

Hurtig metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) - Indikasjon II. Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.

Oppsummering av innsendt dokumentasjon

27-04-2021

Statens legemiddelverk

FORORD

Nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten skal bidra til at nye metoder som er aktuelle å innføre i spesialisthelsetjenesten blir vurdert på en systematisk måte i forhold til effekt og sikkerhet, samt konsekvenser for helsetjenesten og samfunnet før disse tas i rutinebruk. Hovedlinjene i systemet er beskrevet i Nasjonal helse- og omsorgsplan 2011-2015 og Stortingsmelding 10 (2012-2013), God kvalitet – trygge tjenester. De regionale helseforetak, Folkehelseinstituttet, Statens legemiddelverk og Helsedirektoratet samarbeider om oppgavene knyttet til systemet kalt «Nye Metoder». Samlet skal nasjonalt system for innføring av nye metoder i spesialisthelsetjenesten bidra til rasjonell bruk av ressursene i helsetjenestene.

Statens legemiddelverk har fått tildelt ansvar for utarbeidelse av hurtige metodevurderinger av enkeltstående legemidler. En hurtig metodevurdering er en systematisk kunnskapsoppsummering basert på forskning om effekt og sikkerhet samt vurdering av konsekvenser. For legemidler vil det som oftest dreie seg om budsjettkonsekvenser eller ressursallokering. Legemiddelverket vurderer hvert av de tre prioriteringskriteriene nytte, ressursbruk og alvorlighet. Herunder vurderes relativ effekt og merkostnad i forhold til relevant komparator. En kostnad-effektbrøk beregnes vanligvis.

I enkelte saker er det bestilt en forenklet metodevurdering, for eksempel begrenset til oppsummering av effekt og sikkerhet. Rapporten fra Statens legemiddelverk vil i slike tilfeller suppleres med et prisnotat fra Sykehusinnkjøp RHF, divisjon LIS, der dette er nødvendig.

Bevisbyrden knyttet til dokumentasjon for effekt, sikkerhet og kostnadseffektivitet ligger alltid hos MT-innehaver for aktuelt legemiddel. Legemiddelverket kan, ved behov, innhente tilleggsopplysninger hos MT-innehaver og gi veiledning til legemiddelfirmaene.

Legemiddelverket vurderer ikke den nytte- risiko balanse som allerede er utredet under markedsføringstillatelses prosedyren. Informasjon om dette kan finnes hos EMA.

Metodevurderingene av legemidler skal understøtte kvalifiserte beslutninger om eventuell innføring, og prioriteringer som gjøres på Helseforetaksnivå. Legemiddelverket har ingen beslutningsmyndighet i dette systemet. På basis av blant annet Legemiddelverkets rapport gjør beslutningstaker (Beslutningsforum) en totalvurdering, der skjønnsmessige vurderinger inngår, særlig knyttet til usikkerhet og budsjettkonsekvenser.

Alle våre vurderinger publiseres og rapportene er tilgjengelig for allmennheten (www.legemiddelverket.no).

OPPSUMMERING

Formål

Hurtig metodevurdering av legemiddelet Doptelet (avatrombopag). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og ressursbruk ved bruk av Doptelet i henhold til bestilling ID2020_043: Avatrombopag (Doptelet) - Indikasjon II. Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling, og godkjent preparatomtale.

Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI). SOBI har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner Doptelet med Revolade.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler Doptelet til behandling av primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP). Den generelle kliniske effekten av Doptelet ved behandling av primær kronisk ITP er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. I følge SOBI vil om lag 150-200 pasienter kunne være aktuelle for behandling med Doptelet for denne indikasjonen hvert år i Norge.

Behandling av primær kronisk ITP i norsk klinisk praksis

Førstelinjebehandling i Norge er kortikosteroider og evt. immunglobuliner for pasienter som trenger å få en raskere økning i trombocytter. I Norge består andrelinjebehandling av trombopoietinreseptoragonister (TPO-RA) og off-label rituksimab hos pasienter som ikke responderer på steroidbehandling. Ifølge en norsk kliniker er rituksimab hyppigere brukt enn TPO-RA. Det finnes to TPO-RA på det norske markedet i dag, Revolade og Nplate.

Effektdokumentasjon

Det foreligger ingen direkte sammenlignende studier av Doptelet mot Revolade. Effekten av de to legemidlene er vist gjennom to forskjellige fase 3 studier mot placebo hos pasienter med primær kronisk ITP.

