

# 1 Nyilvános összefoglaló

## 1. Kérelem tárgya

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

A Kérelmező a nevezett termék kiemelt, indikációhoz kötött támogatását kéri a következő meglévő indikációs ponton:

### **Eü 100 56. pont**

*Súlyos, krónikus immun (idiopátiás) trombocytopeniás purpurában (ITP) (BNO D6930) szenvedő felnőtt betegek részére (vérlemezkeszám  $30 \times 10^9/l$  alatt van és fokozott a vérzési rizikó),*

*ha a korábbi gyógyszeres (pl.: kortikoszteroiddal vagy immunglobulinnal végzett) terápiára tartósan nem reagált*

*és azt követő splenectomiára refrakterré vált vagy ha a splenectomia dokumentáltan (hematológus-sebész-aneszteziológus team véleménye alapján) ellenjavallt,*

*a kezelést fel kell függeszteni, ha a vérlemezkeszám négyheti, maximális adag alkalmazása mellett sem éri el a klinikailag jelentős vérzés elkerüléséhez szükséges szintet.*

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

A Doptelet 20 mg filmtabletta 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.*

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

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

Populáció	Beavatkozás	Komparátor	Végpont
Krónikus ITP-ben szenvedő <b>felnőtt</b> betegek másod- és többedvonalas kezelése	avatrombopag 20 mg napi 1x per os	romiplosztim eltrombopag	NMA alapján: vérlemezke válasz előfordulási valószínűsége és időtartama, vérzések előfordulása, mellékhatások

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 megjelölt indikációban elérhető terápiás alternatívák a trombopoetin-receptor agonisták (TPO-RA – Thrombopoetin Receptor Agonist): az eltrombopag (Revolade) és a romiplosztim (Nplate).

Emellett gyógyszeres kezelésként adható még a Syk-inhibitor fostamatinib (Tavlesse), illetve immunszuppresszív kezelések: azatioprin, ciklosporin A, ciklofoszfamid, danazol, dapszon, mikofenolát mofetil, illetve vinca alkaloidok és off-label rituximab.

Terápiás alternatíva lehet a lép műtéti eltávolítása (szplenektómia) is.

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a TPO-RA-k, így a kérelmezett avatrombopag is a rituximabbal és a szplenektómiával ellentétben nem egyszeri terápiák, folyamatosan szükséges alkalmazni őket.

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

A kérelmezett indikációban jelenleg az eltrombopag és a romiplosztim támogatottak az EÜ100 56-os pont szerint. Az azatioprin az Eü90.20/a emelt támogatási ponton támogatott felnőtt betegeknek, krónikus ITP-ben. Támogatott beavatkozás krónikus ITP-ben a lép műtéti eltávolítása is.

## 3. Komparátorválasztás

A Kérelmező költséghasznossági elemzésében a két támogatott TPO-RA, az eltrombopag és a romiplosztim kezelések a komparátor terápiák.

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

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

### 4.1. Hatásosság

Az avatrombopag placebóval szembeni hatásosságát egy 26 hétig tartó, fázis 3-as, multicentrikus, randomizált, kettős vak vizsgálatban (302-es vizsgálat, NCT01438840) értékelték. A vizsgálatban összesen 49, korábban legalább egy ITP-kezelésben részesült felnőtt beteg vett részt (avatrombopag: 32 fő, placebo: 17 fő)

A betegek napi egyszer 20 mg-os kezdő avatrombopag dózist kaptak, melyet később a trombocitaválasz alapján módosíthattak.

A vizsgálatban az elsődleges hatásossági végpont azon hetek összesített száma volt, amikor a trombocitaszám értéke meghaladta az  $50 \times 10^9/l$ -t a 6 hónapos kezelési időszak alatt sürgősségi terápia nélkül. Másodlagos végpontként vizsgálták a 8. napig választ elérő betegek arányát, illetve az ITP-re adott kiegészítő kezelés elhagyásának/dóziscsökkentésének előfordulását.

