

Medicinrådets protokol for vurdering af avatrombopag til behandling af kronisk immun trombocytopeni



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -selektion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

| | |
|------------------|---------------|
| Godkendelsesdato | 1. marts 2021 |
|------------------|---------------|

| | |
|----------------|--------|
| Dokumentnummer | 109324 |
|----------------|--------|

| | |
|----------------|-----|
| Versionsnummer | 1.0 |
|----------------|-----|



Indholdsfortegnelse

| | | |
|------------|--|-----------|
| 1. | Begreber og forkortelser..... | 3 |
| 2. | Introduktion | 4 |
| 2.1 | Kronisk immun trombocytopeni | 4 |
| 2.2 | Nuværende behandling | 5 |
| 2.3 | Avatrombopag | 7 |
| 3. | Kliniske spørgsmål | 8 |
| 3.1 | Klinisk spørgsmål 1..... | 8 |
| 3.2 | Effektmål | 8 |
| 3.2.1 | Kritiske effektmål | 9 |
| 3.2.2 | Vigtige effektmål | 10 |
| 4. | Litteratursøgning | 11 |
| 5. | Den endelige ansøgning..... | 12 |
| 6. | Evidensens kvalitet | 15 |
| 7. | Andre overvejelser | 15 |
| 7.1 | Betydning for behandlingssekvensen | 15 |
| 7.2 | Behandlingsvarighed..... | 16 |
| 7.3 | Supplerende behandling | 16 |
| 7.4 | Forhold omkring lægemiddeladministration og interaktioner | 16 |
| 7.5 | Dosisintensitet | 16 |
| 8. | Relation til behandlingsvejledning..... | 16 |
| 9. | Referencer | 17 |
| 10. | Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet | 18 |
| 11. | Versionslog | 19 |
| 12. | Bilag..... | 20 |
| | Bilag 1: Søgestrengene | 20 |



1. Begreber og forkortelser

| | |
|------------------|---|
| ASH | <i>American Society of Hematology</i> |
| CTCAE | <i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i> |
| EMA: | Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>) |
| EPAR: | <i>European Public Assessment Report</i> |
| EUnetHTA: | <i>European Network for Health Technology Assessment</i> |
| FDA: | <i>The Food and Drug Administration</i> |
| FINOSE: | Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger |
| GRADE: | System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>) |
| HTA: | Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>) |
| IQWiG: | <i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i> |
| ISTH: | <i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i> |
| ITP: | <i>Immun trombocytopeni</i> |
| ITT: | <i>Intention-to-treat</i> |
| MKRF: | Mindste klinisk relevante forskel |
| NICE: | <i>The National Institute for Health and Care Excellence</i> |
| PICO: | Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>) |
| PP: | <i>Per Protocol</i> |
| RR: | Relativ risiko |
| SAE: | <i>Serious adverse event</i> |
| SMD: | <i>Standardized Mean Difference</i> |
| TPO-RA: | Thrombopoetin receptor-agonist |

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 2. marts 2021



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Swedish Orphan Biovitrum A/S (SOBI), som ønsker, at Medicinrådet vurderer avatrombopag til patienter med primær kronisk immun trombocytopeni, som er refraktære over for andre behandlinger. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 19. november 2020.

2.1 Kronisk immun trombocytopeni

Immun trombocytopeni (ITP) er en autoimmun sygdom, som forårsager øget nedbrydning af blodplader (trombocytter) og forstadier hertil (megakaryocytter), hvilket resulterer i et nedsat antal af cirkulerende blodplader. Blodpladerne er nødvendige, for at blodet kan størkne (koagulere), og patienter med ITP har pga. det lave antal blodplader en øget risiko for blødninger.

