

## Nyilvános összefoglaló

### 1. Kérelem tárgya

A kérelem a **Doptelet 20 mg filmtabletta, 10x** készítmény társadalombiztosítási támogatásba történő felvételére irányul.

A Kérelmező a nevezett termék **kiemelt, indikációhoz kötött támogatását** kéri a következő új, létesítésre javasolt indikációs ponton:

*„Súlyos thrombocytopenia kezelése súlyos májbetegségben szenvedő felnőtt betegek körében, akiknél invazív beavatkozás elvégzését tervezik.”*

A készítmény hatóanyaga, a **B02BX08** ATC-kódú **avatrombopag**, mely jelenleg nem támogatott.

A **Doptelet 20 mg filmtabletta, 10x** alkalmazási előírásában szereplő terápiás javallat a következő:

*„A Doptelet a súlyos thrombocytopenia kezelésére javallott súlyos májbetegségben szenvedő felnőtt betegek számára, akiknél invazív beavatkozás elvégzését tervezik.*

*A Doptelet a primer krónikus immunthrombocytopenia (ITP) kezelésére javallott más kezelésekre (pl. kortikoszteroidok, immunglobulinok) refrakter felnőtt betegek számára.”*

*(Doptelet is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease who are scheduled to undergo an invasive procedure.)*

A kérelem PICO struktúráját az **1. táblázat** mutatja.

### 1. táblázat: A kérelmezett indikáció PICO struktúrája

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
olyan súlyos májbetegségben szenvedő felnőtt betegek, akiknél invazív beavatkozás elvégzését tervezik	avatrombopag +/- profilaktikus vérlemezke transzfúzió	a standard kezelésnek tekinthető +/- profilaktikus vérlemezke transzfúzió	az ADAPT-1 és ADAPT-2 vizsgálatok elsődleges végpontja: <ul style="list-style-type: none"><li>• azon, kezelésre reagáló beteg aránya, akiknek vérzés miatt nem volt szükségük trombocita transzfúzióra vagy bármilyen egyéb életmentő beavatkozásra a randomizálást vagy legfeljebb 7 nappal a tervezett beavatkozást követően a modellben alkalmazott input adatok a kezelés sikerességére vonatkozó, NMA-ból származó hatásossági végpontok:</li><li>• nem megfelelő vérlemezkeszám valószínűsége, amely transzfúziót eredményez</li><li>• mentő terápiát igénylő betegek aránya</li></ul>

Forrás: TÉF saját összeállítás a benyújtott elemzés alapján

---

## 2. A kérelmezett indikációban alkalmazható és elérhető kezelési alternatívák

### 2.1. A kérelmezett indikációban alkalmazható kezelések

A krónikus májbetegségben szenvedő betegek körében végzett invazív beavatkozások különös kihívást jelentenek, mivel a vérzési kockázat fokozott lehet. A vérzés kialakulásának mechanizmusa több tényezőre is visszavezethető és függ az eljárás típusától, a májelégtelenség súlyosságától, a társbetegségektől, mint például a krónikus vesebetegség, az alkalmazott gyógyszerektől, valamint az ereket - portális hipertenzió következtében kialakult - változásaitól.

Szakértői ajánlások a trombopoetin-receptor agonisták (avatrombopag, luszutrombopag) alkalmazását javasolják olyan súlyos thrombocytopeniában szenvedő (vérlemezkeshám  $<50 \times 10^9 /l$ ), magas vérzési kockázattal járó invazív beavatkozás előtt álló betegek számára, akik esetében elegendő idő áll rendelkezésre a vérlemezkeshám emelkedésének kialakulására (pl. 10-13 nap).

A vérlemezke transzfúzió alkalmazása javasolt olyan súlyos thrombocytopeniában szenvedő betegek számára, akik esetében sürgősségi, magas vérzési kockázattal járó, invazív beavatkozás elvégzése szükséges.

A klinikusok ésszerű választása lehet a TPO-RA alkalmazása nélküli, szoros megfigyelés mellett végzett beavatkozások kivitelezése is.