Az avatrombopag kezelés hatására a betegek vérlemezke-válasza szignifikánsan hosszabb volt, mint a placebót kapó betegeké:

- avatrombopag: medián 12,4 hét [min-max: 0-25] vs.
- placebo: 0 hét [min-max: 0-2];  $p < 0,0001$ .

Az avatrombopaggal kezelt betegek nagyobb arányának volt küszöbérték feletti a trombocitaszáma a 8. napon (66% [95%CI: 49,2-82,1] vs. 0,0%;  $p < 0,0001$ ). Az avatrombopag-kezelt betegek nagyobb arányánál csökkent az egyidejűleg alkalmazott ITP-gyógyszerek alkalmazása a kiindulástól számítva a placebohoz képest, azonban a hatás statisztikailag nem volt szignifikáns (33,3% [95%CI: 9,5-57,2] vs. 0,0%;  $p = 0,1348$ ).

A vérzések előfordulásában és a mentő-terápia szükségességében nem volt különbség az avatrombopag és a placebo között.

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy a placebo karon a kezelést a betegek zöme hatástalanság miatt megszakította ( $n=16/17$ ), így az avatrombopag kezelés átlagos expozíciós ideje 2,6-szerese volt a placebo karon eltöltött időnek, mely az incidencián alapuló végpontok eredményeit bizonytalansággal terheli.

#### 4.2. Relatív hatásosság

A Kérelmező az elemzésébe egy szisztematikus irodalomkereséssel alátámasztott, nemzetközi, lektorált folyóiratban is publikált hálózatos metaanalízis (NMA – Network MetaAnalysis Wojciechowski és mtsai, 2021) eredményeit építette be. Az NMA az avatrombopag hatásosságát vizsgálta az eltrombopaggal, a romiplosztimmal és a fostamatinibbel szemben, korábbi kezelésre nem reagáló krónikus ITP-ben szenvedő felnőtt betegek esetén.

Az NMA eredményei szerint az avatrombopag a vérlemezke-válasz, a mentő-terápiák szükségessége, a kiegészítő ITP-kezelések elhagyhatósága és a súlyos vérzések (WHO 2-4) előfordulási gyakoriságának csökkentése tekintetében nem tért el szignifikánsan a többi TPO-RA-tól és a fostamatinibtól.

Az NMA eredményei szerint a bármilyen súlyosságú vérzések előfordulását az avatrombopag jobban csökkentette, mint az eltrombopag (IRR: 0,38 [95%CrI: 0,19-0,75]; IRR: Incidence Rate Ratio, incidencia-ráta hányados) vagy a romiplosztim (IRR: 0,38 [95%CrI: 0,17-0,89]).

Az NMA eredményei szerint sem az egyes kezelések között, sem pedig a placebohoz képest nem azonosítottak olyan mellékhatást, mely az avatrombopag esetében gyakoribb lett volna.

**A TéF felhívja a figyelmet**, hogy az NMA-ba bevont vizsgálatok magas heterogenitása, alacsony betegszáma és a kezeléseket főként a placebo karon megszakító betegek magas aránya miatt az NMA eredményei jelentős mértékű bizonytalansággal terheltek.

### 4.3. Irányelvek ajánlásai

A 2011-2013 között hatályos hazai szakmai irányelv említi ITP kezelésére másodvonalon a trombopoetin-receptor agonistákat, a rendelkezésre álló evidenciákat a minőség tekintetében I/b, illetve IIa szintűnek értékeli.

A nemzetközi ajánlások nem tesznek különbséget a hatásosság terén az egyes TPO-RA-k között. A másodvonalszintű terápia megválasztását a kezelőorvosra és a betegre bízják, hangsúlyozva, hogy érdemes figyelembe venni a beteg preferenciáit (szeretne-e műtétet), a kezelés várható időtartamát és a remissziós hajlamot, az esetleges társbetegségeket, a készítmények eltérő adagolás-módját és mellékhatás-profilját.