ITP er en eksklusionsdiagnose, som stilles på baggrund af blodprøver og diagnostiske tests, der har til formål at udelukke andre årsager til blodplademangel. Som led i udredningen foretages også ofte ultralydsscanning af milten og evt.

knoglemarvsundersøgelse. Diagnosen kan stilles, når blodpladetallet er $< 100 \times 10^9$ pr. liter, selvom den nedre grænse i normalområdet er højere end dette (150×10^9 pr. liter). Dette skyldes dels, at der først er behandlingsindikation ved betydeligt lavere værdier (typisk $20-30 \times 10^9$ pr. liter), samt at personer med et blodpladetal mellem $100-150 \times 10^9$ pr. liter har en god prognose og sjældent falder til lavere værdier. Der skelnes mellem primær ITP (ingen kendt årsag) og sekundær ITP, som opstår ved andre kendte autoimmune sygdomme og visse knoglemarvssygdomme. ITP betegnes som *persisterende*, når den nedsatte mængde af blodplader varer over 3 måneder, og *kronisk*, når den har varet i over 12 måneder.

Sygdommen findes både hos børn, hvor den ofte er forbigående, og hos voksne, hvor sygdommen oftest er kronisk med varierende sværhedsgrad og behandlingsbehov. Medianalderen ved diagnose er 55 år, men varierer meget.

Kronisk ITP forekommer i Danmark hos ca. 10 ud af 100.000 indbyggere med en incidens hos voksne på ca. 2,8 pr. 100.000 om året [1]. Fagudvalget anslår ud fra forbrugsopgørelser, at omkring 150 patienter kandiderer til behandling med avatrombopag, og at der årligt vil være omkring 30 nye patienter, der kandiderer til behandlingen.

Patienternes symptomer inkluderer hudblødninger (purpura) i form af 1-2 mm store røde pletter på huden (petekkier) eller større blå mærker (ekchymoser) og blødning fra slimhinder i næse, mund, urinveje, tarm mv. Almindelige manifestationer er derfor også kraftige menstruationer (menoragi), mens blødning fra mave-tarmkanalen i form af synligt blod i afføring eller blødning fra urinveje med blodig urin er sjældnere. Af størst alvorlighed for patienter med ITP er deres forhøjede risiko for indre blødninger, herunder transfusionskrævende tarmlblødninger og intrakranielle blødninger. Alvorlige



blødninger forekommer sjældent, men risikoen stiger med alderen. Således har patienter > 60 år højere risiko end yngre. I Danmark har patienter med kronisk ITP en 1-års risiko for hospitalisering af enhver årsag på 15 %, hvilket er 4,5 gange højere end alders- og kønsmatched personer. 5-års risikoen for intrakranielle blødninger er 1,4 %, hvilket er 3,2 gange højere end alders- og kønsmatched borgere, mens risikoen for andre alvorlige blødninger, der kræver indlæggelse, er 3,6 %, hvilket er 4,4 gange baggrundsbeholdningens [2]. Patienter, som tidligere har haft alvorlig blødning, har en højere risiko for en ny blødning [3].

Patienternes livskvalitet kan påvirkes af blødningerne, men desuden også af træthed, af frygten for alvorlige blødninger samt af bivirkninger og ulemper ved behandling af sygdommen. Livskvaliteten hos patienter med kronisk ITP er betydeligt forringet, sammenlignet med baggrundsbeholdningen, og er på niveau med en række andre kroniske sygdomme som f.eks. leddegigt og cancer [4].

Patienter med kronisk ITP har en dødelighed på ca. 1,5 i forhold til en dansk baggrundsbeholdning [5], hvilket svarer til, at den forventede middellevetid sænkes med knap 4 år. Den forhøjede dødelighed hænger bl.a. sammen med, at sygdommen er forbundet med risiko for andre hæmatologiske komplikationer og kardiovaskulær sygdom, forhøjet risiko for tromboser og hæmatologisk kræft. Trombosedensiteten er sandsynligvis multifaktoriel og muligvis relateret til autoimmunitet, men kan også skyldes, at patienterne, på grund af frygten for blødninger, i mindre omfang bliver behandlet med antikoagulerende behandling og trombocytthæmmere, som ellers ville have været indiceret. Forklaringen på den øgede forekomst af hæmatologisk kræft er formentlig, at ITP er en eksklusionsdiagnose, hvor en evt. underliggende knoglemarvssygdom ikke altid er synligt til stede på diagnosetidspunktet. Derudover kan de immunsuppressive behandlinger, der benyttes som standardbehandling til ITP, også være kræftfremkaldende. Blandt andet af disse grunde forbliver patienter med ITP ofte i langvarig opfølgning.

