



# Avatrombopag (Doptelet) til behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling

Type metode: Legemiddel

Område: Blod

Virkestoffnavn: Avatrombopag

Handelsnavn: Doptelet

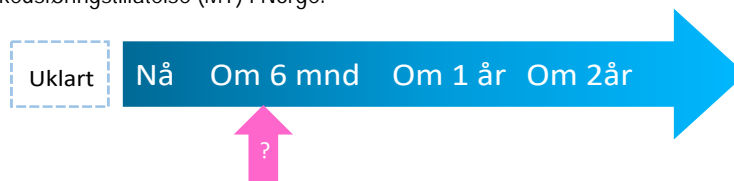
ATC-kode: B02BX08

MT søker/innehaver: Dova Pharmaceuticals Ireland Limited (1)

Finansieringsansvar: Spesialisthelsetjenesten; sykehus

## Status for bruk og godkjenning

Tidsperspektiv markedsføringsstillatelse (MT) i Norge:



Metoden omfatter en indikasjonsutvidelse. Metoden har foreløpig ikke MT i Norge eller EU, men er under vurdering hos det Europeiske Legemiddelbyrået (EMA). Metoden fikk innvilget MT i USA i juni 2019 (2).

## Beskrivelse av den nye metoden

Avatrombopag er en oralt aktiv, småmolekylær trombopoietin-reseptoragonist som stimulerer proliferasjon og differensiering av beinmargsceller (megakaryocytter), noe som resulterer i økt produksjon av blodplater (trombocytter). Avatrombopag konkurrerer ikke med reseptorer for trombopoietin (TPO) og har, når den brukes sammen med TPO, en tilleggseffekt på blodplateproduksjonen. Avatrombopag (Doptelet) er allerede godkjent til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt. Legemidlet er formulert som en tablett og administreres peroralt (1).

Antatt indikasjonsutvidelse er til behandling av trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk immunologisk trombocytopeni (tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura) (ITC), og som ikke har tilfredsstillende effekt av annen, tidligere behandling.

## Sykdomsbeskrivelse og pasientgrunnlag

Immunologisk trombocytopeni (ITP) er en tilstand der antallet blodplater (trombocytter) er for lavt (<100 x10<sup>9</sup>/l), og der årsaken antas å skyldes immunologiske mekanismer. Tilstanden ble tidligere kalt idiopatisk trombocytopenisk purpura. Årsaken er oftest autoimmun sykdom, der autoantistoff er rettet mot trombocytter slik at trombocytene brytes ned. I noen tilfeller vil immunkomplekser legge seg rundt trombocyttenes overflate og nedbrytingen av trombocytter øker veldig. Resultatet er at pasienten utvikler mangel på trombocytter, såkalt trombocytopeni. Trombocyttenes viktigste oppgave er å sørge for at blodet kan koagulere, og ved lave nivåer av disse vil pasienten vanligvis oppleve blødninger i huden som minner om blåmerker (petekier, purpura) og/eller slimhinneblødninger. I alvorlige tilfeller oppstår indre blødninger som kan bli livstruende, men livstruende blødninger er sjeldne. ITP kan opptre som en kortvarig og forbigående tilstand, eller den kan ha et langvarig (kronisk) forløp. Hos barn har sykdommen oftest et kortvarig og forbigående forløp, mens hos voksne ser man oftere et kronisk forløp. Men begge forløpsformene finnes både hos barn og voksne. ITP forekommer også sekundært til kroniske lymfoproliferative tilstander, virale infeksjoner (HIV, CMV, HCV) og ved autoimmune sykdommer (som SLE).

Hos voksne øker hyppigheten av ITP med økende alder. I en nordisk registerbasert kohort var insidensraten i Norge 2,1 per 100.000 voksne, og internasjonalt angis en insidens på 2-5 per 100.000 (3-7). Det er ikke kjent hvor mange pasienter som vil være aktuelle for denne metoden i Norge.