#### 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 (AVA) terápia alapesetben az eltrombopag és kiegészítésként a romiplosztim kezeléssel kerül összevetésre, primer krónikus immunthrombocytopeniában (ITP) szenvedő, más kezelésekre refrakter felnőtt betegek körében. A gazdasági elemzés alapja egy globális egészség-gazdaságtani modell hazai körülményekre adaptált változata. Az elemzés 4 hetes ciklusokban 35 éves időtávval számol, ami a betegkör 44,6 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (32,08 év) is figyelembe véve *az élethosszig tartó időtávot is meghaladja*.

Az egészség-gazdaságtani elemzés célpopulációja megfeleltethető a forgalomba hozatali engedélyben szereplő terápiás javallatnak, illetve átfed az az AVA (fázis III-as) klinikai vizsgálat populációjával.

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

A modellben alkalmazott kiindulási betegjellemzők az AVA klinikai vizsgálat alapján kerültek meghatározásra. Az elemzésben vizsgált eljárások terápiás válaszadási rátái a cég által készített, időközben publikált, hálózatos meta-analízisből származnak. A modellben vizsgált betegutakat egy nemzetközi felmérés alapján, hazai szakértői vélemények figyelembevételével határozták meg. Az egyidejűleg kapott ITP kezeléseket és mentő terápiákat hazai alkalmazására vonatkozó információk NEAK adatkérésből származnak. A modell hasznossági és biztonságossági bemeneti adatait szekunder adatforrások (az eltrombopag és a romiplosztim NICE beadványai) alapján töltötték fel.

Az erőforrás-felhasználási mintázatok forrása az érvényes járóbeteg és fekvőbeteg eljárástörzsek (OENO kézikönyv és HBCS súlyszám forintértékek), a hazai szakorvosok véleményének kérdőíves felmérése, valamint a Kérelmező saját NEAK adatkérése. A további gyógyszeres kezelések egységkötségeinek meghatározása a Publikus Gyógyszertörzs alapján történt.

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

A Kérelmező által készített egészség-gazdaságtani elemzés az avatrombopag terápia esetében többlet-egészségnyereséget (0,124 QALY) és magasabb várható költségeket (XXX Ft) számszerűsít az eltrombopag komparátorral szemben a bemutatott 35 éves időtávon, így az avatrombopag terápia alapesetben számított ICER értéke (XXX Ft/QALY) *magasabb*, mint a TEM érték alapján képzett küszöbérték, *az egy főre jutó GDP másfélszerese*. Az avatrombopag terápia által elért többlet-egészségnyereség forrása döntően a magasabb válaszadási ráta; a várható többlet-költségek forrása pedig döntően a gyógyszeres kezelés, valamint a beteg monitorozás költségei.

A beadvány tartalmazza a romiplosztim terápiával szembeni összevetést is, mely alapján az avatrombopag terápia *dominánsnak* tekinthető, mert XXX Ft megtakarítás mellett 0,048 inkrementális egészségnyereséget biztosít. A többlet-egészségnyereség forrása szintén a magasabb válaszadási ráta, a várható megtakarítások az alacsonyabb kezelési és adminisztrációs költségekből, valamint az elkerült vérzéses eseményekből adódó kisebb ellátási költségekből adódnak.

## 6. Betegszám és költségvetési hatás nagysága

### 6.1. Becsült betegszám

A Kérelmező epidemiológiai megközelítéssel, valamint finanszírozói adatok figyelembevételével becsülte a várható betegszámokat. A teljes kezelésbe vonható betegszám 600 főnek adódott, amelyből az avatrombopag részére, a 10%-15%-18% -os piaci felfutást feltételezve, a döntést követő évekre rendre 60 fő, 100 fő, illetve 120 fő kezelése várható.

