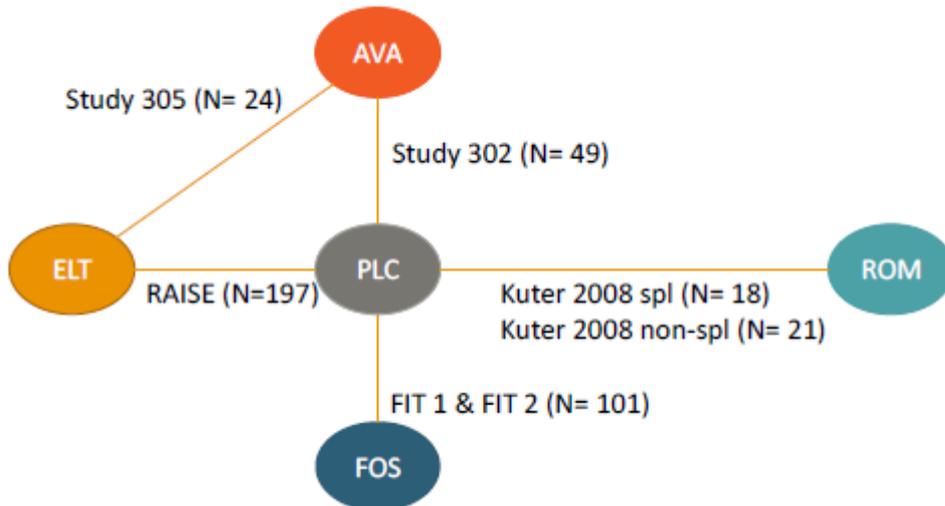
Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-6,87; EF- 5,49). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,19 a 0,75), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag (a legenda da Figura 21 parece ter uma gralha, uma vez que refere 'hemorragias de grau 2-4 WHO'). Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,39; ICr95% 0,01 a 17,10), sem significado estatístico.

*Eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS (incidência estimada)*

A Figura 6 apresenta a rede de evidência para eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, que incluía 5 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 6 - Rede de evidência para eventos hemorrágicos



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup>. 2

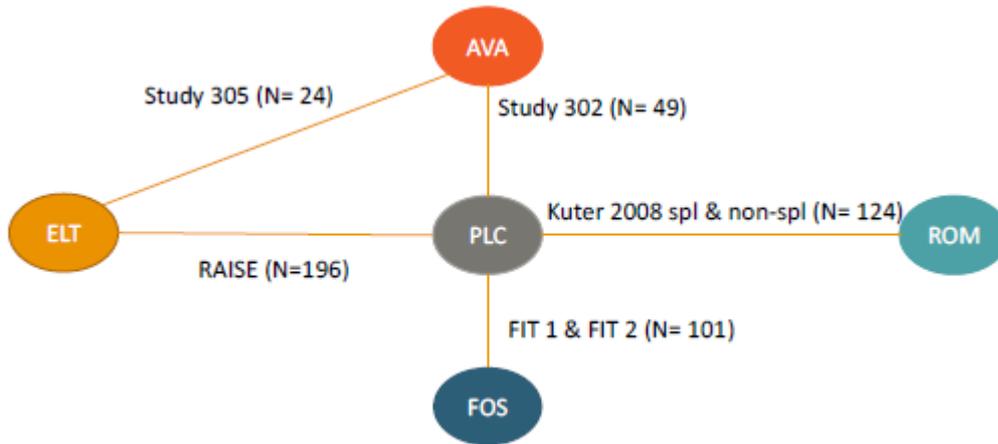
Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante ao modelo de efeitos aleatórios (EA-16,11; EF- 14,91). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,74 (ICr95% 0,20 a 2,83), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,06; ICr95% 0,36 a 3,12).

*Eventos adversos*

A Figura 7 apresenta a rede de evidência para eventos adversos, que incluía 5 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 7 - Rede de evidência para eventos adversos



Fonte: extraído de ref. 2

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante ao modelo de efeitos aleatórios (EA-4,73; EF- 3,33). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,64 (ICr95% 0,36 a 1,13), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,63; ICr95% 0,02 a 25,89).