Ugyanakkor a szakértők hangsúlyozzák, hogy javasolt minden beteg esetében egyéni terápiás megközelítést alkalmazni.

### 2.2. A kérelmezett indikációban hazai körülmények között elérhető kezelések

A kérelmezett indikációban jelenleg a profilaktikus vérlemezke transzfúzió érhető el támogatott terápiaként Magyarországon.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező a költség-hasznossági modellben a profilaktikus vérlemezke transzfúziót tekintette komparátor terápiának.

A Kérelmező komparátor-választása a szakmai irányelvek, a hazai támogatási rend és klinikai gyakorlat figyelembevételével megfelelő.

A komparátorválasztás ugyanakkor az alábbi limitációkkal rendelkezik: a vizsgálatok mindkét karján alkalmazható volt a vérlemezke transzfúzió, a placebo karokon nem minden beteg részesült profilaktikus transzfúzióban, így a hatásossági eredmények nem általánosíthatók a teljes betegkörre.

## 4. A kérelmezett technológia orvosszakmai bizonyítékainak bemutatása és bizonyítékainak értékelése

### 4.1. Hatásosság

A terápia nem kuratív, a betegség tüneteit csökkenti.

Az avatrombopag hatásosságát és biztonságosságát két azonos elrendezésű, multicentrikus, randomizált, kettős vak, placebokontrollos, fázis 3 vizsgálatban (ADAPT-1 és ADAPT-2) tanulmányozták olyan a krónikus májbetegségben szenvedő felnőtt betegek körében, akiknél beavatkozások elvégzését tervezik és trombocitaszámuk  $< 50 \times 10^9/l$ .

A vizsgálatokba összesen 435 fő régóta fennálló májbetegség miatt alacsony vérlemezkeszámmal rendelkező beteg vett részt. Az avatrombopag hatásosnak bizonyult a vérlemezkeszám növelésében az invazív eljárást megelőzően az elsődleges végpont tekintetében, mely azon betegek száma volt, akiknél a randomizálástól az invazív eljárást követő 7 napig nem volt szükség vérlemezke transzfúzióra vagy egyéb életmentő kezelésre („salvage”) a kiterjedt vérzés megelőzése érdekében.

A teljes betegpopuláció esetében a 40 mg avatrombopagot kapó betegek 88,0%-ának nem volt szüksége transzfúzióra vagy salvage kezelésre, szemben a placebót kapó betegek 35,8%-ával. A súlyosabb thrombocytopeniában szenvedő betegeknek a napi 60 mg avatrombopaggal kezelt betegek 66,9%-ának nem volt szüksége transzfúzióra vagy salvage kezelésre, szemben a placebót kapó betegek 28,6%-ával (2. táblázat). Ez kb. 91 fő minimálisan kezelni szükséges beteget (MSZKB) jelent a 40 mg avatrombopagot kapó betegek esetében, míg kb. 67 fő MSZKB-t a 60 mg avatrombopagot kapó betegek körében.

A vérlemezkeszám alakulását vizsgáló másodlagos végpontok esetében előnyösebb volt az avatrombopag a placebohoz viszonyítva.

A vérzések előfordulását feltáró végpontként vizsgálták. A két vizsgálatban összesen a WHO  $\geq 2$  fokozatú vérzések előfordulása összevethető volt az avatrombopag és placebo csoportokban mind az alacsony, mind a magas kiindulási trombocitaszámú kohorszban: rendre 3,8% vs. 3,3% ill. 2,6% vs. 4,6% értékek mellett. Az ADAPT-2 vizsgálatban 3 beteg esetében alakult ki thromboembóliás esemény a magas kiindulási trombocitaszámú kohorszban.

Az avatrombopag hatásossága a vizsgált alcsoportokban hasonló volt az összesített fázis 3 vizsgálati populációban.

A vizsgálatok torzítási kockázatát az IQWiG alacsonynak ítélte a vizsgálatok szintjén, két végpont esetében (azon betegek száma, akik esetében nem volt szüksége transzfúzióra, WHO  $\geq 2$  fokozatú vérzések száma) pedig magasnak.