### 6.2. Az összehasonlításra kerülő terápiák költsége

## 2. táblázat: Az avatrombopag, az eltrombopag és a romiplosztim gyógyszerkészítményeinek költségei

Terápia	Termelői ár	Bruttó fogyasztói ár	Támogatási összeg	NTK	Éves terápiás költség
Doptelet 20 mg 10x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Revolade 25 mg 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft
Revolade 50 mg 28x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	
Nplate 250 mcg 1x	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft	XXX Ft

Forrás: Téf saját szerkesztés

A számítások során alkalmazott egységköltések forrása a publikus gyógyszertörzs, illetve a Kérelmező saját becslései. Az adagolásra vonatkozó információk az avatrombopag esetében az alkalmazási előírásból származik, a romiplosztim és az eltrombopag esetében WHO DDD szerint számoltak.

A kasszahatás számszerűsítése során támogatotti áron számoltak, az EÜ ponton való támogatásnak megfelelően. Az éves terápiás költségek számításakor alapesetben figyelembe vették a doboz/ampulla veszteséget is.

### 6.3. Költségvetési hatás

A Kérelmező a becsült költségvetési hatást a támogató döntést követő első 3 évre számszerűsítette. A Doptelet terápia *bruttó költségvetési hatása* támogatotti áron számolva, befogadó döntés esetén XXX Ft, XXX Ft és XXX Ft. Befogadó döntés nélkül a várható bruttó támogatáskiáramlás (eltrombopag+romiplosztim) rendre XXX Ft, XXX Ft; XXX Ft. A Doptelet piaci felfutását és a további gyógyszerkészítmények piaci megoszlásának átrendeződését is figyelembe véve a *nettó támogatás-kiáramlás* a támogató döntést követő 1-3. évben XXX-XXX-XXX Ft.

## 7. A benyújtott elemzés limitációi

### 7.1. Orvosszakmai limitációk

Az elemzés legfőbb limitációja, hogy az eltrombopaggal és a romiplosztimmal szembeni összehasonlításhoz nem áll rendelkezésre direkt összehasonlító vizsgálat, **csak indirekt összehasonlítás érhető el.**

**A TéF felhívja a figyelmet,** hogy az NMA-ba bevont vizsgálatok magas heterogenitása, alacsony betegszáma, rövid megfigyelési ideje és a kezeléseket főként a placebo karokon megszakító betegek magas aránya miatt az NMA eredményei jelentős mértékű bizonytalansággal terheltek.

**A TéF felhívja a figyelmet,** hogy az elemzés nem mutat be korrekciót az egyes vizsgálatok populációinak és végpont-definícióinak különbségeire, illetve az NMA-ba bevont vizsgálatok torzítási kockázatának jellemzése sem került a beadványban bemutatásra.

**A TéF felhívja a figyelmet,** hogy a nemzetközi ajánlások nem tesznek hatásosságban és biztonságosságban különbséget az egyes TPO-RA-k között.

Az abszolút kockázat-csökkenés jellemzéséhez a minimálisan kezelni szükséges betegszám/kezelési idő számítása nehézségekbe ütközik, ugyanis az eltrombopaggal és a romiplosztimmal való összehasonlítás során a vizsgálati populációk és a végpont definíciók eltérései, az eltérések a követési időkben és az indirekt összehasonlítás módszertani korlátai egyaránt bizonytalansággal terhelik az összehasonlítást.

Az avatrombopag pivotális 302-es vizsgálatának betegszáma a többi TPO-RA pivotális vizsgálataihoz képest is alacsony volt.

Az avatrombopag pivotális vizsgálatában a betegek 35-37%-a a beválogatást megelőzően részesült TPO-RA kezelésben.