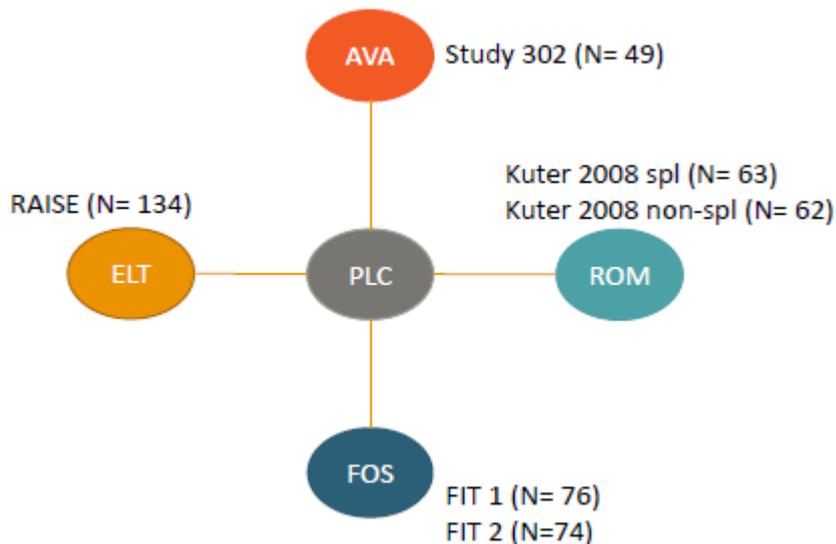
### Comparação avatrombopag vs. Romiplostim

#### Resposta plaquetária durável

A resposta plaquetária durável foi definida, no estudo 302 (avatrombopag), pela proporção de doentes que apresentaram uma resposta plaquetária (plaquetas  $\geq 50.000$ / microlitro), em pelo menos 6 das últimas 8 semanas de tratamento e, nos estudos de Kuter et al (romiplostim) foram a resposta plaquetária durável ( $\geq 50.000$  plaquetas/ microlitro, em pelo menos, 6 das últimas 8 semanas); nestes estudos, os doentes que receberam terapêutica de resgate eram considerados como falências, e não eram contabilizados para resposta plaquetária durável.

A Figura 8 apresenta a rede de evidência para a resposta plaquetária durável, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 8 - Rede de evidência para resposta plaquetária durável



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup>. 2

## Doptelet (Avatrombopag)

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-56,05; EF- 55,99). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

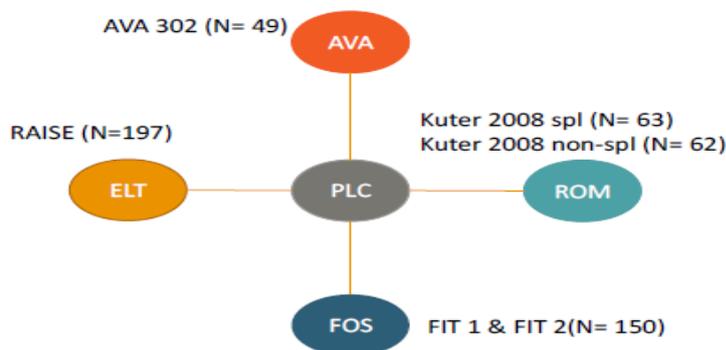
Em relação à resposta plaquetária durável, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se uma razão de chances de 2,16 (ICr95% 0,03 a 69340,75), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 1,17; ICr95% 0,01 a 1380,02). De notar, parece haver uma gralha na legenda da Tabela 38 do relatório da meta-análise em rede, referente ao modelo de efeitos aleatórios, que refere FE model (*fixed effect model*).

### *Necessidade de terapêutica de resgate*

Nos dois estudos (302 e Kuter et al), a terapêutica de resgate foi definida do mesmo modo, como o início de um novo tratamento para a PTI, ou um aumento na dose da terapêutica basal.

A Figura 9 apresenta a rede de evidência para necessidade de terapêutica de resgate, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 9 - Rede de evidência para necessidade de terapêutica de resgate



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup>. 2

## Doptelet (Avatrombopag)

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-10,22; EF- 9,29). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

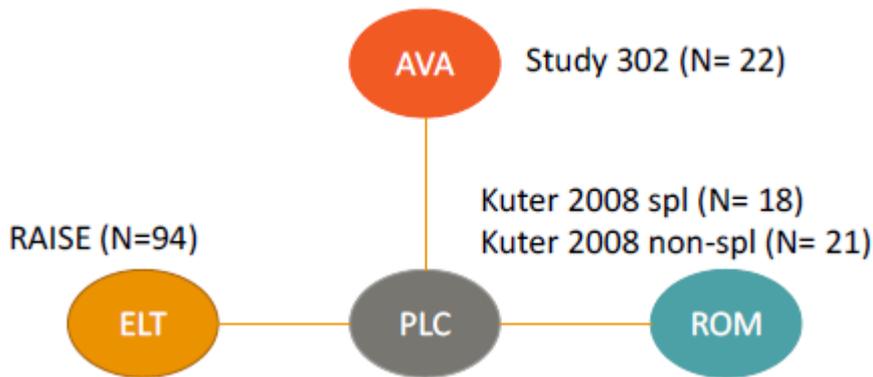
Em relação à necessidade de terapêutica de resgate, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 2,10 (ICr95% 0,39 a 11,43), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes 2,10 (ICr95% 0,39 a 11,43). A sobreposição de valores para todas as comparações levanta a questão de saber se não existe uma troca de Tabelas (se a Tabela 39 do documento [EA], não é na verdade a Tabela 24 [EF] repetida).

