

Forenklet metodevurdering for legemidler finansiert i spesialisthelsetjenesten

ID2018_131 Avatrombopag
(Doptelet) til behandling av
trombocytopeni for pasienter med
kronisk leversykdom som skal
gjennomgå planlagt kirurgi

Vurdering av innsendt dokumentasjon

01-02-2021

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 og kostnader. 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

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Doptelet (avatrombopag). Legemiddelverket har oppsummert effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Doptelet (avatrombopag) i henhold til bestilling (ID2018_131) Avatrombopag (Doptelet) til behandling av trombocytopeni (TCP) for pasienter med kronisk leversykdom (KLS) som skal gjennomgå planlagt kirurgi. Oppsummeringen tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) og godkjent preparatomtale.

Bakgrunn

Denne metodevurderingen omhandler avatrombopag (Doptelet), et nytt virkestoff formulert som en tablett, til behandling av TCP for pasienter med KLS som skal gjennomgå planlagt kirurgi. TCP i denne pasientgruppa skyldes redusert produksjon av blodplater, som har multiple årsaker ved kronisk leversykdom: sekvestering i milt, redusert trombopoietin produksjon (i lever), ev beinmargssuppresjon (avhengig av etiologi for leversykdommen). TCP kan også ha andre årsaker, som økt destruksjon av blodplater i f. eks immunologisk TCP og i heparinindusert TCP, eller hypersplenisme som følge av viral infeksjon (viktigste årsaken til trombopeni ved avansert leversykdom) (1). Hensikten med avatrombopag er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater som er ressurskrevende og er forbundet med risiko for bivirkninger. Den generelle kliniske effekten av avatrombopag er dokumentert gjennom utstedelse av markedsføringstillatelse. Om lag 500 pasienter årlig antas å ha behov for behandling for alvorlig TCP i forkant av kirurgisk prosedyre i Norge (antatt en operasjon per pasient per år).

Om sykdom/tilstand

Kronisk leversykdom (KLS) er et bredt begrep som brukes for å beskrive kronisk leverskade forårsaket av fibrose (dannelse av arrvev) som fører til nedsatt leverfunksjon og over tid til skrumplever (2). KLS kan være forårsaket av en rekke sykdommer, vanligste er alkoholisme og viral hepatitt. Trombocytopeni (TCP) som oppstår når blodplattetall er lavere enn $150 \times 10^9/L$ er en vanlig hematologisk abnormitet observert hos 76 % av KLS-pasientene (4). Alvorlighetsgraden av leversykdom er den viktigste risikofaktoren for utvikling av TCP.

Forekomsten av TCP øker med økt alvorlighetsgrad av leversykdom, med høyest forekomst observert hos de med skrumplever (3). Alvorlig trombocytopeni som krever blodplattetransfusjoner forekommer hos 1 % av pasientene med kronisk leversykdom (4). Alvorlig trombocytopeni (blodplattetall lavere enn $50\,000/\mu L$) kan komplisere medisinsk behandling av pasienter med kronisk leversykdom og øke blødningsrisikoen under invasive/ kirurgiske prosedyrer.

Pasientgrunnlag

Basert på antall pasienter fra fem store EU land anslår firma Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI)

at det i Norge til enhver tid er omtrent 1 000 pasienter med KLS som har alvorlig TCP (<50 000 blodplater/ μ L). Disse pasientene antas å gjennomgå en eller færre kirurgiske prosedyrer per år. Norske klinikere estimerer at det årlig utføres omtrent 500 kirurgiske prosedyrer hvor behandling av TCP kan være relevant.

Behandling av alvorlig TCP hos pasienter med KLS som gjennomgår en kirurgisk prosedyre i norsk klinisk praksis

Det finnes hverken globale eller nasjonale retningslinjer for behandling av alvorlig TCP hos pasienter med KLS som gjennomgår en kirurgisk prosedyre (3). Blodplatetransfusjon er standardbehandling for profylaktisk behandling av TCP hos pasienter med KLS før kirurgiske prosedyrer i de fleste land (5). Profylaktiske blodplatetransfusjoner brukes hos pasienter i Norge med lavt blodplatetall (lavere enn $50 \times 10^9/L$) og anses som dagens standardbehandling i denne metodevurderingen (bekreftet av norske klinikere). Hos enhver pasient er blodplatetransfusjoner assosiert med risiko for bivirkninger som kan føre til større sykdom. Ettersom pasienter med KLS gjennomgår flere prosedyrer, og får flere blodplatetransfusjoner, kan risikoen for komplikasjoner øke (6, 7).