AVA-302 var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie som sammenlignet Doptelet mot placebo hos pasienter med primær kronisk ITP. Doptelet viste en statistisk og klinisk signifikant lenger varig respons (platetall $>50 \times 10^9/L$) over placebo målt i kumulativ antall uker, hhv. 12,0 og 0,1 uker; $P < 0,0001$.

RAISE var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie som sammenlignet Revolade mot placebo hos pasienter med primær kronisk ITP. Oddsen for respons var om lag 8 ganger høyere for pasientene som fikk Revolade sammenlignet med placebo (odds ratio 8,2; 99% KI 3,59-18,73; $p < 0,0001$). Gj.snittlig maks kumulativ antall uker med respons var 12 uker (standardvarians 8,29) for pasienter som ble behandlet med Revolade.

Både Doptelet og Revolade viste bedre effekt enn placebo. Legemiddelverket støtter seg på det europeske legemiddelkontoret (EMA) sin vurdering om at Doptelet og Revolade er sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet.

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utført en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet. Legemiddelverket har derfor ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

Kostnader

I denne metodevurderingen er det kun tatt hensyn til direkte legemiddelkostnader. Både intervensjon og komparator er tilgjengelig som tabletter, og det er derfor antatt at evt. andre kostnader i forbindelse med behandlingen vil være tilnærmet like.

Tabell 1 Resultat årlig legemiddelkostnad (maksimal AUP ekskl. mva.) Legemiddelverkets hovedanalyse.

	Gj.snittlig døgndose (mg)	Kostnad pr mg (NOK)	Kostnad pr dag (NOK)	Kostnad pr år (NOK)
Doptelet	22,34	29,79	665,51	243 077
Revolade	51,30	13,23	678,67	247 883

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har ikke beregnet budsjettkonsekvenser i denne metodevurderingen.

Avsluttende merknader

Det er planlagt innføring av et anbud på ITP-behandling i nær framtid. Dette kan endre kostnadene som vist i tabellen over.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	5
LOGG	6
ORDLISTE.....	7
1 BAKGRUNN.....	8
1.1 PROBLEMSTILLING.....	8
1.2 PRIMÆR KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI (ITP).....	8
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	8
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	8
1.4 BEHANDLING AV PRIMÆR KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI	9
1.4.1 <i>Behandling med avatrombopag</i>	9
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	10
1.4.3 <i>Plassering av avatrombopag i behandlingstilbudet</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER	12
3 ØKONOMISK ANALYSE	18
3.1 ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER	18
3.2 KOSTNADER (INPUT DATA)	18
3.3 RESULTATER.....	19
3.3.1 <i>Firmaets base caseanalyse</i>	19
3.3.2 <i>Legemiddelverkets hovedanalyse</i>	19
4 OPPSUMMERING	20
REFERANSER.....	21

LOGG

Bestillings-ID:	<i>ID2020_043: Avatrombopag (Doptelet) - Indikasjon II. Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling.</i>
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Swedish Orphan Biovitrum AB
Preparat:	Doptelet
Virkestoff:	Avatrombopag
Indikasjon:	Doptelet er indisert til behandling av primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor andre behandlinger (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner).
ATC-nr:	B02BX08
Prosess	
Tidspunkt for MT for indikasjonsutvidelsen	18-01-2021
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	20-05-2020
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-12-2020
Klinikere kontaktet for første gang	15-03-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	26-02-2021
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	26-02-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	12-03-2021
Rapport ferdigstilt:	27-04-2021
Saksbehandlingstid:	134 dager hvorav 14 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 112 dager.
Saksutredere:	Leung Ming Yu
Kliniske eksperter:	Ellen Brodin, Helse Sør-Øst RHF
<p>Kliniske eksperter har bidratt med avklaringer av sentrale forutsetninger i analysen (bl.a. sammenlignende behandling, pasientgrunnlag og overførbarhet av studiedata til norsk klinisk praksis). Legemiddelverket er ansvarlig for rapportens innhold. Kliniske eksperter har ikke vært involvert i noen konsensusprosess eller hatt noen «peer-review» funksjon ved utarbeidelse av rapporten.</p>	

ORDLISTE

APT	Absolutt prognosetap
AUP	Apotekenes utsalgspris
EMA	Det europeiske legemiddelkontoret
MVA	Merverdiavgift
QALY	Kvalitetsjustert leveår
SOBI	Swedish Orphan Biovitrum AB
TPO-RA	Trombopoietinreseptoragonist

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

I denne metodevurderingen vurderes avatrombopag (Doptelet) til behandling av primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP). Legemiddelverket har gjennomført en hurtig metodevurdering, med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av avatrombopag sammenlignet med eltrombopag (Revolade) i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum (ID2020_043 Avatrombopag (Doptelet) - Indikasjon II. Behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling).