## 2. táblázat: Az elsődleges végpont összesített és vizsgálatonkénti eredménye

Vizsgálat	Alacsony kiindulási vérlemezkeszám		Magas kiindulási vérlemezkeszám	
	avatrombopag	placebo	avatrombopag	placebo
ADAPT-1	65,6% (59/90)	22,9% (11/48)	88,1% (52/59)	38,2% (13/34)
ADAPT-2	68,6% (48/70)	34,9% (15/43)	87,9% (51/58)	33,3% (11/33)
FAS	66,9% (107/160)	28,6% (26/91)	88,0% (103/117)	35,8% (24/67)
A placebohoz viszonyított különbség (95%CI)	38,3 (26,5-51,1) p<0,0001		52,2 (39,3-65,1) p<0,0001	
MSZKB	91 fő		67 fő	

FAS: Full Set Analysis, CI: konfidencia intervallum, MSZKB: minimálisan kezelni szükséges beteg

Forrás: saját készítés a Doptelet EMA dokumentációi alapján

### 4.2. Relatív hatásosság

A standard kezelésnek tekinthető vérlemezke transzfúzió alkalmazásához viszonyított hatásosságot a 4.1. fejezetben bemutatott ADAPT-1 és ADAPT-2 vizsgálatok eredményei jellemzik.

A modellben alkalmazott, kezelés sikerességére vonatkozó input adatok a Kérelmező megbízásából készült, nem publikált hálózati metaanalízisből származnak.

### 4.3. Irányelvek ajánlásai

A nemzetközi irányelvek ajánlásaiban szerepel a TPO-RA alkalmazása, ugyanakkor az útmutatók megfogalmazásai nem egységesek, különös tekintettel a betegség és beavatkozás jellemzőire, valamint a beteg állapotára vonatkozóan. Egyes ajánlások általánosságban nem javasolják, más ajánlások fokozott kockázat esetén megfelelő választásként jellemzik a TPO-RA-k alkalmazását súlyos májbetegség elektív, invazív beavatkozásai előtt.

## 5. Egészség-gazdaságtani bizonyítékok összefoglalása

### 5.1. Egészség-gazdaságtani elemzés célja és típusa

A társadalombiztosítási támogatási kérelemhez egy költség-hasznossági típusú teljeskörű gazdasági elemzés készült, melyben az avatrombopag terápia a profilaktikus vérlemezke transzfúzióval, mely az egyetlen támogatott hazai komparátor, kerül összevetésre. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 35 napos időtávon modellezi a kezelés sikerességét, illetve annak hatását magára az invazív beavatkozás sikerességére.

A gazdasági elemzést a forgalomba hozatali engedélyben is szereplő, ADAPT-1 és ADAPT-2 vizsgálatok poolozott mintáját alapul véve készítették el.

### 5.2. Egészség-gazdaságtani elemzés bemeneti paraméterei és feltételezései

Az elemzésben vizsgált eljárások hatásossági adatainak bemeneti adatai az avatrombopagot, a placebóval összevető ADAPT-1 és ADAPT-2 vizsgálatokból, a hasznossági adatok az szekunder forrásokból, az erőforrás-felhasználási mintázatok finanszírozói adatbázis-elemzésekből származnak. A további gyógyszeres kezelés költségei hazai, finanszírozói adatforrásokból származnak.

### 5.3. Egészség-gazdaságtani elemzés eredménye és értékelése

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az avatrombopag terápia esetében többlet-egészségnyereséget ( $3,26 \times 10^{-5}$  QALY) és alacsonyabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít a profilaktikus vérlemezke transzfúzió komparátorral szemben az alapesetben bemutatott 35 napos időtávon. Ennek megfelelően az avatrombopag terápia alapesetben számított ICER-e (XXX Ft/QALY) alacsonyabb, mint a kérelmezett készítmény esetén releváns, az egy főre jutó GDP másfélszeresében meghatározott küszöbérték.