Alvorlighet og helsetap

Legemiddelverket har utarbeidet en forenklet metodevurdering som har som formål å oppsummere effekt, sikkerhet og kostnader ved behandling med avatrombopag, og har derfor ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

Effektdokumentasjon

Effekten og sikkerheten til avatrombopag er demonstrert hos KLS-pasienter med alvorlig trombocytopeni som er planlagt å gjennomgå en kirurgisk prosedyre i to fase III-studiene (ADAPT-1 og ADAPT-2). Studiene var randomiserte, dobbelt-blindede, placebokontrollerte, multisenterstudier (8). Resultatene viste at pasienter som fikk avatrombopag krevde signifikant færre blodplatetransfusjoner og redningsterapier for blødninger sammenlignet med kontrollarmen. Pasienter som fikk avatrombopag hadde signifikant høyere sannsynlighet å oppnå blodplateantall $\geq 50 \times 10^9/l$ på prosedyredagen, og dermed reduserte risikoen for blødning under operasjonen. Når det gjelder sikkerhet ble avatrombopag godt tolerert uten økning i type, forekomst eller alvorlighetsgrad av bivirkninger (8).

Priser og behandlingkostnader

Innsamling, oppbevaring og håndtering av BPT og komplikasjoner relaterte til BPT er kostbart for sykehusene. Forventede årskostnader per pasient for hhv behandling med avatrombopag og ved dagens standardbehandling med BPT er vist i tabell under (antatt en operasjon årlig).

Tabell 1 Behandlingskostnader per pasient med avatrombopag og blodplatetransfusjon (NOK)

	Doptelet (Vektet gj. AUP ekskl. mva)	Blodplatetransfusjon (DRG 816P)
Kostnad per pasient	7 762	12 532

Budsjettkonsekvenser

Legemiddelverket har estimert at budsjettvirkningen for sykehusene ved å ta i bruk avatrombopag ved behandling av alvorlig trombocytopeni for pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi, vil ha en total årlig budsjettbesparelse på omtrent 300 000 NOK inkl mva det femte året. Dette kommer av redusert bruk av blodplatetransfusjon. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

INNHALDSFORTEGNELSE

FORORD.....	2
OPPSUMMERING	3
INNHALDSFORTEGNELSE	6
LOGG	7
ORDLISTE.....	8
1 BAKGRUNN.....	9
1.1 PROBLEMSTILLING.....	9
1.2 TROMBOCYTOPENI HOS PASIENTER MED KRONISK LEVERSYKDOM SOM SKAL GJENNOMGÅ PLANLAGT KIRURGI	9
1.2.1 <i>Pasientgrunnlag</i>	10
1.3 ALVORLIGHETSGRAD OG PROGNOSETAP.....	10
1.4 BEHANDLING AV TROMBOCYTOPENI HOS PASIENTER MED KRONISK LEVERSYKDOM SOM SKAL GJENNOMGÅ PLANLAGT INVASIV PROSEDYRE/KIRURGI	10
1.4.1 <i>Behandling med avatrombopag</i>	10
1.4.2 <i>Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis</i>	11
1.4.3 <i>Plassering av avatrombopag i behandlingstilbudet</i>	11
1.4.4 <i>Komparator: behandling med blodplatettransfusjon</i>	11
2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON	12
3 KOSTNADER VED BEHANDLING MED AVATROMBOPAG	16
4 BUDSJETTKONSEKVENSER.....	17
REFERANSER.....	20