Avatrombopag fikk godkjent indikasjonsutvidelse 18.01.2021 og det er denne som vurderes i denne metodevurderingen. Det vises til ID2018_131 for indikasjonen som omhandler pasienter med kronisk leversykdom før planlagt kirurgi.

Swedish Orphan Biovitrum AB (heretter SOBI) har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som sammenligner avatrombopag mot eltrombopag. Vurderingen tar utgangspunkt i dokumentasjonen sendt inn av SOBI.

1.2 PRIMÆR KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI (ITP)

ITP er en autoimmun sykdom der kroppens eget immunforsvar danner antistoffer mot trombocytene (blodplater), noe som fører til en raskere destruksjon og nedsatt produksjon av nye trombocytter i beinmargen. Trombocytene danner normalt en plateplugg som bidrar til stopp av blødninger. Mangel på trombocytter kan føre til små hudblødninger eller store blåmerker som oppstår uten kjent skade. I alvorlige tilfeller kan pasienten også oppleve indre blødninger som kan være livstruende (1, 2).

1.2.1 Pasientgrunnlag

Basert på Norges befolkningstall og en prevalens på 9,7 per 100 000 for ITP, har SOBI estimert at det er 447 pasienter i Norge med ITP. Videre har de antatt at 34 % av disse blir behandlet med en trombopoietinreseptoragonist (TPO-RA). SOBI antar videre en årlig vekst på 2,5 %, basert på den generelle befolkningsveksten og større bruk av medikamentell behandling før splenektomi (fjerning av milten). Legemiddelverket har ikke validert det estimerte pasientantallet fra SOBI i denne metodevurderingen.

Tabell 2 Pasienter behandlet med TPO-RA (kilde: SOBI).

2021	2022	2023	2024	2025
152	166	183	202	222

1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP

Nytte- og kostnadskriteriene skal vurderes opp mot alvorligheten til den aktuelle tilstanden/sykdommen. Alvorlighetsgraden kan påvirke om kostnadene vurderes å stå i rimelig forhold til nytten av behandlingen.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført tentative beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV PRIMÆR KRONISK IMMUNOLOGISK TROMBOCYTOPENI

1.4.1 Behandling med avatrombopag

- *Indikasjon*

Avatrombopag er indisert til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt.

Avatrombopag er indisert til behandling av primær kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor andre behandlinger (f.eks. kortikosteroider, immunoglobuliner).

Denne metodevurderingen omhandler kun primær kronisk ITP.

- *Virkningsmekanisme*

Avatrombopag er en oralt aktiv, småmolekylær trombopoietinreseptoragonist (TPO-RA) som stimulerer proliferasjon og differensiering av megakaryocytter fra progenitorceller i beinmargen, noe som resulterer i økt produksjon av blodplater. Avatrombopag konkurrerer ikke med reseptorer for trombopoietin (TPO) og har, når den brukes sammen med TPO, en tilleggseffekt på blodplateproduksjonen.

- *Dosering*

Den anbefalte startdosen med avatrombopag er 20 mg (1 tablett) én gang daglig med mat. Dosen kan økes til 40 mg daglig. Bruk den laveste dosen av avatrombopag som er nødvendig for å oppnå og opprettholde et blodplatenivå på $\geq 50 \times 10^9/l$, etter behov, for å redusere risikoen for blødning. Ikke bruk avatrombopag for å normalisere blodplattetallet.

- *Bivirkninger*

TPO-RA er generelt godt tolerert. De mest vanlige behandlingsrelaterte bivirkningene for avatrombopag er hodepine, fatigue, svimmelhet, forhøyet plattetall, diaré og neseblødning.

For nærmere informasjon om behandling med avatrombopag, henvises det til preparatomtalen og EPAR¹ (3, 4).