### *Redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI*

A redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI foi avaliada como um binário (sim vs. não). Não é claro se foi definido algum limiar para definir 'redução', ou se foi apenas um valor numericamente inferior. Os tratamentos concomitantes para a PTI permitidos variaram nos diferentes estudos. No estudo 302, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas; nos estudos de Kuter et al a definição é mais genérica, referindo que os doentes podiam receber terapêutica concomitante com corticosteroides, azatioprina, ou danazol numa dose e posologia constante.

A Figura 10 apresenta a rede de evidência para redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 10 - Rede de evidência para redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup>. 2

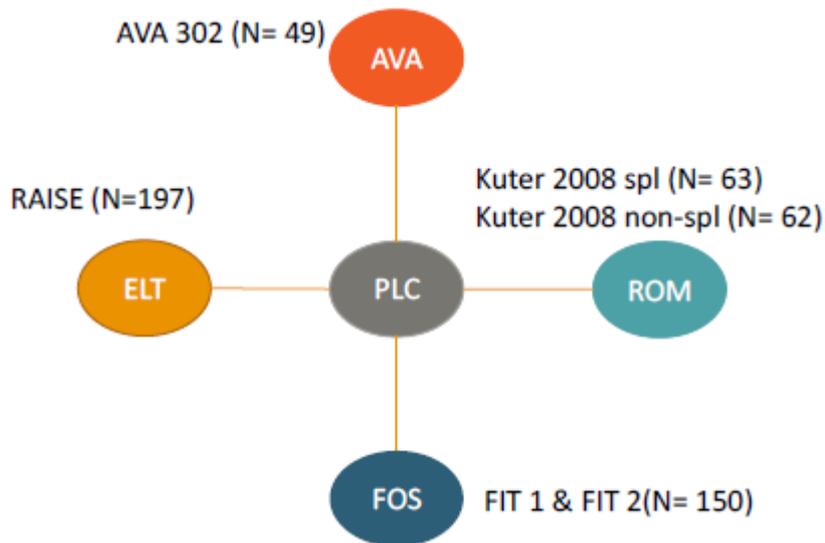
Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-36,94; EF- 40,71). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação à redução no uso concomitante de tratamentos para a PTI, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se uma razão de chances de 3,71 (ICr95% 0,06 a 149100,00), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (razão de chances 1,70; ICr95% 0,01 a 2923,10), embora com um intervalo credível menos largo. De notar, parece haver uma gralha na legenda da Tabela 40 do relatório da meta-análise em rede, referente ao modelo de efeitos aleatórios, que refere FE model (*fixed effect model*).

*Eventos hemorrágicos (incidência estimada)*

A Figura 11 apresenta a rede de evidência para eventos hemorrágicos, que incluía 4 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 11 - Rede de evidência para eventos hemorrágicos



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup> 2

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-6,87; EF- 5,49). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

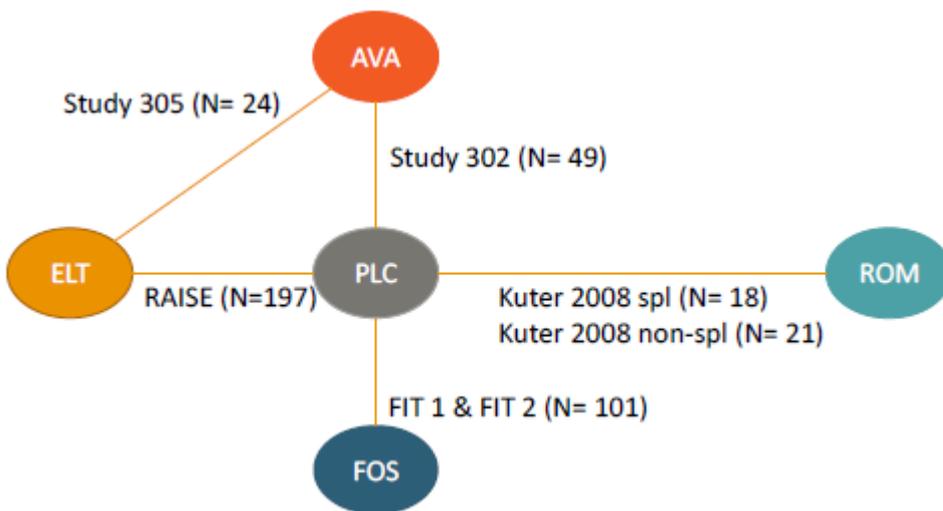
Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,17 a 0,86), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag (a legenda da Figura 21 parece ter uma gralha, uma vez que refere ‘hemorragias de grau 2-4 WHO’). Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,38; ICr95% 0,00 a 119,11), sem significado estatístico.

*Eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS (incidência estimada)*

Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, os estudos de Kuter et al não classificam a gravidade da hemorragia utilizando a classificação da OMS. O TAIM para fazer as comparações, partiu do pressuposto que as hemorragias de grau 2-4 da OMS são equivalentes às hemorragias de grau 2-5 reportadas por Kuter et al.

A Figura 12 apresenta a rede de evidência para eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, que incluía 5 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 12 - Rede de evidência para eventos hemorrágicos



Fonte: extraído de Ref.ª 2

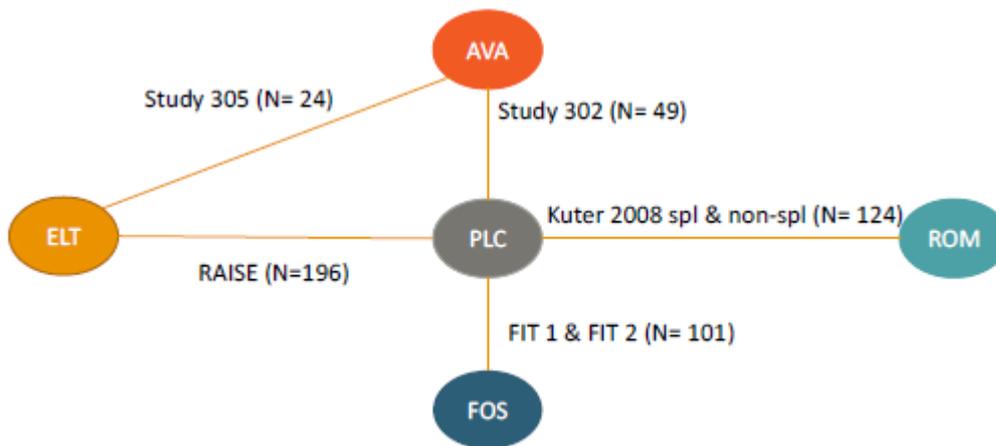
Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-16,11; EF- 14,91). Para sua a introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 1,13 (ICr95% 0,23 a 5,63), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,46; ICr95% 0,40 a 5,38).

### Eventos adversos

A Figura 13 apresenta a rede de evidência para eventos adversos, que incluía 5 estudos, e 3 tratamentos.

Figura 13 - Rede de evidência para eventos adversos



Fonte: extraído de Ref.<sup>a</sup> 2

Para esta comparação foi selecionado o modelo de efeito fixo, por este modelo apresentar uma DIC semelhante à do modelo de efeitos aleatórios (EA-4,73; EF- 3,33). Para sua introdução, os dados foram convertidos numa taxa que teve em conta o tempo de exposição ao tratamento.

Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,63 (ICr95% 0,32 a 1,25), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,64; ICr95% 0,00 a 201,60).

## 6. Avaliação da evidência por *outcome*

O benefício adicional de avatrombopag foi depois analisado para cada medida de resultado. A evidência submetida pelo TAIM não permitiu a avaliação separada das subpopulações definidas na matriz de avaliação (candidatos e não candidatos a esplenectomia).

Em termos de eficácia comparativa, avatrombopag, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (rituximab, eltrombopag, romiplostim), em relação nenhuma medida de resultados (taxa de resposta global, sintomas hemorrágicos associados à PTI, taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento).

### *Comparação avatrombopag vs. eltrombopag*

#### *Taxa de resposta global*

Em relação à resposta plaquetária durável, avatrombopag em comparação com eltrombopag, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Observou-se uma razão de chances de 7,06 (ICr95% 0,21 a 185017,47), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 3,95; ICr95% 0,05 a 4714, 07).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado ‘taxa de resposta global’.

#### *Sintomas hemorrágicos associados a PTI*

Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,19 a 0,75), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag (a legenda da Figura 21 parece ter uma gralha, uma vez que refere ‘hemorragias de grau

## Doptelet (Avatrombopag)

2-4 WHO'). Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,39; IC95% 0,01 a 17,10), sem significado estatístico.

Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,74 (IC95% 0,20 a 2,83), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,06; IC95% 0,36 a 3,12).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'sintomas hemorrágicos associados a PTI'.

### Taxa de esplenectomia

Não foram reportados dados comparativos em relação a taxa de esplenectomia.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'taxa de esplenectomia'.