LOGG

Bestilling:	ID2018_131
Bestillingsordlyd fra Bestillerforum:	Forenklet metodevurdering (kostnader og effekt) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avatrombopag ved trombocytopeni ved kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi.
Forslagstiller:	Statens legemiddelverk
Legemiddelfirma:	Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI)
Preparat:	Doptelet
Virkestoff:	Avatrombopag
Indikasjon:	Doptelet er indisert til behandling av alvorlig trombocytopeni hos voksne pasienter med kronisk leversykdom som har en invasiv prosedyre planlagt.
ATC-nr:	B02BX08
Prosess	
Tidspunkt for MT for legemiddelet	20-06-2019
Dokumentasjon bestilt av Legemiddelverket	13-11-2018
Fullstendig dokumentasjon mottatt hos Legemiddelverket	14-08-2020
Klinikere kontaktet for første gang	12-12-2020, komparator avklaring 13-01-2021
LIS kontaktet for første gang av Legemiddelverket.	04-12-2020
Legemiddelverket bedt om ytterligere dokumentasjon	18-12-2020 (prissøknad). Ny AIP pris godkjent 06-01-2021. Budsjettberegninger/rapport oppdatert av firma 13-01-2021
Ytterligere dokumentasjon mottatt av Legemiddelverket	13-01-2021
Rapport ferdigstilt:	01-02-2021
Saksbehandlingstid:	172 dager hvorav 27 dager i påvente av ytterligere opplysninger fra legemiddelfirma. Dette innebærer en reel saksbehandlingstid hos legemiddelverket på 145 dager.
Saksutredere:	Zinajda Zolic-Karlsson
Kliniske eksperter:	Lars Normann Karlsen og John Willy Haukeland
<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
AIP	Apotekenes innkjøpspris
AUP	Apotekenes utsalgspris
BPT	Blodplatetransfusjon
KLS	Kronisk leversykdom
MVA	Merverdiavgift
MT	Markedsføringstillatelse
TCP	Trombocytopeni
TPO	Trombopoietin

1 BAKGRUNN

1.1 PROBLEMSTILLING

Forenklet metodevurdering av legemiddelet Doptelet (avatrombopag). Legemiddelverket har gjennomført en forenklet metodevurdering med oppsummering av effekt, sikkerhet og kostnader ved bruk av Doptelet (avatrombopag) sammenlignet med blodplattetransfusjon i henhold til aktuell bestilling fra Bestillerforum og godkjent preparatomtale.

Forenklet metodevurdering (kostnader og effekt) gjennomføres ved Statens legemiddelverk for avatrombopag ved trombocytopeni ved kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt kirurgi ID2018_131.

Den forenklet metodevurdering tar utgangspunkt i dokumentasjon innsendt av Swedish Orphan Biovitrum AB (SOBI) og godkjent preparatomtale. Avatrombopag er et nytt virkestoff formulert som en tablett, til behandling av alvorlig trombocytopeni (TCP) for voksne pasienter med kronisk leversykdom (KLS) som skal gjennomgå planlagt kirurgi. Hensikten med avatrombopag er å redusere behovet for transfusjoner av blodplater som er ressurskrevende, samt har risiko for bivirkninger som er kostbare å håndtere. Det finnes ingen legemidler godkjent for denne indikasjonen i dag.

Avatrombopag har i tillegg godkjent indikasjon for *behandling av kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos voksne pasienter som er refraktære overfor annen behandling (f. eks kortikosteroider, immunoglobiner)*. Denne indikasjonen vil ikke bli omtalt i denne metodevurderingen, men vil bli vurdert i egen bestilling fra Bestillerforum (ID2020_043).