2.2 Nuværende behandling

Behandlingsbehovet ved ITP vurderes på baggrund af kliniske symptomer og blodpladetallet. Et blodpladetallet på < 20-30 x 10⁹/L er en typisk behandlingsindikation hos nydiagnosticerede patienter.

Nydiagnosticerede patienter behandles oftest i 2-3 måneder med glukokortikoider eller i 4 uger med rituximab, som anvendes off-label (evt. i kombination). Behandlingsbehovet er ofte tilbagevendende (hos 60-75 %), hvilket skyldes tilbagefald af sygdommen. Tilbagefald viser sig ved blødning i slimhinderne eller faldende trombocytaltal og defineres som et markant fald i trombocytaltal til udgangspunktet før behandling eller lavere.

Har patienten haft et godt respons på den første behandling, vil dette oftest gentages ved tilbagevendende behandlingsbehov, indtil responset ikke længere er tilfredsstillende, eller tilbagefaldene er hurtige eller mange. I princippet ophører en



virksom behandling af kronisk ITP først, hvis der er tegn på spontan remission af den autoimmune sygdom, eller hvis respons tabes, eller der opstår bivirkninger.

Behandling af kronisk ITP er individualiseret og afhænger af effekt og bivirkninger ved tidligere behandlinger samt en vurdering af alder, blødningsrisiko, komorbiditeter (herunder samtidige lægemidler), risiko for traumer mm. [3].

Behandlingsmuligheder efter glukokortikoider og evt. rituximab inkluderer først og fremmest trombopoetin-receptor agonister (TPO-RA), som omfatter lægemidlerne eltrombopag (daglig tabletbehandling) og romiplostim (subkutan injektion én gang om ugen) [6]. Flest patienter behandles med eltrombopag som følge af administrationsvejen. Har patienten ikke effekt af eltrombopag, udelukker det ikke en effekt af romiplostim eller omvendt [7–9]. Typisk afprøves en anden TPO-RA-behandling ved svigt af den første. Hvis TPO-RA ikke har en effekt, kan immunsuppressive behandlinger såsom dapson, danazol, mycophenolate mofetil, azathioprin eller ciclosporin også anvendes [3]. I den nyeste American Society of Hematology (ASH) guideline bliver behandling med TPO-RA'er eller rituximab anbefalet som 2. linjebehandling, mens de øvrige immunsuppressive anbefales i senere behandlingslinjer [6]. Samtlige immunsuppressive behandlinger har dog ikke indikation til ITP og anvendes derfor off-label. Evidensen for behandling af ITP med immunsuppressive er dårlig, men den kliniske erfaring er lang, og nogle patienter har god effekt af disse lægemidler.

Behandling med både TPO-RA'er og immunsuppressive er længerevarende (ofte flere år). TPO-RA'er virker hurtigt, mens immunsuppressive har mere langsomt indsættende effekt (ofte uger til måneder). Valget mellem immunsuppressive behandlinger og TPO-RA-behandling sker bl.a. på baggrund af overvejelser om behovet for hurtigt indsættende effekt, alder og vurdering af den forventede behandlingsvarighed, idet langvarig immunsuppressiv behandling kan være kontraindiceret på grund af risiko for infektioner og kræft.

Hos patienter med kronisk ITP vil behandlingsbehovet være vedvarende eller tilbagevendende resten af livet, men sjældent ses spontan remission. Fagudvalget vurderer der sker hos ca. 5 %.

I akutte situationer, ved behov for hurtigt indsættende effekt, kan immunglobuliner eller transfusion med blodplader anvendes. [3] Effekten af behandlingerne er hurtigt indsættende, men meget kortvarig. Transfusion med blodplader bør kun anvendes ved kritisk blødning eller forud for akut operation.

Monitorering

Patienter med ITP trænes i selvobservation (f.eks. for blå mærker) og monitoreres med kliniske oplysninger og blodprøver. Patienternes kontrolbehov varierer meget, men typisk tages en blodprøve hver 6. måned. Patienter i vedvarende behandling vil typisk monitoreres oftere.