### Tempo até ao próximo tratamento

Não foram reportados dados comparativos em relação ao tempo até ao próximo tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'tempo até ao próximo tratamento'.

### Qualidade de vida

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

Não foram reportados dados comparativos em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### **Eventos adversos grau 3 ou 4**

Não foram reportados dados comparativos, relativos a eventos adversos grau 3 ou 4.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'eventos adversos grau 3 ou 4'.

### **Eventos adversos**

Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,64 (ICr95% 0,36 a 1,13), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,63; ICr95% 0,02 a 25,89).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

### **Mortalidade relacionada com o tratamento**

Não foram reportados dados comparativos, relativos a mortalidade relacionada com o tratamento.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com eltrombopag, em relação a medida de resultado 'mortalidade relacionada com o tratamento'.

### *Comparação avatrombopag vs. romiplostim*

#### *Taxa de resposta global*

Em relação à resposta plaquetária durável, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se uma razão de chances de 2,16 (ICr95% 0,03 a 69340,75), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 1,17; ICr95% 0,01 a 1380,02).

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'taxa de resposta global'.

#### *Sintomas hemorrágicos associados a PTI*

Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,17 a 0,86), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag (a legenda da Figura 21 parece ter uma gralha, uma vez que refere 'hemorragias de grau 2-4 WHO'). Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,38; ICr95% 0,00 a 119,11), sem significado estatístico.

Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 1,13 (ICr95% 0,23 a 5,63), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,46; ICr95% 0,40 a 5,38).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'sintomas hemorrágicos associados a PTI'.

#### **Taxa de esplenectomia**

Não foram reportados dados comparativos em relação a taxa de esplenectomia.

## Doptelet (Avatrombopag)

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'taxa de esplenectomia'.

### **Tempo até ao próximo tratamento**

Não foram reportados dados comparativos em relação ao tempo até ao próximo tratamento.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'tempo até ao próximo tratamento'.

### **Qualidade de vida**

Não foram reportados dados comparativos em relação a qualidade de vida.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'qualidade de vida'.

### **Descontinuação do tratamento por eventos adversos**

Não foram reportados dados comparativos em relação a descontinuação de tratamento por eventos adversos.

Consequentemente, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'descontinuação de tratamento por eventos adversos'.

### **Eventos adversos grau 3 ou 4**

Não foram reportados dados comparativos, relativos a eventos adversos grau 3 ou 4.

Deste modo, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'eventos adversos grau 3 ou 4'.

### Eventos adversos

Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,63 (ICr95% 0,32 a 1,25), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,64; ICr95% 0,00 a 201,60).

Assim, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'eventos adversos'.

### Mortalidade relacionada com o tratamento

Não foram reportados dados comparativos, relativos a mortalidade relacionada com o tratamento.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com romiplostim, em relação a medida de resultado 'mortalidade relacionada com o tratamento'.

### *Comparação avatrombopag vs. rituximab*

Não foram submetidos dados de comparação de avatrombopag com rituximab.

Conseqüentemente, não foi demonstrado benefício adicional de avatrombopag, em comparação com rituximab, em relação a nenhuma das medidas de resultado definidas na matriz de avaliação

## 7. Qualidade da evidência submetida

Não foi submetida nenhuma evidência que respondesse às perguntas de investigação incluídas na matriz de avaliação e, nomeadamente, que permitisse comparar avatrombopag com rituximab, eltrombopag, ou romiplostim, em doentes não elegíveis para esplenectomia (subpopulação 2). Também não submetida nenhuma evidência que permitisse comparar avatrombopag com rituximab, ou esplenectomia, em doentes elegíveis para esplenectomia (subpopulação 1).

A Comissão considerou as questões metodológicas que poderiam reduzir a confiança nas estimativas de efeito.

A avaliação da qualidade da evidência baseada numa meta-análise em rede, pela sua complexidade, requer métodos específicos de avaliação, que têm em conta o facto de as estimativas para cada par de intervenções poderem ser baseadas em evidência direta e indireta e a complexidade da estrutura da rede.

Os métodos CiNeMA (*Confidence in Network Meta-Analysis*) e de análise de limiares (*Threshold analysis*) têm em consideração a natureza mista (direta e indireta) da evidência e incorporam a influência de cada estudo na estimativa final. A qualidade de cada estudo não está diretamente relacionada com a sua contribuição para o resultado final. Por exemplo, um estudo de alta qualidade pode ter pouca influência nas estimativas finais da meta-análise em rede ou vice-versa. O método CiNeMA é implementado usando o *software* R (*package netmeta*) pelo que só é aplicável a meta-análises em rede efetuadas usando o método frequentista de Rücker (2012).