1.2 TROMBOCYTOPENI HOS PASIENTER MED KRONISK LEVERSYKDOM SOM SKAL GJENNOMGÅ PLANLAGT KIRURGI

Kronisk leversykdom (KLS) er et bredt begrep som brukes for å beskrive kronisk leverskade forårsaket av fibrose (dannelse av arrvev) som fører til nedsatt leverfunksjon og over tid til skrumplever (2). KLS kan være forårsaket av en rekke sykdommer, vanligste er alkoholisme og viral hepatitt. Trombocytopeni (TCP) som oppstår når blodplattetall er lavere enn $150 \times 10^9/L$ er en vanlig hematologisk abnormitet observert hos 76 % av KLS-pasientene (4). Alvorlighetsgraden av leversykdom er den viktigste risikofaktoren for utvikling av TCP. Forekomsten av TCP øker med økende alvorlighetsgrad av leversykdom, med høyest forekomst observert hos de med skrumplever (3). Alvorlig trombocytopeni som krever blodplattetransfusjoner forekommer hos 1 % av pasientene med kronisk leversykdom (4). Alvorlig trombocytopeni (blodplattetall lavere enn $50 \times 10^9/liter$) kan komplisere medisinsk behandling av pasienter med kronisk leversykdom og øke blødningsrisikoen under invasive/kirurgiske prosedyrer.

1.2.1 Pasientgrunnlag

SOBI anslå at det i Norge til enhver tid er omtrent 1 000 pasienter med KLS som har alvorlig TCP (<50 000 blodplater/ μ L) basert på europeisk epidemiologisk data fra fem store EU land. Norske klinikere bekrefter om at omtrent 500 kirurgiske prosedyrer årlig er relevante for behandling av alvorlig TCP i forkant av invasive/kirurgiske prosedyrer.

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. Dette kriteriet får betydning dersom produsenter dokumenterer kostnadseffektivitet ved bruk av kostnad-per-QALY-analyse.

Ettersom dette er en forenklet metodevurdering (uten kostnad-per-QALY analyse) som har som formål å oppsummere relativ effekt, sikkerhet og kostnader av det aktuelle legemidlet, har Legemiddelverket ikke utført beregninger av alvorlighetsgrad.

1.4 BEHANDLING AV TROMBOCYTOPENI HOS PASIENTER MED KRONISK LEVERSYKDOM SOM SKAL GJENNOMGÅ PLANLAGT INVASIV PROSEDYRE/KIRURGI

1.4.1 Behandling med avatrombopag

- **Indikasjon**
Behandling av alvorlig trombocytopeni i voksne pasienter med kronisk leversykdom som skal gjennomgå planlagt invasiv prosedyre/ kirurgi.
- **Virkningsmekanisme**
Trombopoietin (TPO) er produsert i leveren og den stimulerer og regulerer differensiering av benmargsceller (megakaryocytter) og produksjon av blodplater (trombocytter). TPO-reseptoragonister kan stimulere produksjonen av trombocytter (1). Avatrombopag er en lavmolekylær TPO-reseptoragonist som binder seg til TPO-reseptoren og stimulerer produksjon av trombocytter.
- **Dosering**
Avatrombopag (20 mg per tablett) og gis avhengig av antall blodplater: hvis $<40 \times 10^9/L$: 60 mg (tre 20 mg tabletter daglig) i 5 dager, hvis ≥ 40 til $<50 \times 10^9/L$: 40 mg (to 20 mg tabletter daglig) i 5 dager, gjerne med mat. Behandlingen burde starte 10-13 dager før planlagt kirurgisk prosedyre. Pasienten må opereres 5-8 dager etter siste avatrombopag dose.
- **Bivirkninger**
Forekomsten av behandlingsrelaterte bivirkninger fra samlet analyse fra ADAPT-1 og ADAPT-2 er sammenlignbar mellom avatrombopag og placebo armen i begge kohortene. Den hyppigste rapporterte behandlingsrelatert bivirkning hos minst 5% av pasientene i den samlede behandlingsgruppen avatrombopag eller standardbehandling var pyreksi, magesmerter, kvalme og

hodepine. I den kombinerte avatrombopag armen var de hyppigste bivirkninger hodepine, kvalme, tretthet, svimmelhet, bensmerter, diaré og pyreksi (8). Se preparatomtalen for utfyllende informasjon om bivirkninger med avatrombopag (9).