2.3 Avatrombopag

Avatrombopag er en thrombopoietin receptor-agonist (TPO-RA), som stimulerer proliferation og differentiering af megakaryocytter i knoglemarven og derved fremmer dannelsen af blodplader.

Avatrombopag har i forvejen i European Medicines Agency (EMA) indikation til svær trombocytopeni hos voksne patienter med kronisk leversygdom, for hvem et invasivt indgreb er planlagt.

Denne vurdering omhandler indikationsudvidelse til voksne patienter med primær kronisk immun trombocytopeni, som er refraktære over for andre behandlinger (f.eks. glukokortikoider og immunglobuliner).

Fagudvalget bemærker, at betegnelsen *refraktær* har en uaktuel definition i nuværende klinisk praksis, idet definitionen forudsætter, at milten er fjernet (splenektomi). Tidligere var splenektomi en almindelig anvendt behandlingsmulighed til kronisk ITP, men splenektomi anvendes sjældnere i dag og aldrig til børn. I dag anvendes betegnelsen *refraktær* mere uspecifikt om patienter, der ikke responderer tilfredsstillende over for en eller flere almindeligt anvendte behandlinger.

Fagudvalget bemærker desuden, at immunglobuliner kun anvendes i akutte situationer, og mener, at avatrombopag bør placeres som en 2. linjebehandling efter glukokortikoider og evt. rituximab på linje med de øvrige TPO-RA'er.

Avatrombopag indtages oralt som tabletter á 20 mg en gang dagligt. Tabletterne indtages i forbindelse med et måltid.

Avatrombopag doseres efter antallet af trombocytter i blodet. Generelt skal den laveste mulige dosis anvendes for at opnå og vedligeholde et trombocytaltal på $\geq 50 \times 10^9/L$. Initialdosis er 20 mg (dvs. én tablet) pr. dag. Dosis kan både optitreres (til 40 mg) og nedtitreres.

Avatrombopag kan gives i kombination med anden ITP-behandling, f.eks. glukokortikoider.

Hos patienter med øget tromboseisiko bør behandling med avatrombopag overvejes nøje og foregå med særlig omhyggelig monitorering [10].

Fagudvalget forventer som udgangspunkt, at behandling med avatrombopag er længerevarende, men at varigheden kan variere fra måneder til livslang.



3. Kliniske spørgsmål

Medicinrådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinrådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinrådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har avatrombopag sammenlignet med eltrombopag for patienter med primær kronisk ITP, som er refraktære over for tidligere behandlinger med glukokortikoider og evt. rituximab?

Population

Patienter ≥ 18 år med primær kronisk ITP, som er refraktære over for tidligere behandling med glukokortikoider og minimum ét andet immunsuppressivum som f.eks rituximab?

Intervention

Avatrombopag 20 mg pr. dag (startdosis), som kan optitreres til 40 mg pr. dag.

Komparator

Eltrombopag 50 mg pr. dag (startdosis), som kan optitreres til 75 mg pr. dag.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Effektmål

Medicinrådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hver effektmål har Medicinrådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinrådet for valget af effektmål og MKRF.



Tabel 1 Oversigt over valgte effektmål

| Effektmål* | Vigtighed | Effektmålsgruppe** | Måleenhed | Mindste klinisk relevante forskel |
|----------------------|-----------|---|--|-----------------------------------|
| Livskvalitet | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline målt ved SF-36 | 8 point |
| | | | Andelen af patienter, der opnår en stigning på ≥ 8 point | 10 %-point |
| Alvorlige Blødninger | Kritisk | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel, der oplever alvorlige blødninger | 1 %-point |
| Mindre blødninger | Vigtigt | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel, der oplever mindre blødninger | 10 %-point |
| Blodplade-respons | Vigtigt | Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel af patienter med blodpladetal $> 50 \times 10^9/L$ efter 6 måneder | 10 %-point |
| Bivirkninger | Vigtigt | Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger | Andel, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser | 5 %-point |
| | | | Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen | - |

*For alle effektmål ønsker Medicinrådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentlighedskriterier, som Medicinrådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.2.1 Kritiske effektmål

Livskvalitet

I denne patientpopulation, hvor behandlingen kan forventes at være langvarig, og patienternes livskvalitet er forringet af både symptomer, frygt for symptomer og behandlingen, betragter fagudvalget effektmålet som kritisk for vurderingen.