Az avatrombopaggal nem állnak rendelkezésre hosszútávú biztonságossági és hatásossági adatok, emiatt a CHMP engedélyezést követő biztonságossági vizsgálat elvégzését kérte, különös tekintettel a tromboembóliás eseményekre, a hepatotoxicitásra, a csontvelői fibrózisra és az esetleges mieloproliferatív hatásra.

## 7.2. Egészség-gazdaságtani limitációk

Primer krónikus immunthrombocytopeniában (ITP) szenvedő, más kezelésekre refrakter felnőtt betegek beválogatásával, nagy betegszámon a komparátorokkal szembeni direkt összehasonlító klinikai vizsgálatok nem állnak rendelkezésre, ezért a relatív hatásosság leképezésére a cég által készített NMA-t használták fel. Az elemzés limitációiból adódóan a számszerűsített egészségnyereség nagyfokú bizonytalansággal terhelt.

Az AVA klinikai vizsgálatban megfigyelt medián expozíciós idő 43,9 hét volt, ezzel szemben az egészség-gazdaságtani elemzés időtávja 35 év. A rendelkezésre álló klinikai evidenciák hosszú távú extrapolációja további bizonytalanságot rejt magában a terápia hatásosságára, költséghatékonyságára vonatkozóan. A limitáció nem számszerűsíthető.

Az elemzés 35 éves időtávval számol, ami a betegkör 44,6 éves korban várható hátralévő átlagos élettartamát (32,08 év) is figyelembe véve az élethosszig tartó időtartamot is meghaladja. A limitáció hatása nem jelentős, a különböző időtávok hatását a költséghatékonysági eredményekre a 4.2 fejezetben mutattuk be.

A modellezésben technikai hibákat azonosítottunk a mortalitás paraméterezésével, és a diszkontálás módszerével kapcsolatosan. Az azonosított limitációk nincsenek hatással a költséghatékonysági eredményekre.

A Revolade 25 mg és 50 mg filmtabletta, valamint az Nplate 250 mikrogramm-os készítmények esetében dobozonkénti+hatérték alapú támogatásvolumen szerződések voltak érvényben 2021.12.31-ig, melyek meghosszabbítása esetén a tényleges nettó ár eltérhet a listaártól. A limitáció számszerűsíthető és befolyásolja a költséghatékonysági konklúziót (lásd 4.4 fejezet).

Az Egészségügyi Közlöny LXXI. Évfolyamának 21. számában kihirdetésre került az Emberi Erőforrások Minisztériumának egészségügyi szakmai irányelve az egészség-gazdaságtani elemzések készítéséhez és értékeléséhez. Az irányelv a költségvetési hatás elemzés időtávjának bemutatását a terápia befogadását követő 4 évre vonatkozóan határozza meg, ezzel szemben a Kérelmező a döntést követő 3 éves időtávra készítette az elemzést. Az azonosított limitáció nem számszerűsíthető.

A hatásosságban mutatkozó ekvivalencia igazolására irányuló klinikai bizonyítékok alapján felmerül, hogy az egészség-gazdaságtani elemzés választott típusa nem megfelelő, alapesetben költség-minimalizációs elemzés is indokolható lenne.



**OGYÉI**

Országos Gyógyszerészeti  
és Élelmezés-egészségügyi Intézet

Technológia-értékelő Főosztály

1135 Bp. Szabolcs u. 33.  
Levélcím: 1372 Postafiók 450.  
Tel: (1) 8869-300  
E-mail: ogyei@ogyei.gov.hu  
Web: www.ogyei.gov.hu

## 8. Nemzetközi kitekintés

**HAS:** Nem javasolták befogadásra mivel nem érhető el a többi TPO-RA-val szemben direkt összehasonlító vizsgálat. A 302-es pivotális vizsgálat populációjának nagymértékű heterogenitása és a nagyszámú major protokoll-deviáció miatt a vizsgálat eredményeinek klinikai relevanciája kérdéses, illetve a kezelés előnye sem a vérzések előfordulásának csökkenésében, sem az életminőség javulásában nem mutatkozott meg. Az avatrombopag klinikai jelentősége elégtelen (SMR – Service Medical Rendu: Insufficient), **a klinikai többletelőny** (ASMR - Amélioration du service médical rendu: Sans objet) pedig emiatt **nem értelmezhető**.