1.4.2 Behandlingsretningslinjer/anbefalinger/norsk klinisk praksis

Det finnes ikke globale retningslinjer for behandling av alvorlig TCP hos pasienter med KLS som gjennomgår kirurgisk prosedyre (3). Foreløpig finnes det ikke heller nasjonale norske retningslinjer. Profylaktiske blodpladettransfusjoner er brukt globalt og i Norge og anses som standardbehandling for alvorlig TCP hos KLS-pasienter før invasive/kirurgiske prosedyrer. Norske sykehus forholder seg til fagprosedyrer utarbeidet av hvert sykehus (1). Legemiddelverket har fått tilsendt en fagprosedyre fra Oslo universitetssykehus hvor behandling for TCP håndteres med blodpladettransfusjoner (10).

1.4.3 Plassering av avatrombopag i behandlingstilbudet

Avatrombopag er det første legemiddel som er godkjent for denne indikasjonen og forventes å delvis erstatte behov for blodpladettransfusjoner.

1.4.4 Komparator: behandling med blodpladettransfusjon

Basert på avsnittene over mener Legemiddelverket at relevant komparator for denne metodevurderingen er blodpladettransfusjon.

- **Indikasjon**

Blodpladettransfusjoner blir vanligvis gitt før (profylaktisk), under og/eller etter den planlagte prosedyren for å unngå blødning. Blodpladettransfusjon er ikke et legemiddel, og håndteres av blodbanken i Norge.

- **Virkningsmekanisme**

Blodpladettransfusjon erstatter reduserte blodplater.

- **Dosering**

En enhet blodplater inneholder $240-300 \times 10^9$ /l blodplater og lages fra blodgivere med gruppe O og A. En enhet blodplatekonsentrat ($300 [SD, 30] \times 10^9$ / L) gis for hver 10 kg kroppsvekt. Mulige doser: lav (110×10^9 / l), standard dose (220×10^9 / l), eller høy dose (440×10^9 / L).

- **Bivirkninger**

Helsedirektoratet har publisert rapport om transfusjonskomplikasjoner med data fra norske sykehus fra 2004-2017 (11). Hyppigst forekommer milde allergiske reaksjoner og febrile non-hemolytiske transfusjonsreaksjoner. Det er rapportert om at de fleste komplikasjonene med blodtransfusjon (85 %) ble meldt som mindre alvorlige. Det ble ikke meldt om noen dødsfall relatert til transfusjon i 2018. Femten prosent av komplikasjonene ble meldt som alvorlige, livstruende eller fatale (alvorlighetsgrad 2-4) (11).

2 INNSENDT KLINISK DOKUMENTASJON

Effekt og sikkerhet av avatrombopag ved behandling av voksne pasienter med kronisk leversykdom og blodplatetall $<50 \times 10^9/l$ som hadde en planlagt prosedyre, ble studert i to multisenter, randomiserte, dobbeltblinde, placebo-kontrollerte fase 3-studier med identisk design (ADAPT 1 og ADAPT 2). I hver studie ble pasientene plassert i kohorten med veldig lavt blodplatetall ved baseline ($<40 \times 10^9/l$) eller kohorten med lavt blodplatetall ved baseline (≥ 40 til $<50 \times 10^9/l$). Pasientene ble deretter randomisert 2:1 for å motta enten avatrombopag eller placebo (avatrombopag-liknende tablett uten aktivt virkestoff) (12). Det er ikke utført indirekte sammenligninger av relativ effekt mellom avatrombopag og blodplatertransfusjon.

Tabell 2: Oversikt over relevante, innsendte studier for avatrombopag (8)

	ADAPT-1	ADAPT-2
Antall pasienter	231	204
Studiedesign	Fase 3, randomiserte, internasjonale, multisenter, parallelgruppe studier	
Populasjon	Pasienter ≥ 18 år med kronisk leversykdom og platetall $<50 \times 10^9/l$ ved baseline, og med en planlagt prosedyre. Subgrupper: pasienter med veldig lavt platelet nivå ($<40 \times 10^9/L$) og pasienter med lav platelet nivå ($\geq 40 < 50 \times 10^9/L$)	
Intervensjon	Avatrombopag (daglig, i 5 dager, en tablett er 20mg) <ul style="list-style-type: none"> • 40 mg (lav platelet nivå ($\geq 40 < 50 \times 10^9/L$)) • 60 mg (veldig lav platelet nivå ($< 40 \times 10^9/L$)) 	
Komparator†	Placebotablett; dosering tilsvarende intervensjonsgruppen.	
Primært utfallsmål	Andel pasienter som ikke krevde transfusjon av blodplater etter randomisering opp til 7 dager etter planlagt prosedyre	
Sekundære utfallsmål	Andel pasienter som responderte på behandling og hadde blodplatene på $\geq 50 \times 10^9/L$ på operasjonsdagen (før ev blodplatertransfusjon/operasjon). Forskjell i antall blodplater fra baseline til operasjonsdagen (før ev blodplatertransfusjon/operasjon).	
Resultater	I begge studier var primære og sekundære utfallsmål oppnådd. Resultater er publiserte (8)	