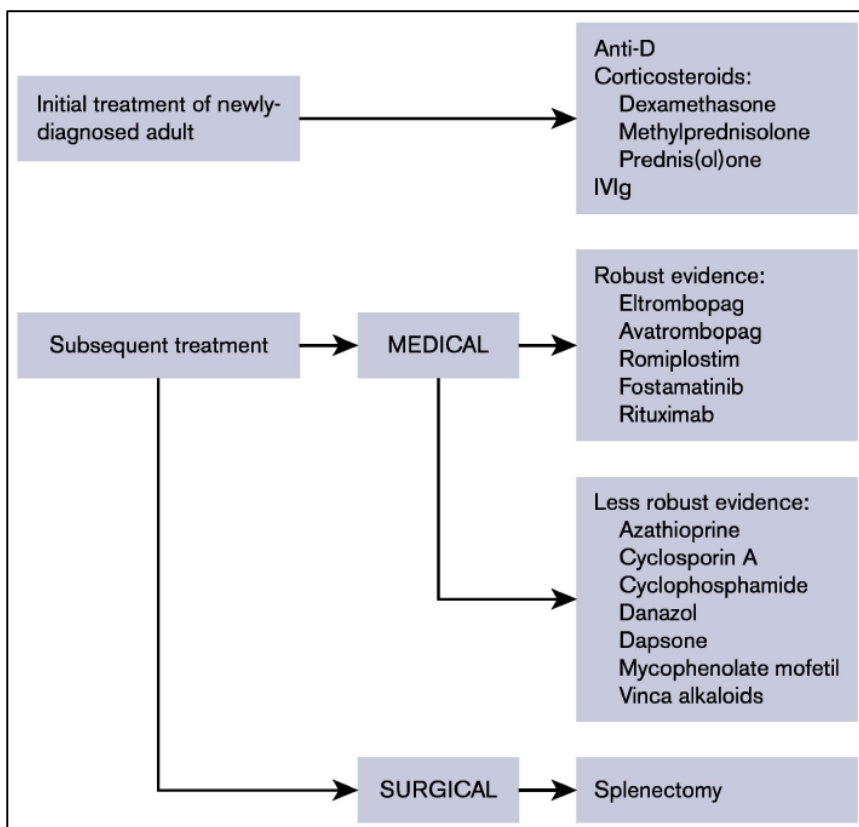
¹ European Public Assessment Report

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

The International Consensus Report, oppdatert i 2019, beskriver diagnostikk og retningslinjer for behandling av primær ITP (5). Figur 1 viser en oversikt over ulike behandlinger, både medikamentelle og kirurgiske. I tråd med indikasjonsordlyden for avatrombopag, er TPO-RA anbefalt som andrelinjebehandling etter kortikosteroider og immunoglobuliner. Det anbefales å ta hensyn til pasientpreferanser. Legemiddelverket har vært i kontakt med en norsk kliniker som bekrefter at TPO-RA er andrelinjebehandling for noen pasienter som ikke responderer på steroider. Imidlertid angir klinikerens at rituksimab (off-label), som også er en andrelinjebehandling, jf. figur 1, er hyppigere brukt enn TPO-RA i norsk klinisk praksis.

Det overordnede målet med behandlingen er å unngå alvorlige blødninger. I praksis betyr dette at man forsøker å holde blodplattetallet $>20-30 \times 10^9/L$ hos symptomatiske pasienter. Splenektomi er ikke lenger anbefalt med mindre pasienten ikke kan ta, eller har oppnådd tilstrekkelig effekt av medikamentell behandling (5).

Det er planlagt å etablere et anbud for ITP. Både avatrombopag og eltrombopag vil inngå i dette anbudet.



Figur 1 Oversikt over behandlingsalgoritmen for primær ITP (kilde: Provan et al.)

1.4.3 Plassering av avatrombopag i behandlingstilbudet

Det finnes i dag to TPO-RA på markedet, eltrombopag og romiplostim. Eltrombopag administreres peroralt én gang daglig i likhet med avatrombopag, mens romiplostim administreres som en subkutan injeksjon én gang i uken. Eltrombopag bør tas minst to timer før eller fire timer etter produkter som syrenøytraliserende, melkeprodukter (eller annen mat med kalsium) og mineraltilskudd med polyvalente kationer (f.eks. jern, kalsium og magnesium). Avatrombopag har ikke denne restriksjonen, men anbefales tatt sammen med mat. Anbefalt daglig dose for eltrombopag er 50 mg.

Ifølge en kliniker Legemiddelverket har vært i kontakt med er eltrombopag og romiplostim likeverdige, men eltrombopag er førstevalget pga. enklere administrasjon (tablett vs. injeksjon). Eltrombopag er også rimeligere enn romiplostim. Ved manglende effekt av et TPO-RA, kan pasienten bytte til det andre.

Avatrombopag vil som nevnt i kapittel 1.4.2 inngå i det kommende anbudet for ITP. Utfallet av dette anbudet vil avgjøre hvilken behandlingslinje avatrombopag vil bli brukt. Dette vil også være av betydning for det estimerte pasientantallet (Kap. 1.2.1).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

SOBI har gjennomført et systematisk litteratursøk og en nettverksmetaanalyse (NMA) for å vise relativ effekt mellom avatrombopag og eltrombopag. I forbindelse med utstedelsen av markedsføringstillatelsen for avatrombopag, ble det levert en utvidet NMA mot romiplostim i tillegg til eltrombopag som ble vurdert av EMA.