## Dagens behandling

Formålet med behandlingen er å øke nivået av trombocytter for å stoppe eller forebygge blødninger. Behandlingsindikasjon avgjøres av konsentrasjon av trombocytter og blødningstendens. Blødning sees sjelden ved konsentrasjoner av trombocytter

Folkehelseinstituttet har i samarbeid med Statens legemiddelverk ansvar for den nasjonale funksjonen for metodevarsling. Metodevarsling skal sikre at nye og viktige metoder for norsk helsetjeneste blir identifisert og prioritert for metodevurdering. Statens legemiddelverk har ansvar for innholdet i metodevarslere om legemidler som fremskriver et overordnet bilde av det kommende legemidlet på et tidlig tidspunkt. MedNytt er Folkehelseinstituttets publiseringsplattform for metodevarslere. For mer informasjon om metodevarslere, se [Om MedNytt](#).

>50 x10<sup>9</sup>/l. Ved behandlingskrevende sykdom er førstevalget hos voksne pasienter glukokortikoider (prednisolon, alternativt deksametason), som gir effekt hos ca. 75 % av pasientene. Hos pasienter med alvorlig grad av trombocytopeni og høy risiko for blødning kan det være aktuelt med intravenøs behandling med (høydose) immunglobulin. Andrevalget er oftest kirurgisk fjerning av milten (splenektomi), som gir effekt hos 2/3 av pasientene. Hos eldre er responsen ofte dårligere, kanskje 50 %. Indikasjon for splenektomi er manglende respons av prednisolon eller residiv etter seponering. Aktuelle behandlingsalternativer dersom første- eller andrevalget ikke er aktuelt (kontraindisert) eller ikke gir ønsket effekt, inkluderer trombopoietin-reseptoragonister (romiplostim, eltrombopag), rituksimab, eller cytostatika eller andre immunsuppressiva (f.eks. ciklosporin, vinkristin, syklofosamid, mykofenolatmofetil, danazol eller azatioprin) (4,6).

#### Status for dokumentasjon

##### Metodevurderinger eller systematiske oversikter – norske

- Vi har identifisert en metodevurdering om virkestoffet, men med en annen/beslektet indikasjon (se Nye metoder ID2018\_131).
- Vi har identifisert en metodevurdering om indikasjonen, men med et annet virkestoff (fostamatinib) (se Nye metoder ID2019\_041), samt en metodevurdering om en annen/beslektet indikasjon og med et annet virkestoff (lusutrombopag) (se Nye metoder ID2018\_076).

##### Metodevurdering eller systematiske oversikter - internasjonale

- Det er registrert pågående internasjonale metodevurderinger eller systematiske oversikter som kan være relevante (8-12).

##### Metodevarsler

- Det foreligger internasjonale metodevarsler som kan være relevante (2,13).

##### Klinisk forskning

Den antatt viktigste studien for vurdering av metoden er vist i tabellen under:

Populasjon (N =antall deltagere)	Intervensjon	Kontrollgruppe	Utfallsmål	Studienavn og nummer* (fase)	Tidsperspektiv resultater
Pasienter (kvinner og menn) ≥18 år med kronisk (primær) immunologisk trombocytopeni (ITP), platetall <30 ×10 <sup>9</sup> /l, og som tidligere har mottatt annen ITP-behandling (N=49)	Hovedstudien: avatrombopag 20 mg 1x daglig (minimum 5 mg – maksimum 40 mg), i tillegg til standard-behandling i 26 uker  Forlengelsesfasen: avatrombopag, samme dosering som over i 76 uker	Hovedstudien: placebo 1x daglig; i tillegg til standard-behandling  Åpen forlengelse: ingen	Primært utfallsmål: totalt antall uker med platetall ≥50 ×10 <sup>9</sup> /l i løpet av hovedstudien (26-uker)  Forlengelsesfasen: sikkerhet og tolerabilitet ved langtidsbehandling	NCT01438840, E5501-G000-302, Fase III	Studien er avsluttet (mars 2014). Resultater publisert.