I dansk klinisk praksis måles patienternes livskvalitet ikke rutinemæssigt. Fagudvalget vurderer, at SF-36 vil være et relevant værktøj at anvende i denne vurdering, da værktøjet er valideret i patienter med blødersygdom og anvendt i tidligere studier af livskvalitet hos ITP-patienter. SF-36 indeholder 8 domæner, som hver kan scores fra 0-100. 8 point anvendes typisk som en klinisk relevant forskel. Fagudvalget ønsker at se resultater for livskvalitet opgjort samlet og for hvert domæne og betragter en forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline på 8 point som mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget ønsker som supplement også at se andelen af patienter, der opnår en



stigning på ≥ 8 point og betragter en forskel på 10 %-point som en mindste klinisk relevant forskel.

Alvorlige blødninger

Alvorlige blødninger er sjældne, men er det mest frygtede symptom ved ITP, især intrakraniell blødning, da det kan lede til død eller varige mén. Det er derfor kritisk for patienten, at behandlingen forhindrer alvorlige blødninger. Alvorlig blødning kan defineres i henhold til en række definitioner, herunder f.eks. CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) eller *WHO Bleeding scale*, som er en skala med fem niveauer fra 0-4.

Fagudvalget ønsker andelen af patienter, der oplever alvorlige blødninger, opgjort efter længst mulig opfølgningstid med CTCAE og *WHO Bleeding Scale* eller andre skalaer, der er sammenlignelige. Et dansk retrospektivt studie har estimeret 5-års risikoen for hospitalisering som følge af intrakranielle blødninger til 1,4 % blandt patienter med kronisk ITP, hvor især patienter > 60 år var i højest risiko. Derudover var 5-års risikoen for hospitalisering som følge af blødning (andre end intrakraniell blødning) 3,6 % [2]. Sidenhen er TPO-RA blevet en tilgængelig behandling, som yderligere har kunnet reducere risikoen. Derfor anser fagudvalget i dag risikoen for alvorlig blødning hos patienter i behandling med en TPO-RA som endnu mindre. Af den årsag fastsætter fagudvalget den mindste klinisk relevante forskel til 1 %-point. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med længst mulig opfølgningstid.

3.2.2 Vigtige effektmål

Mindre blødninger

Fagudvalget finder det relevant at vurdere effektmålet *mindre blødninger* defineret i overensstemmelse med CTCAE eller *WHO bleeding scale*. Mindre blødninger omfatter blødninger, som ikke møder kriterierne for en alvorlig blødning, men som enten kræver medicinsk intervention, indlæggelse eller fremmøde hos en læge for at blive vurderet. Disse blødninger er ofte generende for patienten og har betydning for patienternes livskvalitet og potentielt for deres vedholdenhed i forhold til deres behandling. Baseret på studiedata oplever omkring 20 % af patienterne i behandling med eltrombopag mindre blødninger i løbet af 6 måneder [11]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.

Andel af patienter med blodpladetal $\geq 50 \times 10^9/L$

Blodpladetallet er et surrogat for patientens blødningsrisiko og af mindre betydning for patienten, derfor har fagudvalget anvendt effektmålsgruppen Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger. Til trods for dette anser fagudvalget effektmålet som relevant, fordi det er et tal, der monitoreres i klinikken og er brugbart i forhold til at kunne vurdere, hvor hurtigt effekten af avatrombopag indsættes. Derudover indgår effektmålet også i vurderingen af, hvad patienterne ellers kan modtage af medicin, og om de kan gennemgå kirurgiske indgreb.