2.1 OVERSIKT OVER RELEVANTE, INNSENDE STUDIER

Følgende studier ble identifisert, og er relevante for metodevurderingen:

Tabell 3: Oversikt over relevante, innsendte studier

Studie (akronym, id nr.)	Populasjon	Intervensjon	Sammenlikning/ kontrollarmen	Primære utfallsmål	Sekundære utfallsmål
AVA-302 NCT01438840 (6)	≥18 år som har hatt ITP ≥12 mnd. og gj.snitt av to platetellinger <30 x 10 ⁹ /L, samt tidligere behandlet med ≥1 legemidler mot ITP.	N=32 Avatrombopag 20 mg daglig.	N=17 Placebo.	Antall uker (kumulativ) med platetall >50 x 10 ⁹ /L i løpet av behandlingsperioden på 6 måneder.	Andelen med respons dag 8. Andelen med reduksjon i samtidig bruk av andre ITP- terapiers fra baseline. Sikkerhet.
RAISE NCT00370331 (7)	≥18 år som har hatt ITP ≥6 mnd. og baseline platetall <30 x 10 ⁹ /L, samt tidligere respondert på ≥1 legemidler mot ITP.	N=135 Eltrombopag 50 mg daglig.	N=62 Placebo.	Respons (50-400 000 x 10 ⁹ /L) i løpet av behandlingsperioden på 6 måneder.	Median platetall. Andelen pasienter som responderte på ≥75% av studiekontrollene. Gj.snittlig kumulative uker med respons. Blødningssymptomer. Reduksjon av samtidig bruk av andre ITP-terapiers. Bruk av redningsbehandling.

Studier som pågår

SOBI har oppgitt følgende pågående studier av avatrombopag til behandling av ulike former for trombocytopeni:

Tabell 4 Pågående studier (kilde: SOBI)

Studie	Populasjon	Intervensjon	Komparator	Utfallsmål	Startdato	Sluttdato
NCT04437953	Trombocytopeni-pasienter med kreft og leversykdom.	Avatrombopag	N/A	Antall pasienter som oppnår platetall >100 000/mcL. Antall pasienter som kan gjennomføre kjemoterapi med kun én utsettelse eller doseredusjon.	Mai 2020	Mai 2022
NCT04312789	Trombocytopeni-pasienter som har gjennomgått allogen hematopoietisk stamcelletransplantasjon.	Avatrombopag	N/A	Bivirkninger. Raten som ikke oppnår høyere platetall. Uavhengighet fra blodpaltetransfusjoner. Varighet av respons.	Mai 2020	Desember 2022

Det er ikke antatt at disse studiene vil bidra med ytterligere relevant informasjon med hensyn på denne metodevurderingen av primær ITP.

Innsendt klinisk dokumentasjon

AVA-302

AVA-302 var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie. Studien hadde en hoveddel (dobbeltblindet) som varte i 26 uker, og en åpen oppfølgingsdel der både avatrombopag- og placeboarmen kunne få behandling med avatrombopag i opptil 96 uker. I den første delen av studien ble pasientene randomisert (2:1) til enten avatrombopag 20 mg eller placebo en gang daglig. Dosen kunne titreres opp til 40 mg eller ned til 5 mg basert på predefinerte forhold.

Kvalifiserte pasienter var ≥ 18 år og hadde hatt ITP ≥ 12 måneder, samt gjennomsnittlig platetall på $30 \times 10^9/L$. De viktigste eksklusjonskriteriene var sekundær ITP, klinisk signifikant arteriell- eller venøs trombose, kardiovaskulær sykdom, kronisk aktiv hepatitt, kirrose, atrofisk gastritt, kreftsykdom, myelodysplastisk syndrom, pernisiøs anemi, portal hypertensjon, eller bruk av romiplostim eller eltrombopag 4 uker før randomisering.

Det primære utfallsmålet var kumulativ antall uker med respons, definert som platetall $>50 \times 10^9/L$, i fravær av redningsbehandling i løpet av hoveddelen av studien. Sekundære utfallsmål inkluderte respons ved dag 8 og reduksjon i samtidig bruk av andre ITP-behandlinger fra baseline.

Tabell 5 Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: Jurczak et al.)