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

#### Relevante vurderingselementer for en metodevurdering

- Klinisk effekt relativt til komparator
- Sikkerhet relativt til komparator
- Kostnader/ressursbruk
- Kostnadseffektivitet
- Organisatoriske konsekvenser
- Etikk
- Juridiske konsekvenser
- Annet

#### Hva slags metodevurdering kan være aktuell

- Hurtig metodevurdering  Legemiddelverket foreslår kostnad-nytte analyse
- Fullstendig metodevurdering

### Hovedkilder til informasjon

- 1) Statens legemiddelverk: Preparatomtale (SPC): Doptelet (avatrombopag). Tilgjengelig fra: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information\\_no.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_no.pdf)
- 2) Avatrombopag: Doptelet - Idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) - in patients with insufficient response to previous treatment. (Oppdatert 28.02.2020). Specialist Pharmacy Service, NHS. Tilgjengelig fra: <https://www.sps.nhs.uk/medicines/avatrombopag/>
- 3) Evensen S.A. Immunologisk trombocytopeni. I Store medisinske leksikon. (01.11.2019). Tilgjengelig fra [https://sml.snl.no/immunologisk\\_trombocytopeni](https://sml.snl.no/immunologisk_trombocytopeni)
- 4) Primær immun trombocytopeni (ITP). Norsk elektronisk legehåndbok (NEL). (Oppdatert 05.02.2020). Tilgjengelig fra: <https://legehandboka.no/handboken/kliniske-kapitler/blod/tilstander-og-sykdommer/blodplatesykdom/primar-immun-trombocytopeni/>
- 5) Primær immun trombocytopeni (ITP). Norsk Helseinformatikk (NHI). (Oppdatert 18.04.2017). Tilgjengelig fra: <https://nhi.no/sykdommer/blod/blodningssykdommer/primar-immun-trombocytopeni/>
- 6) T4.4.2.1 Immunologisk nedbrytning av blodplater. Norsk legemiddelhandbok. (Oppdatert 02.02.2018). Tilgjengelig fra: <https://www.legemiddelhandboka.no/legacy/chapter/T4.4.2.1>
- 7) Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. EClinicalMedicine 2019. epub. Tilgjengelig fra: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
- 8) Avatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure [ID3754]. (In development [GID-TA10621]). (2020). London: National Institute of Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/indevelopment/gid-ta10621>
- 9) Lusatrombopag for treating thrombocytopenia in people with chronic liver disease needing a planned invasive procedure. Technology appraisal guidance [TA617]. (2020). London: National Institute of Health and Care Excellence. Tilgjengelig fra: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta617/chapter/1-Recommendations>
- 10) Li C, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients With Thrombocytopenia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. Front Pharmacol. 2019 Jul 26;10:829. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31402863>
- 11) Yang R, et al. Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis. Hematology 2019; 24(1):290-299. Tilgjengelig fra: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30661482>
- 12) Simonetto D.A, et al. ACG Clinical Guideline: Disorders of the Hepatic and Mesenteric Circulation. The American Journal of Gastroenterology 2020; 115(1):18-40. Tilgjengelig fra: [https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/01000/ACG\\_Clinical\\_Guideline\\_Disorders\\_of\\_the\\_Hepatic.9.aspx](https://journals.lww.com/ajg/Fulltext/2020/01000/ACG_Clinical_Guideline_Disorders_of_the_Hepatic.9.aspx)
- 13) Avatrombopag for immune (idiopathic) thrombocytopenic purpura. (Januar 2013). (Evidence Briefing). Newcastle upon Tyne, UK: NIHR Innovation Observatory. Tilgjengelig fra: <http://www.io.nihr.ac.uk/report/avatrombopag-for-immune-idiopathic-thrombocytopenic-purpura/>

Dato for første publisering 22.05.2020  
Siste oppdatering 22.05.2020