Az avatrombopag terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően az elkerült vérzési eseményekből és a transzfúzióval kapcsolatos mellékhatásokból származik; a várható megtakarítások forrása pedig döntően az elkerült transzfúziók magas költsége.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező a betegszám becslésére egy epidemiológiai adatokkal támogatott KSH adatbázis-elemzést alkalmaz, mely alapján a teljes kezelt betegszám az avatrombopag terápia esetében az 1., 2 és 3. év végére 50, 100 és 150 főre tehető.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

A költségvetési hatás elemzésben a Doptelet listaáron számított kiszerezésenkénti bruttó fogyasztói ára XXX Ft. A kezelés várható időtartama 5 nap ez alapján a kúraköltség mértéke XXX Ft a 40 és  $50 \times 10^9/l$  közötti vérlemezke szám esetén és XXX Ft a  $40 \times 10^9/l$  vérlemezke szám alatti esetben.

A komparátor profilaktikus vérlemezke transfúzió esetén nincs különálló gyógyszeres terápiás költség. A profilaktikus vérlemezke transfúzió kezelés költsége XXX Ft.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező által várt, listaáron számított, az avatrombopag terápia összegzett bruttó költségvetési hatása XXX, XXX, XXX Ft a befogadói döntést követő 1., 2., 3.. A profilaktikus vérlemezke transfúzió komparátor költségeit is figyelembe vevő nettó költségvetési hatás - XXX, XXX, XXX Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

#### Irányelvek

- A Kérelmező nem mutatta be a vonatkozó szakmai irányelveket.
- A nemzetközi irányelvek ajánlásaiban szerepel a TPO-RA alkalmazása, ugyanakkor az útmutatók ajánlásai nem egységesek.

#### Populáció

- A kérelmezett indikáció és a terápiás javallat szövegezése eltérő az angol ill. magyar dokumentációban (súlyos májbetegség vs. krónikus májbetegség).
- Az avatrombopagot nem vizsgálták olyan betegeknél, akiknek a kórelőzményében thromboemboliás esemény szerepelt.
- Az avatrombopag súlyos májkárosodásban (Child-Pugh C stádium, MELD pontszám > 24) szenvedő betegeknél való alkalmazására vonatkozóan korlátozott mennyiségű információ áll rendelkezésre.
- Az avatrombopag hatásosságát és biztonságosságát nem állapították meg az olyan nagyobb műtétek esetében, mint a laparotomia, a thoracotomia, a nyitott szívműtét, a craniotomia vagy a szervek excisiója.
- Korlátozott információ áll rendelkezésre az avatrombopag alkalmazására vonatkozóan olyan betegeknél, akik korábban már részesültek avatrombopag-kezelésben.

#### Végpontok

- Bár a vizsgálatokban igazolódott a TPO-RA-k vérlemezkeszám növelő hatása, a vizsgálatokat nem a vérzési kockázat mérésére tervezték, így ezen végpontról nem áll rendelkezésre információ.
- A klinikailag és betegek számára is releváns vérzést jellemző végpontok feltáró végpontként kerültek értékelésre.
- Az avatrombopag klinikai vizsgálataiban az alkalmazott vérlemezke transfúziók száma nem képezte a vizsgált végpontok részét.

## Vizsgálati elrendezés:

- A klinikai vizsgálatok során a betegek 24,2%-a ill. 18,1%-a esetében jelentettek major eltérést a vizsgálati protokolltól.

## Egészség-gazdaságtani elemzés input adatai

- Az egészség-gazdaságtani elemzésben az elkerült költségek egyik fő forrása a vérlemezke transzfúziók számának különbsége az avatrombopag ill. a placebo karon, mely az NMA-ban vizsgált végpontok egyike. Ugyanakkor az avatrombopag klinikai vizsgálataiban ez a mutató nem képezte a vizsgált végpontok részét.
- Nem világos, hogy a modellezés során figyelembe vett transzfúzió alkalmazásának költségeit miért a C81-C96 BNO kódú (nyirok- és vérképző szervek és rokon szövetek rosszindulatú daganatai) betegkör alapján kerültek meghatározásra a krónikus májbetegség esetében, továbbá hogy miért kerültek elszámolásra olyan HLA tipizálási vizsgálatok, melyet nem alkalmaznak a vérlemezke transzfúziók során.