	Placebo (N = 17)	Avatrombopag (N = 32)	Total (N = 49)
Age (years), mean (SD)	41.2 (14.7)	46.4 (14.2)	44.6 (14.4)
<65 years, N (%)	16 (94.1)	29 (90.6)	45 (91.8)
Female, N (%)	8 (47.1)	23 (71.9)	31 (63.3)
Race, N (%)			
White	15 (88.2)	31 (96.9)	46 (93.9)
Black or African American	1 (5.9)	0	1 (2.0)
Asian	1 (5.9)	1 (3.1)	2 (4.1)
Weight (kg), mean (SD)	84.97 (20.48)	81.90 (22.71)	82.97 (21.79)
Height (cm), mean (SD)	170.53 (7.46)	167.89 (8.00)	168.81 (7.84)
BMI (kg/m ²), mean (SD)	29.24 (6.64)	28.99 (7.32)	29.08 (7.02)
Baseline platelet count, N (%)			
≤15 × 10 ⁹ /l	10 (58.8)	18 (56.3)	28 (57.1)
15–30 × 10 ⁹ /l	7 (41.2)	13 (40.6)	20 (40.8)
≥30 × 10 ⁹ /l	0	1 (3.1)	1 (2.0)
Splenectomy, N (%)	5 (29.4)	11 (34.4)	16 (32.7)
Use of concomitant ITP medication at baseline, N (%)	7 (41.2)	15 (46.9)	22 (44.9)

BMI, body mass index; FAS, full analysis set; ITP, immune thrombocytopenia; N, number of patients; SD, standard deviation.

Avatrombopag viste en statistisk og klinisk signifikant lenger varig respons (platetall >50 x 10⁹/L) over placebo målt i kumulative antall uker, hhv. 12,0 og 0,1 uker; P < 0,0001. For sekundære utfallsmål, var avatrombopagarmen gjennomgående bedre sammenlignet med placebo, selv om ikke alle resultatene var statistisk signifikante.

RAISE

RAISE var en randomisert, dobbeltblindet og placebokontrollert fase 3-studie. Pasientene ble randomisert (2:1) til enten eltrombopag 50 mg eller placebo en gang daglig i 6 måneder. Doseøkning til 75 mg var tillatt etter dag 22 hos pasienter med platetall <50 x 10⁹/L, og dosereduksjon til 25 mg hos pasienter med platetall >200 x 10⁹/L.

Kvalifiserte pasienter var >18 år og hadde hatt primær ITP lenger enn 6 måneder, baseline platetall <30 x 10⁹/L og hadde tidligere respondert på ≥1 behandlinger mot ITP. Samtidig bruk av andre behandlinger mot ITP var tillatt, gitt at dosen brukt var stabil for ≥4 uker før randomisering. De viktigste eksklusjonskriteriene var tidligere deltakelse i studier av eltrombopag, HIV-infeksjon, hepatitt B eller C, kardiovaskulær sykdom, arytmi, tidligere kreftsykdom, kjemoterapi eller radioterapi, eller arteriell eller venøs trombose i tillegg til ≥2 risikofaktorer for trombose (f.eks. røyking, diabetes, hyperkolesterolemi).

Det primære endepunktet var oddsene for respons av eltrombopag versus placebo, der respons var definert som platetall mellom 50 – 400 x 10⁹/L og i fravær av redningsbehandling. Sekundære endepunkter inkluderte median platetall, andelen pasienter som responderte ≥75% av studiekontrollene, gj.snittlig kumulativ antall uker med respons, gj.snittlig maks antall uker med kontinuerlig respons, blødningssymptomer, reduksjon i samtidig bruk av andre ITP-behandlinger fra baseline og bruk av redningsbehandling.

Tabell 6 Pasientkarakteristika ved baseline (kilde: Cheng et al.)

	Placebo (n=62)	Eltrombopag (n=135)
Median age (years)	52.5 (43-63)	47.0 (34-56)
Sex (female)	43 (69%)	93 (69%)
Ethnic origin		
White	44 (71%)	101 (75%)
Asian	13 (21%)	21 (16%)
Other	5 (8%)	13 (10%)
Stratification variables		
Platelet count $\leq 15\,000$ per μL^*	30 (49%)	67 (50%)
Splenectomy	21 (34%)	50 (37%)
Concomitant CITP treatment	31 (50%)	63 (47%)
Median platelet count (platelets per μL)	16 000 (9000-24 000)	16 000 (8000-22 000)
Bleeding symptoms [†]	47 (77%)	98 (73%)
Clinically significant bleeding symptoms [†]	17 (28%)	30 (22%)
Number of previous CITP treatments [‡]		
Two or more	50 (81%)	105 (78%)
Three or more	32 (52%)	75 (56%)
Four or more	20 (32%)	51 (38%)
Five or more	11 (18%)	35 (26%)

Data are number (%) or median (IQR). Bleeding symptoms included WHO bleeding scale grades 1-4; clinically significant bleeding symptoms included grades 2-4. CITP=chronic immune thrombocytopenia. *Placebo, n=61; one patient had a missing baseline platelet count. †Placebo, n=61; one patient did not have a baseline bleeding assessment. ‡Corticosteroids were the most frequently reported previous CITP treatment (eltrombopag, n=119, 88%; placebo, n=56, 90%).