Az IQWiG értékelése szerint **a klinikai többletelőny megléte nem bizonyított az eltrombopag és romiplosztim komparátorokhoz viszonyítva**. A G-BA döntésének indoklása szerint a Kérelmező által bemutatott metaanalízis a beválogatott vizsgálatok és a keresés módszertanának nem kellő bemutatása, illetve a végpontok szelektív elemzése miatt a klinikai többletelőny megállapítására nem alkalmas.

**NICE:** ITP indikációban nem értékelte.

**SMC:** Szűkített indikációs körben, magas vérzési rizikójú vagy tünetes ITP-s betegeknek javasolták befogadásra.

**NCPE:** Gyorsított értékelésben vizsgálták, nem javasolták befogadásra. Ártárgyalásokat követően 2021 októberében befogadták.

**CADTH:** értékelés folyamatban, előzetes vázlat 2022 júliusára várható.

## 9. Konklúzió

A klinikai bizonyítékokon alapuló többletelőny mértékének TéF által javasolt besorolása szerint **az avatrombopag** terápia nyújtotta klinikai többletelőny **megléte nem megállapítható** az eltrombopag és romiplosztim **komparátorokhoz** viszonyítva, a klinikailag relevánsnak tekinthető tartós vérlemezke válasz előfordulási gyakorisága végpont. Ezt alacsony evidencia szintű, **indirekt összehasonlításból** származó orvosszakmai bizonyítékok támasztják alá.

A megjelölt indikációban fennáll a kielégítetlen terápiás szükséglet, a jelenleg elérhető kezelések mellett a terápiás válasz időtartama változó, gyakoriak a relapszusok, illetve a kezeléssel összefüggő toxicitás.

A Kérelmező alapeseti elemzése alapján a Doptelet 20 mg filmtabletta 10x készítmény a jelenleg érvényes egészség-gazdaságtani irányelvben meghatározott költséghatékonysági küszöbértéket is figyelembe véve, hazai körülmények között, a rendelkezésre álló információk alapján, az *eltrombopag komparátorral* szemben, a kérelmezett listaáron *nem költséghatékony*. Minden más paramétert változatlanul hagyva, a termelői ár XXX%-os csökkentése mellett lenne igazolható a készítmény költséghatékonysága, XXX%-os árcsökkentés esetén már dominánsnak tekinthető a kérelmezett terápia az *eltrombopag* komparátor listaárával szemben. Ugyanakkor a nem számszerűsíthető bizonytalanságok miatt a készítmény hazai körülmények között való alkalmazása során elérhető egészségnyereség elmaradhat a Kérelmező becslésétől, mely a költséghatékonyság igazolásához szükséges árcsökkentés mértékét is befolyásolhatja. A kiegészítő elemzésben *romiplosztim* komparátorral szemben azonban *domináns* terápiának bizonyult. Az *avatrombopag* befogadása esetén *mérsékelt* költségvetési kiáramlás várható.

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

- a relatív hatásosság jellemzésére egy indirekt összehasonlító elemzés eredményeit használták fel;
- az NMA-ba bevont vizsgálatok magas heterogenitása, alacsony betegszáma és a kezeléseket főként a placebo karokon megszakító betegek magas aránya miatt az NMA eredményei jelentős mértékű bizonytalansággal terheltek;
- az *avatrombopag* hosszútávú hatásosságáról és biztonságosságáról nem áll rendelkezésre kellő mennyiségű klinikai adat;
- a komparátor készítmények támogatásvolumen szerződéseinek lehetséges meghosszabbítása az elemzést szintén bizonytalansággal terheli.