† I begge studier ble det antatt av utprøver at pasientene ville ha behov for blodplate-transfusjon i forbindelse med planlagt inngrep.

Pasienter i kohorten med veldig lavt blodplatetall ved baseline mottok 60 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo tablett én gang daglig i fem dager, og pasienter i kohorten med lavt blodplatetall ved baseline mottok 40 mg avatrombopag eller tilsvarende placebo én gang daglig i fem dager. Pasienter hadde planlagte prosedyrer (prosedyrer med lav blødningsrisiko, som f.eks. endoskopi og koloskopi (60,8 %); moderat blødningsrisiko, som f.eks. leverbiopsi og kjemoembolisering for HCC (17,2 %); eller høy blødningsrisiko, som f.eks. dentale prosedyrer og radiofrekvensablasjon (22,1 %) fem til åtte dager etter den siste behandlingsdosen.

Pasientpopulasjonene for kohortene med veldig lavt og lavt blodplatetall ved baseline lignet hverandre iht gjennomsnittlig alder (58 år), kjønn (66 % menn og 35 % kvinner), MELD-score og CTP-klasse; og rase (61 % hvite, 34 % asiatiske, 3 % svarte). I ADAPT 1 ble totalt 231 pasienter randomisert; 149 pasienter ble plassert i avatrombopag-gruppen og 82 pasienter i placebo-gruppen. I studie ADAPT 2 ble totalt 204 pasienter randomisert; 128 pasienter ble plassert i avatrombopag-gruppen og 76 pasienter i placebo-gruppen. Respondenter ble definert som pasienter som ikke behøvde noen blodpladettransfusjon eller redningsprosedyre for blødning etter randomisering og opptil syv dager etter en planlagt prosedyre (12).

Studieresultater

Studieresultater for kohort med veldig lavt og lavt blodplatetall ved baseline er vist i tabell 3 og tabell 4. I ADAPT-1-studien oppfylte 66 % av pasientene som fikk 60 mg avatrombopag og 88 % av pasientene som fikk 40 mg avatrombopag det primære endepunktet, sammenlignet med henholdsvis 23 % og 38 % av pasientene som fikk placebo ($P < .0001$ for begge). I ADAPT-2 studien oppfylte 69 % av pasientene som fikk 60 mg avatrombopag og 88 % av pasientene som fikk 40 mg avatrombopag det primære endepunktet sammenlignet med 35 % og 33 % av pasientene som fikk placebo ($P < .001$ for begge).

Avatrombopag førte til en målt økning i blodplatetall og økte andelen pasienter som oppnådde målplatetallet $\geq 50 \times 10^9/L$ på prosedyredagen vs placebo. Forekomsten og alvorlighetsgraden av bivirkninger var lik for gruppene avatrombopag og placebo og var konsistente med de som forventes i KLS-populasjonen (8).

Effekten av avatrombopag var tilsvarende på tvers av flere undergrupper for den samlede Fase 3-populasjonen i ADAPT 1 og ADAPT 2. Andel pasienter som ikke behøvde blodpladettransfusjon eller noen redningsprosedyre for blødning, var generelt tilsvarende på tvers av de forskjellige undergruppene (12).