Fagudvalget ønsker andelen, som opnår et *blodpladetal* $\geq 50 \times 10^9/L$, opgjort efter 6 måneders behandling, med og uden behov for supplerende medicin. Omkring 60 % opnår tilstrækkeligt respons på de TPO-RA, som anvendes i dag. Derfor vurderer fagudvalget, at mindste klinisk relevante forskel skal være 10 %-point. Som supplement ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med kurver, der viser udviklingen af blodpladetalene over hele opfølgningstiden samt en opgørelse af varigheden af responset.

Bivirkninger

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, da det er et effektmål, der belyser tyngden og alvorligheden af bivirkninger. Behandlingen med TPO-RA forventes at være langvarig, og behandlingsophør belyser, hvor godt interventionen og komparator tolereres af patienterne.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet er vigtigt for vurderingen og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, som ophører behandling på grund af uønskede hændelser med længst mulig opfølgningstid. Baseret på studiedata ophører ca. 15 % med nuværende behandling inden for 6 måneder [11]. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 5 %-point er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser, at ansøger opgør bivirkningsprofilen med henblik på en kvalitativ gennemgang. Opgørelsen skal indeholde alle bivirkninger af enhver grad rapporteret i de kliniske studier. Bivirkninger af grad 3-4 bedes opgjort separat.

Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Fagudvalget er særligt opmærksomme på andelen, som får tromboser.

4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data,

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der ikke findes studier, hvor avatrombopag er sammenlignet direkte med eltrombopag. Derfor skal ansøger søge efter studier til en indirekte sammenligning.

Søgestrengene fremgår af bilag 1. Derudover skal ansøger konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator.

Ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:



Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimaterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.
- Angiv en sensitivitetsanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.



Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvise situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.

Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan



disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

7.1 Betydning for behandlingssekvensen

Medicinerådet ønsker, at det i den sundhedsøkonomiske analyse imødekommes, hvordan indførelsen af den ansøgte intervention i dansk klinisk praksis vil påvirke behandlingssekvensen, hvad angår type, varighed og forventet effekt. Fagudvalget ønsker at ansøger belyser evidensen for at behandle med avatrombopag og eltrombopag efter hinanden.



7.2 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvor længe patienterne kan forventes at være i behandling med avatrombopag og komparator. Den forventede behandlingsvarighed bedes afspejlet i tidshorisonten i den sundhedsøkonomiske model.

7.3 Supplerende behandling

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med data, der belyser, hvorvidt patienter i behandling med avatrombopag har et reduceret behov for supplerende med glukokortikoider og immunglobuliner i sammenligning med komparator.

7.4 Forhold omkring lægemiddeladministration og interaktioner

Ved administration af eltrombopag skal man være opmærksom på kation-interaktion, som betyder, at det ikke bør indtages sammen med divalente kationer såsom calcium, magnesium og jern, og patienten derfor ikke må indtage f.eks. mejeriprodukter 4 timer før og 2 timer efter dosering af eltrombopag. Fagudvalget beder ansøger redegøre for, om der er restriktioner forbundet med dosering af avatrombopag.

7.5 Dosisintensitet

Da både avatrombopag og komparator kan dosisjusteres, og der i klinisk praksis er behandlingspause, bedes ansøger redegøre for den forventede dosisintensitet for avatrombopag og komparator, samt belyse hvor stor en del af patienterne, der forventes i perioder at kunne ophøre behandling med avatrombopag henholdsvis eltrombopag.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* [internet]. 2019 [citeret 21. december 2020];14:80–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.08.011>.
2. Nørgaard M, Jensen A, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Blood* [internet]. 2011 [citeret 26. januar 2021];117(13):3514–20. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263148/>
3. Frederiksen H, Leinøe E, Dorff MH, Gudbrandsdottir S. Vejledning for diagnostik og behandling af primær immuntrombocytopeni (ITP).
4. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* [internet]. 2018 [citeret 26. januar 2021];11(12):975–85. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444433/>
5. Frederiksen H, Lund M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia : a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;260–7.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
7. Cantoni S, Carpenedo M, Stefano V De, Mazzucconi MG, Carrai V, Ruggeri M, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients : A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol*. 2018;93:58–64.
8. Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:1–9.
9. Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fiertes F, Ríos de las MA, Torres M, Raya JM, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):372–7.
10. EMA - European Medicines Agency. Doptelet : EPAR - Product information. European Medicines Agency. 2019.
11. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): A 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* [internet]. 2011 [citeret 1. februar 2021];377(9763):393–402. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20739054/>