Odds for respons var om lag 8 ganger høyere for eltrombopagarmen sammenlignet med placebo (odds ratio 8,2; 99% KI 3,59-18,73; $p < 0,0001$). Gjennomsnittlig maks kumulative antall uker med respons var 12 uker (standardvarians 8,29) for pasienter som ble behandlet med eltrombopag. For sekundære utfallsmål, var eltrombopagarmen gjennomgående bedre sammenlignet med placebo, selv om ikke alle resultatene var statistisk signifikante.

Bivirkninger

Innsendt NMA viser at bivirkningsprofilene mellom avatrombopag og eltrombopag er sammenlignbare. Dette støttes av EMAs vurdering av søknad om markedsføringstillatelse for avatrombopag (4).

Legemiddelverkets vurdering

Tabell 5 og Tabell 6 viser at det var noen forskjeller i pasientkarakteristika mellom studiepopulasjonene i AVA-302 og RAISE. I forbindelse med utstedelse av markedsføringstillatelsen, gjorde EMA en vurdering av relativ effekt og sikkerhet mellom avatrombopag og eltrombopag (4). De skriver følgende om NMAen:

«... By and large response rates on day 8, day 28, week 6 and months 6 appear to be comparable between avatrombopag and eltrombopag. The results of this network meta-analysis do not give rise to concern that avatrombopag treatment response is substantially worse than that of eltrombopag. Treatment response seems to be rather comparable...»

Videre skriver EMA om sikkerhetsprofilen til avatrombopag:

“... The reported overall rates and severity of AEs², TEAEs³, SAE⁴s, and AESI⁵ with these products were generally comparable to the avatrombopag clinical safety data, except for the lack of significant hepatotoxicity or an increased incidence of thromboembolic or bleeding events in avatrombopag-treated subjects. In addition, review of the AESI identified no significant difference in safety profiles, and there were no new or unique AEs reported with avatrombopag that had not been previously reported with eltrombopag or romiplostim...”

Legemiddelverket støtter seg til denne vurderingen og anser avatrombopag og eltrombopag som sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet.

² Adverse event

³ Treatment emergent adverse event

⁴ Serious adverse event

⁵ Adverse event of special interest

3 ØKONOMISK ANALYSE

I den økonomiske analysen sammenlignes avatrombopag mot eltrombopag.

3.1 ANALYSE, METODE OG FORUTSETNINGER

SOBI har sendt inn en kostnadsminimeringsanalyse som kun ser på legemiddelkostnader. Begge legemidlene tas peroralt og det antas at evt. kostnader tilknyttet bruken er sammenlignbare og/eller neglisjerbare.

3.2 KOSTNADER (INPUT DATA)

Direkte kostnader

De direkte kostnadene i denne analysen er legemiddelkostnadene til avatrombopag og eltrombopag.

Innsendt dokumentasjon

SOBI har sendt inn maksimalpriser ekskl. mva. for avatrombopag 20 mg, 30 stk. og eltrombopag 50 mg, 28 stk. på hhv. NOK 17 893,04 og NOK 18 838,48. Avatrombopag fikk gyldig maksimalpris 1. april 2021 for denne pakningen. Eltrombopag fikk forhåndsvarslet nye priser i desember 2020. Tabell 7 viser oppdaterte priser for avatrombopag (Doptelet) og eltrombopag (Revolade) som Legemiddelverket har tilgang til.