A análise de limiares quantifica até que ponto a evidência poderia ser alterada (por exemplo, devido a ajustamentos de viés ou variação amostral) sem alterar a recomendação, e identifica qual a nova recomendação caso a evidência saia fora dos limiares calculados. Destaca-se, em seguida, o impacto da análise de limiares:

- a análise de limiares deve ser efetuada para cada estudo incluído na meta-análise, e para cada efeito relativo calculado pela meta-análise;
- a análise de limiares é implementada no *software* R (*nmathresh*) (75) e pode ser usada para avaliar análises frequentistas ou Bayesianas;
- o resultado da meta-análise em rede é considerado robusto se for considerado improvável que a evidência possa sair dos limiares calculados; caso contrário, o resultado é sensível a prováveis alterações na evidência;
- no caso de haver estudos identificados como suscetíveis de alterar as recomendações da meta-análise em rede, estes devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações ao seu efeito estimado para além dos limiares calculados, tendo em conta o risco de viés e relevância do estudo para a população em avaliação;
- a Comissão está normalmente apenas interessada nas comparações da tecnologia em avaliação com os comparadores em uso. Os limiares calculados para estas comparações devem ser inspecionados em detalhe para determinar a plausibilidade de alterações destes efeitos para além dos limiares calculados, tendo em conta a qualidade dos estudos que compõem a rede.

A análise da certeza da evidência usando esta metodologia é da responsabilidade do TAIM que, no processo submetido, não inclui esta análise.

Contudo, a qualidade da evidência foi genericamente considerada como baixa, devido à heterogeneidade clínica das populações incluídas nos diferentes estudos, às diferenças entre estudos nas definições das medidas de resultado, e à enorme perda para seguimento observada no estudo 302.

## 8. Avaliação e comentários à evidência submetida

A Comissão avaliou o benefício adicional de avatrombopag “*para o tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas)*”.

Os critérios de avaliação definidos pelo INFARMED previam a avaliação do benefício adicional de avatrombopag, em duas subpopulações: 1- doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune idiopática crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, candidatos a esplenectomia, em que a intervenção era avatrombopag, e os comparadores eram rituximab e esplenectomia; 2- doentes adultos com púrpura trombocitopénica imune (idiopática) crónica, refratários a outros tratamentos de primeira linha, não candidatos a esplenectomia, em que a intervenção era avatrombopag, e os comparadores eram rituximab, eltrombopag, e romiplostim.

O TAIM submeteu uma revisão sistemática da literatura, e uma meta-análise em rede, em que a rede de evidência incluía 5 estudos, e permitia a comparação de avatrombopag com eltrombopag, e com romiplostim. De salientar, os estudos submetidos não permitiam avaliar o efeito do tratamento, separadamente, em populações elegíveis (subpopulação 1) e não elegíveis (subpopulação 2) para esplenectomia. A meta-análise em rede foi realizada segundo uma abordagem Bayesiana, com base numa simulação de Monte Carlo via Cadeias de Markov. A rede de evidência era uma rede em estrela, sem ciclos. Assim, não foi possível avaliar a inconsistência (diferença entre estimativas diretas e indiretas) de cada comparação de pares.

O tamanho da amostra variou entre 49 doentes (estudo 302) e 197 doentes (estudo RAISE). Excluindo o estudo RAISE, todos os outros estudos incluíram menos de 100 doentes. A definição da medida de resultado primária variou entre os diferentes estudos. No estudo E5501-G000-302 (avatrombopag) foi o número cumulativo de semanas em que se observou resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro). No estudo RAISE (eltrombopag) foi a probabilidade de se observar uma resposta plaquetária ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro) durante o período de tratamento. Nos estudos de Kuter et al (romiplostim) foram a resposta plaquetária durável ( $\geq 50.000$  plaquetas/microlitro, em pelo menos, 6 das últimas 8 semanas). Contudo, todos os estudos incluíam dados sobre resposta plaquetária durável