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

| Sammensætning af fagudvalg | |
|--|---|
| Formand | Indstillet af |
| Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i> | Lægevidenskabelige Selskaber |
| Medlemmer | Udpeget af |
| Kaper Røikjær Jensen <i>Afdelingslæge</i> | Region Nordjylland |
| Henrik Frederiksen <i>Professor, overlæge</i> | Region Syddanmark |
| Birgitte Lausen <i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
| Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i> | Region Hovedstaden |
| Mikkel Helleberg Dorff <i>Overlæge</i> | Region Sjælland |
| Klaus Reineck <i>Afdelingslæge</i> | Dansk Selskab for Klinisk Immunologi |
| Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i> | Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse |
| <i>Udpegning i gang</i> | Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase |
| <i>Kan ikke udpege en kandidat</i> | Danske Patienter |

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 27-29, 3.th.

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

medicinraadet@medicinraadet.dk

11. Versionslog

Versionslog

| Version | Dato | Ændring |
|---------|---------------|--------------------------|
| 1.0 | 1. marts 2021 | Godkendt af Medicinrådet |



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgstreng til PubMed:

| # | Søgstreng | Kommentar |
|-----|--|--|
| #1 | Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic[mh] | |
| #2 | ITP[tiab] OR (werlhof*[tiab] AND disease[tiab]) OR (purpura[tiab] AND thrombocytop*[tiab]) OR ((idiopathic[tiab] OR autoimmun*[tiab] OR immun*[tiab]) AND thrombocytop*[tiab]) | |
| #3 | #1 OR #2 | Samlet søgning for populationen |
| #4 | Avatrombopag[nm] | Søgetermer for interventionen |
| #5 | avatrombopag[tiab] OR AKR-501[tiab] OR AKR501[tiab] OR Doptelet*[tiab] OR E5501[tiab] OR YM-477[tiab] OR YM477[tiab] | |
| #6 | Eltrombopag[nm] | Søgetermer for komparator |
| #7 | eltrombopag[tiab] OR Promacta*[tiab] OR Revolade*[tiab] OR SB-497 115[tiab] | |
| #8 | #4 OR #5 OR #6 OR #7 | Intervention + komparator |
| #9 | (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomised[tiab] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans [mh]) | Cochrane RCT-filter |
| #10 | Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti] | Eksklusion af ikke-relevante publikationstyper |
| #11 | #3 AND #8 | |
| #12 | #11 AND #9 | |
| #13 | #12 NOT #10 | Endelig søgning |



Søgestreng til CENTRAL:

| # | Søgestreng | Kommentar |
|-----|---|--|
| #1 | (idiopathic near/2 thrombocytopenic near/2 purpura):kw | |
| #2 | ITP:ti,ab | |
| #3 | (purpura near thrombocytopen*):ti,ab | |
| #4 | ((idiopathic or autoimmun* or immun*) near thrombocytopen*):ti,ab | |
| #5 | #1 or #2 or #3 or #4 | Samlet søgning for populationen |
| #6 | (avatrombopag or AKR-501 or AKR501 or Doptelet* or E5501 or YM-477 or YM477):ti,ab,kw | Søgetermer for interventionen |
| #7 | (eltrombopag or Promacta* or Revolade* or SB-497 115):ti,ab,kw | Søgetermer for komparator |
| #8 | #6 or #7 | Intervention + komparator |
| #9 | NCT*:au | |
| #10 | ("conference abstract" or review):pt | |
| #11 | (clinicaltrials.gov or trialsearch):so | Eksklusion af ikke-relevante publikationstyper |
| #12 | (abstract or conference or meeting or proceeding*):so | |
| #13 | #9 or #10 or #11 or #12 | |
| #14 | (#5 and #8) not #13 | |
| #15 | #14 not pubmed:an | Endelig søgning |