Tabell 7 Maksimalpriser ekskl. mva. (kilde: Legemiddelverket)

ATC-kode (pakning)	Varenr	Handelsnavn	Innehaver	Styrke	Mengde per beholder	Måle-enhet	Maks AUP ekskl. mva.
B02BX08	174259	Doptelet	Swedish Orphan Biovitrum AB (1)	20 mg	10	stk	5 977,36
B02BX08	465133	Doptelet	Swedish Orphan Biovitrum AB (1)	20 mg	15	stk	8 951,52
B02BX08	575587	Doptelet	Swedish Orphan Biovitrum AB (1)	20 mg	30	stk	17 874,00
B02BX05	68381	Revolade	Novartis Europharm Limited	25 mg	14	stk	4 666,56
B02BX05	89089	Revolade	Novartis Europharm Limited	25 mg	28	stk	9 304,08
B02BX05	68392	Revolade	Novartis Europharm Limited	50 mg	14	stk	9 275,04
B02BX05	391354	Revolade	Novartis Europharm Limited	50 mg	28	stk	18 521,12
B02BX05	514116	Revolade	Novartis Europharm Limited	75 mg	14	stk	13 536,48

SOBI har estimert en årlig behandlingskostnad basert på gjennomsnittsdosene brukt i de kliniske studiene. Gjennomsnittlig døgndose for avatrombopag og eltrombopag er hhv. 22,34 og 51,30 mg, noe som sammenfaller med anbefalt dosering på hhv. 20 og 50 mg, men med mulighet for høyere dosering avhengig av respons.

Legemiddelverkets vurdering

Oppgitt pris for avatrombopag stemmer ikke med prisen oppgitt i Legemiddelverkets prisdatabase. Pris for eltrombopag er heller ikke korrekt, da den nylig har fått en prisrevurdering. Legemiddelverket har innhentet oppdaterte priser og beregnet årlige gjennomsnittskostnader med disse, se Tabell 8 under.

Tabell 8 Årlige gjennomsnittskostnader (maks AUP ekskl. mva.)

	Gj.snittlig døgndose (mg)	Kostnad pr mg (NOK)	Kostnad pr dag (NOK)	Kostnad pr år (NOK)
Avatrombopag	22,34	29, 79	665,51	243 077,02
Eltrombopag	51,30	13,23	678,67	247 883,03

SOBO har kun benyttet pakningsprisen for den mest relevante pakningsstørrelsen og dosen i analysen. Legemiddelverket godtar denne tilnærmelsen, da forskjellene i enhetspriser er små.

Legemiddelverket godtar innsendt analyse, men bruker oppdaterte priser.

3.3 RESULTATER

3.3.1 Firmaets base caseanalyse

Tabell 9 viser SOBI sitt base case, hentet fra innsendt dokumentasjon.

Tabell 9 Resultater årlig legemiddelkostnad SOBI basecase

	Avatrombopag (NOK)	Eltrombopag (NOK)	Differanse (NOK)
Legemiddelkostnad AIP	237 924	246 807	-8 883
Legemiddelkostnad AUP	304 170	315 163	-10 993

3.3.2 Legemiddelverkets hovedanalyse

Legemiddelverket har gjort en egen hovedanalyse, presentert i Tabell 10. Forutsetningene er som i SOBIs analyse bortsett fra at Legemiddelverket har benyttet oppdaterte legemiddelpriser.

Tabell 10 Resultat årlig legemiddelkostnad (maksimal AUP ekskl. mva.) Legemiddelverkets hovedanalyse

	Avatrombopag (NOK)	Eltrombopag (NOK)	Differanse (NOK)
Legemiddelkostnad AUP	243 077,02	247 883,03	-4 806,02

4 OPPSUMMERING

SOBI har levert en kostnadsminimeringsanalyse som kun ser på direkte legemiddelkostnader. Legemiddelverket støtter seg til EMA sin vurderingen og anser avatrombopag og eltrombopag som sammenlignbare med hensyn på effekt og sikkerhet. Gitt dagens maksimalpriser for avatrombopag og eltrombopag, vil en evt. innføring av avatrombopag ikke medføre økte kostnader for spesialisthelsetjenesten.

Det er planlagt innføring av et anbud på ITP-behandling i nær framtid. Dette kan endre kostnadsbildet i avsnittet over.

Statens legemiddelverk, 27-04-2021

Einar Andreassen
enhetsleder

Leung Ming Yu
saksutreder

REFERANSER

1. Evensen SA. Immunologisk trombocytopeni 2019 [Available from: https://sml.snl.no/immunologisk_trombocytopeni].
2. Afb-O. Immunologisk trombocytopeni (ITP) - behandling 2021 [Available from: <https://oslo-universitetssykehus.no/behandlinger/immunologisk-trombocytopeni-itp-behandling#symptomer>].
3. Del. Preparatomtale - Doptelet. 2019.
4. EMA. Assessment report - Doptelet. 2020.
5. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood advances*. 2019;3(22):3780-817.
6. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British journal of haematology*. 2018;183(3):479-90.
7. 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. *The Lancet*. 2011;377(9763):393-402.