## 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Az egészség-gazdaságtani elemzés legfontosabb limitációja, hogy a Kérelmező a transzfúzió költségeivel kapcsolatosan jelentős bizonytalanságot vitt be a modellbe, melyek HLA tipizálási eljárások szükségességével és a vércszítmények átlagosított költségével kapcsolatosak. Az egészség-gazdaságtani elemzésben ezek a feltételezések egy nem jól számszerűsíthető, az inkrementális költségeket és az egészségnyereséget befolyásoló bizonytalansági tényező, mely jelentős.

További limitációnak tekinthető, hogy a számszerűsített többlet-egészségnyereség mértéke alapján az egészség-gazdaságtani elemzés típusa nem tekinthető megfelelően megalapozottnak, költség-minimalizációs elemzés lebonyolítása is indokolható lett volna.

## 8. Nemzetközi kitekintés

A NICE, SMC és NCPE szervezetek javasolják az avatrombopag támogatását a kérelmezett CLD indikációban. Az IQWiG értékelése alapján a közepes és súlyos vérzési kockázattal járó beavatkozások esetében az avatrombopag alkalmazása jelentős hozzáadott előnnyel jár a gondos megfigyelés és várakozás komparátor stratégiához viszonyítva a kérelmezett CLD indikációban. Az enyhe vérzési kockázattal járó beavatkozások esetében az avatrombopag alkalmazása nem jár hozzáadott előnnyel.

A HAS értékelése alapján az avatrombopag által nyújtott klinikai előny nem elegendő ahhoz, hogy indokolja az avatrombopag támogatásba fogadását a kérelmezett CLD indikációban.

A CADTH és ICER-Review szervezetek nem értékelték az avatrombopagot a kérelmezett CLD indikációban.

---

## 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint az avatrombopag terápia nyújtotta a klinikai többletelőny megléte valószínűsíthető, mértéke nem meghatározható a vérlemezke transzfúzió komparátorhoz viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető végponton, mely azon betegek száma volt, akiknél a randomizálástól az invazív eljárást követő 7 napig nem volt szükség vérlemezke transzfúzióra vagy egyéb életmentő kezelésre a kiterjedt vérzés megelőzése érdekében. Ezt magas evidencia szintű, direkt összehasonlításból származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

Nem áll rendelkezésre klinikai bizonyíték arra vonatkozóan, hogy a klinikailag jelentős vérzések száma tekintetében előnyösebb-e az avatrombopag alkalmazása, mint a vérlemezke transzfúzió alkalmazása.

A kérelmezett készítmény nem tekinthető hiánypótlónak, azonban meghatározott célcsoport (nagy vérzési kockázattal járó beavatkozások) esetén többletelőnyt nyújthat a jelenlegi terápiákhoz képest.

A rendelkezésre álló egészség-gazdaságtani bizonyítékok alapján a Doptelet alkalmazásával költségmegtakarítás és többlet-egészségnyereség számszerűsített a profilaktikus vérlemezke transzfúzió komparátorral szemben, az egészség-gazdaságtani elemzés típusa a klinikai többletelőnyről szóló konklúzió alapján megalapozottnak tekinthető. A benyújtott elemzés alapján a profilaktikus vérlemezke transzfúzió komparátorral szemben a technológia hazai körülmények között a kérelmezett listaáron költséghatékony. A Doptelet társadalombiztosítási támogatásba vétele egyértelműen megtakarítást eredményez a finanszírozó részére.

Jelen beadvány következtetéseinek döntéshozatali célú felhasználhatósága korlátozott az alábbi okok miatt:

- Nem áll rendelkezésre klinikai bizonyíték az avatrombopag vérzések előfordulására gyakorolt kedvezőbb hatásáról a standard kezeléshez viszonyítva.
- Bizonytalanság jellemzi az átlagos transzfúzió költséget.
- A mellékhatások előfordulásának gyakorisága bizonytalansággal terhelt.
- Bizonytalanság jellemzi a kezelés újbóli alkalmazhatóságát és annak gyakoriságát.

A technológiaértékelés felülvizsgálata javasolt a biztonságosságra vonatkozó új adatok megjelenésekor.