



# Avatrombopag til behandling av trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: avatrombopag

Handelsnavn:

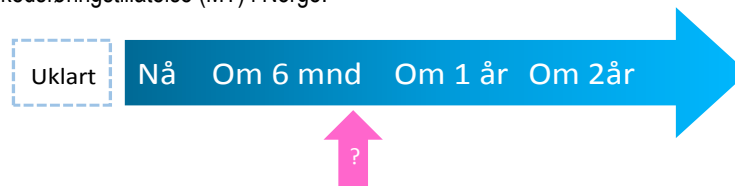
ATC-kode: B02BX (Andre systemiske hemostatika)

MT søker/innehaver: Dova Pharmaceuticals (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter et nytt virkestoff. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk MT i USA i mai 2018 (1).

## Beskrivelse av den nye metoden

Trombopoietin (TPO), som produseres i leveren, stimulerer og regulerer differensiering av benmargsceller (megakaryocytter) og produksjon av blodplater (trombocytter). Endogent TPO er ligand for TPO-reseptoren c-mpl som er uttrykt på celleoverflaten til megakaryocytter og trombocytter. TPO-reseptoragonister kan binde seg til c-mpl og stimulere produksjonen av trombocytter. Avatrombopag er en lavmolekylær TPO-reseptoragonist som binder seg til TPO-reseptoren (1-3).

Den nye metoden gjelder et nytt virkestoff, avatrombopag, og er indisert ved trombocytopeni hos voksne med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagte kirurgiske prosedyrer. Hensikten med denne metoden er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater. Legemidlet er formulert som en tablett som administreres peroralt (1).

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Kronisk leversykdom kan ha flere årsaker. Vanlige årsaker er alkoholisme eller kroniske virusinfeksjoner, blant annet hepatitt C, som fører til skrumplever (cirrhose). Cirrhose kjennetegnes med fibrose, irreversibel arrdannelse som skyldes betennelse eller toksisk skade mot leveren, og forstyrrer leverens normale funksjon.

Trombocytopeni er unormalt lav konsentrasjon av blodplater. Trombocytopeni foreligger når konsentrasjonen av trombocytter er  $< 150 \times 10^9/L$ , og verdier under  $< 100 \times 10^9/L$  gir økt blødningstendens (det foreligger forskjellige grenser). Dette kan skyldes leverskade eller en rekke andre tilstander, som autoantistoffer eller malign sykdom. Alvorlige grader av trombocytopeni omfatter vedvarende slimhinneblødning og indre blødning, mens intrakraniell blødning og slimhinneblødning kan være livstruende. En annen viktig årsak til trombocytopeni er kronisk immun idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP) (1-3).

For pasienter med cirrhose opplyser forskjellige kilder at opptil 15-70 % har trombocytopeni, avhengig av stadium og analysemetode. Alvorlig trombocytopeni kan komplisere medisinsk behandling av leversykdom og øke risikoen for blødning ved invasive prosedyrer. Kroniske virusinfeksjoner er en viktig årsak til leversykdom, og de siste årene har effektive antivirale midler mot hepatitt C blitt tilgjengelig (1-4).

## Dagens behandling

Det finnes få eller ingen legemidler godkjent for denne indikasjonen i dag. Pasienter med kronisk leverskade som skal gjennomgå inngrep med fare for blødning kan få blodplater ved behov, også profylaktisk (2).

Eltrombopag (Revolade, Novartis) er en TPO-reseptoragonist og har indikasjon for voksne med kronisk hepatitt C-virus assosiert trombocytopeni, hvor trombocytopeni hindrer eller begrenser muligheten for interferonbehandling, samt pasienter med kronisk immun idiopatisk trombocytopenisk purpura (ITP). Romiplostim (Nplate, Amgen) er et peptidantistoff som aktiverer TPO-reseptoren og øker blodplateproduksjonen, kun indisert for pasienter med ITP som er motstandsdyktige overfor annen behandling (5,6).

### Status for dokumentasjon

#### Metodevurderinger eller systematiske oversikter -norske

Vi har identifisert en norsk pågående metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff, lusutrombopag, se Nye Metoder [ID2018\\_076](#).

#### Metodevurdering eller systematiske oversikter -internasjonale

Det er registrert minst en pågående relevant forslag til internasjonal metodevurdering (7).

#### Metodevarsler

Det foreligger minst ett internasjonalt metodevarsel (1,4).

#### Klinisk forskning

De antatt viktigste studiene for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N = antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter ≥ 18 år med kronisk leversykdom og platetall < 50 x10 <sup>9</sup> /l ved baseline, og med en planlagt prosedyre <sup>†</sup> (N = 204)	60 mg eller 40 mg avatrombopag daglig (dag 1-5)	Placebotablett; dosering tilsvarende intervensjonsgruppen.	Andel pasienter som ikke krevde transfusjon av blodplater etter randomisering opp til 7 dager etter planlagt prosedyre	<a href="#">NCT01976104</a> ADAPT 2 (Fase 3)	Januar 2017  <a href="#">Resultater foreligger</a>
Pasienter ≥ 18 år med kronisk leversykdom og platetall < 50 x10 <sup>9</sup> /l ved baseline, og med en planlagt prosedyre <sup>†</sup> (N = 231)	60 mg eller 40 mg avatrombopag daglig (dag 1-5)	Placebotablett; dosering tilsvarende intervensjonsgruppen.	Andel pasienter som ikke krevde transfusjon av blodplater etter randomisering opp til 7 dager etter planlagt prosedyre	<a href="#">NCT01972529</a> ADAPT 1 (Fase 3)	Februar 2017  (Resultater inkludert i artikkel over)

<sup>†</sup> I begge studier ble det antatt av utprøver at pasientene ville ha behov for blodplate-transfusjon i forbindelse med planlagt inngrep.

\*ClinicalTrials.gov Identifier [www.clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov)

### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

Klinisk effekt relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	Ny bivirkningsprofil
Sikkerhet relativt til komparator	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnader/ressursbruk	<input checked="" type="checkbox"/>	
Kostnadseffektivitet	<input checked="" type="checkbox"/>	
Organisatoriske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Etikk	<input type="checkbox"/>	
Juridiske konsekvenser	<input type="checkbox"/>	
Annet	<input type="checkbox"/>	

### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

Hurtig metodevurdering   
Fullstendig metodevurdering

### Hovedkilder til informasjon

1. Avatrombopag. (29. mai 2018). Specialist Pharmacy Service, NHS. Hentet 04. oktober 2018, fra <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avatrombopag/>
2. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, Allen LF, Hassanein T. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*. 2018 Sep;155(3):705-718. doi: [10.1053/j.gastro.2018.05.025](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.025). Epub 2018 May 17.
3. Norsk Elektronisk legehåndbok. Hentet 18.10.2018, fra: <https://legehandboka.no/handboken/klinske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/blodplatesykdom/primar-immun-trombocytopeni/>
4. *Avatrombopag for thrombocytopenia in chronic liver disease prior to surgery*. (september 2014). Birmingham, UK: NIHR Horizon Scanning Centre.
5. European Medicines Agency. Preparatomtale Revolade (lest 24. oktober .18). Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/revolade-epar-product-information_no.pdf)
6. European Medicines Agency. Preparatomtale Nplate (lest 24. oktober 2018). Tilgjengelig fra [https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nplate-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/nplate-epar-product-information_no.pdf)
7. *Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing elective surgery (ID1105)*. (06. juni 2018). (Proposed [GID-TA10348]). National Institute for Health and Care Excellence

Dato for første publisering 12.11.2018  
Siste oppdatering 12.11.2018