utilizando uma definição semelhante (ainda que em alguns estudos, como o estudo RAISE, seja uma análise pós hoc): uma resposta, definida como plaquetas  $\geq 50.000$ /microlitro, em 75% do tempo, nas últimas 8 semanas, sem terapêutica de resgate. Observaram-se algumas diferenças entre estudos na definição de terapêutica de resgate: no estudo RAISE (eltrombopag), terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, um aumento na dose da terapêutica basal, transfusão de plaquetas, ou esplenectomia, enquanto nos outros dois estudos (302 e Kuter et al), terapêutica de resgate foi definida como o início de um novo tratamento para a PTI, ou um aumento na dose da terapêutica basal. No estudo RAISE, 18% dos doentes recebendo eltrombopag, e 40% dos doentes recebendo placebo, receberam terapêutica de resgate, sendo que 5% e 6% dos doentes receberam transfusão de plaquetas, nos braços eltrombopag e placebo, respetivamente; nenhum doente foi submetido a esplenectomia. Assim, a transfusão de plaquetas significou 29,1% das terapêuticas de resgate no grupo eltrombopag, e 16,0% das terapêuticas de resgate no grupo placebo. Deste modo, as diferenças entre estudos na definição de terapêutica de resgate são clinicamente significativa, e pode enviesar estes resultados. Os tratamentos concomitantes para a PTI permitidos variaram nos diferentes estudos. No estudo 302, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas; no estudo RAISE, era permitido continuar com corticosteroides e azatioprina se tomados em dose estável nas últimas 4 semanas, micofenolato de mofetil, ciclosporina ou danazol se tomados em dose estável nas últimas 12 semanas, e se a dose destes fármacos se mantivesse estável nas primeiras 6 semanas do estudo; nos estudos de Kuter et al a definição é mais genérica, referindo apenas que os doentes podiam receber terapêutica concomitante com corticosteroides, azatioprina, ou danazol numa dose e posologia constante. Não é claro se estas diferenças podem influenciar os resultados. Em relação a eventos hemorrágicos, os estudos de Kuter et al não classificam a gravidade da hemorragia utilizando a classificação da OMS. O TAIM para fazer as comparações, partiu do pressuposto que as hemorragias de grau 2-4 da OMS são equivalentes às hemorragias de grau 2-5 reportadas por Kuter et al. No entanto, a equivalência entre estas duas definições é incerta.

Contudo, a principal limitação da meta-análise em rede, resultou do facto de, no estudo 302, ter-se observado uma muito elevada descontinuação precoce do estudo, que foi mais acentuada no braço placebo. No estudo 302 (avatrombopag), terminaram o estudo, 22/32 doentes (68,8%) incluídos no grupo avatrombopag, e 1/17 doentes (5,9%) no grupo placebo. Este facto pode enviesar os resultados, não sendo claro qual o sentido do viés.

Em termos de eficácia comparativa, avatrombopag, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (rituximab, eltrombopag, romiplostim), em relação nenhuma medida de resultados (taxa de resposta global, sintomas hemorrágicos associados à PTI, taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento).

**Na comparação entre avatrombopag e eltrombopag**, em relação à resposta plaquetária durável, avatrombopag em comparação com eltrombopag, não mostrou uma diferença com significado estatístico. Observou-se uma razão de chances de 7,06 (ICr95% 0,21 a 185017,47), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 3,95; ICr95% 0,05 a 4714, 07). Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,19 a 0,75), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,39; ICr95% 0,01 a 17,10), sem significado estatístico. Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,74 (ICr95% 0,20 a 2,83), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,06; ICr95% 0,36 a 3,12). Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e eltrombopag, observou-se um risco relativo de 0,64 (ICr95% 0,36 a 1,13), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,63; ICr95% 0,02 a 25,89). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e eltrombopag, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao

próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

**Na comparação entre avatrombopag e romiplostim**, em relação à resposta plaquetária durável, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se uma razão de chances de 2,16 (ICr95% 0,03 a 69340,75), que não teve significado estatístico. O enorme intervalo credível coloca em causa a credibilidade dos resultados. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes, embora com um intervalo credível menos largo (razão de chances 1,17; ICr95% 0,01 a 1380,02). Em relação a eventos hemorrágicos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,38 (ICr95% 0,17 a 0,86), que teve significado estatístico, favorecendo avatrombopag. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados diferentes (risco relativo 0,38; ICr95% 0,00 a 119,11), sem significado estatístico. Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 1,13 (ICr95% 0,23 a 5,63), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 1,46; ICr95% 0,40 a 5,38). Em relação a eventos adversos, na comparação entre avatrombopag e romiplostim, observou-se um risco relativo de 0,63 (ICr95% 0,32 a 1,25), que não teve significado estatístico. Utilizando o modelo de efeitos aleatórios obtiveram-se resultados semelhantes (risco relativo 0,64; ICr95% 0,00 a 201,60). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e romiplostim, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

Não foram submetidos dados de comparação de avatrombopag com rituximab.

## 9. Valor terapêutico acrescentado

A Comissão avaliou o benefício adicional de avatrombopag “*para o tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas)*”.

A Comissão concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avatrombopag em relação a rituximab, eltrombopag ou romiplostim. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

1. Uma meta-análise em rede, que incluía 5 estudos, e permitia a comparação de avatrombopag com eltrombopag, e com romiplostim, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (rituximab, eltrombopag, romiplostim), em relação nenhuma medida de resultados (taxa de resposta global, sintomas hemorrágicos associados à PTI, taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento).
2. **Na comparação entre avatrombopag e eltrombopag**, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento. Em relação à resposta plaquetária durável, observou-se uma razão de chances de 3,95 (ICr95% 0,05 a 4714, 07). Em relação a eventos hemorrágicos, observou-se um risco relativo de 0,39 (ICr95% 0,01 a 17,10). Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, observou-se um risco relativo de 1,06 (ICr95% 0,36 a 3,12). Em relação a eventos adversos, observou-se um risco relativo de 0,63 (ICr95% 0,02 a 25,89). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e eltrombopag, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

3. **Na comparação entre avatrombopag e romiplostim**, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento: Em relação à resposta plaquetária durável, observou-se uma razão de chances de 1,17 (ICr95% 0,01 a 1380,02). Em relação a eventos hemorrágicos, observou-se um risco relativo de 1,46 (ICr95% 0,40 a 5,38). Em relação a eventos adversos, observou-se um risco relativo de 0,64 (ICr95% 0,00 a 201,60). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e romiplostim, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.
4. Não foram submetidos dados de comparação de avatrombopag com rituximab.

## 10. Avaliação económica

Procedeu-se a uma análise de minimização de custos médios de tratamento entre o medicamento em avaliação ao abrigo da alínea a) do n.º 9 do artigo 25.º, do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual, face à alternativa terapêutica selecionada como comparador e com menor custo para o SNS. 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 “*para o tratamento da trombocitopenia imune primária (PTI) crónica em doentes adultos que são refratários a outros tratamentos (p. ex., corticosteroides, imunoglobulinas)*”.

A Comissão concluiu que não foi demonstrado valor terapêutico acrescentado de avatrombopag em relação a rituximab, eltrombopag ou romiplostim. Contudo, a Comissão ficou convencida do efeito benéfico do fármaco, pelo que recomenda o seu financiamento, ao abrigo do art. 25.º, n.º 9, alínea a) do Decreto-Lei n.º 97/2015, de 1 de junho, na sua redação atual.

Esta conclusão baseou-se nos seguintes factos:

1. Uma meta-análise em rede, que incluía 5 estudos, e permitia a comparação de avatrombopag com eltrombopag, e com romiplostim, não mostrou benefício adicional em comparação com nenhum dos comparadores (rituximab, eltrombopag, romiplostim), em relação nenhuma medida de resultados (taxa de resposta global, sintomas hemorrágicos associados à PTI, taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, descontinuação por eventos adversos, eventos adversos, eventos adversos de grau 3 ou 4, ou mortalidade relacionada com o tratamento).
2. **Na comparação entre avatrombopag e eltrombopag**, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento. Em relação à resposta plaquetária durável, observou-se uma razão de chances de 3,95 (ICr95% 0,05 a 4714, 07). Em relação a eventos hemorrágicos, observou-se um risco relativo de 0,39 (ICr95% 0,01 a 17,10). Em relação a eventos hemorrágicos de grau 2-4 da OMS, observou-se um risco relativo de 1,06 (ICr95% 0,36 a 3,12). Em relação a eventos adversos, observou-se um risco relativo de 0,63 (ICr95% 0,02 a 25,89). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e eltrombopag, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.

3. **Na comparação entre avatrombopag e romiplostim**, não se observaram diferenças com significado estatístico entre grupos de tratamento: Em relação à resposta plaquetária durável, observou-se uma razão de chances de 1,17 (ICr95% 0,01 a 1380,02). Em relação a eventos hemorrágicos, observou-se um risco relativo de 1,46 (ICr95% 0,40 a 5,38). Em relação a eventos adversos, observou-se um risco relativo de 0,64 (ICr95% 0,00 a 201,60). Não foram submetidos dados de comparação entre avatrombopag e romiplostim, em relação a taxa de esplenectomia, tempo até ao próximo tratamento, qualidade de vida, eventos adversos de grau 3 ou 4, descontinuação de tratamento por eventos adversos, ou mortalidade relacionada com o tratamento.
4. Não foram submetidos dados de comparação de avatrombopag com rituximab.

O custo da terapêutica com Avatrombopag é inferior ao custo da terapêutica alternativa, tendo o medicamento em causa sido alvo de contrato entre as partes com melhores condições para o SNS.

## 12. Referências bibliográficas

1. Grupo de Avaliação da Evidência. Relatório de Avaliação Farmacoterapêutico (Avatrombopag). INFARMED IP. Versão 1.0.
2. CREATIVE CEUTICAL. Network meta-analysis of efficacy and safety of avatrombopag versus comparators in adult patients with chronic immune thrombocytopenia who have had an insufficient response to a previous treatment. Version 3. 10 September 2020.