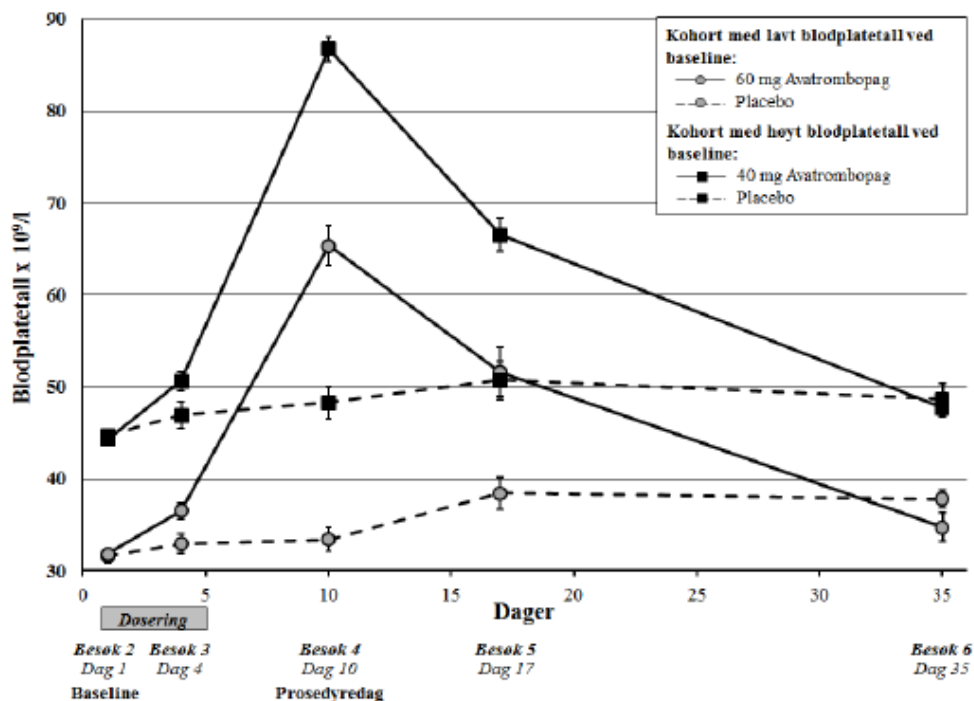
Tabell 3 Studieresultater fra ADAPT 1 og ADAPT 2 (veldig lavt blodplatetall ved baseline) (12)

Kohort med lavt blodplatetall ved baseline (< 40 x 10 ⁹ /l)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 48)	Avatrombopag 60 mg (n = 90)	Placebo (n = 43)	Avatrombopag 60 mg (n = 70)
Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodpladettransfusjon eller redningsprosedyre for blødning				
Respondenter 95 % KI ^a	23 % (11, 35)	66 % (56; 75)	35 % (21; 49)	69 % (58; 79)
P-verdi ^b	< 0,0001		0,0006	
Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplatetall ≥ 50 × 10⁹/l på dagen for prosedyren				
Respondenter 95 % KI ^a	4 % (0; 10)	69 % (59; 79)	7 % (0; 15)	67 % (56; 78)
P-verdi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Endring i blodplatetall fra baseline til dagen for prosedyren				
Gjennomsnitt (SD) x 10 ⁹ /l	0,8 (6,4)	32,0 (25,5)	3,0 (10,0)	31,3 (24,1)
Median x 10 ⁹ /l	0,5	28,3	0,5	28,0
P-verdi ^c	< 0,0001		< 0,0001	

Tabell 4 Studieresultater fra ADAPT 1 og ADAPT 2 (lavt blodplatetall ved baseline) (12)

Høyt blodplatetall ved baseline (≥ 40 til < 50 x 10 ⁹ /l)				
Kategori	Studie 1		Studie 2	
	Placebo (n = 34)	Avatrombopag 40 mg (n = 59)	Placebo (n = 33)	Avatrombopag 40 mg (n = 58)
Andel forsøkspersoner som ikke behøvde blodpladettransfusjon eller redningsprosedyre for blødning				
Respondenter 95 % KI ^a	38 % (22; 55)	88 % (80; 96)	33 % (17; 49)	88 % (80; 96)
P-verdi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Andel av forsøkspersoner som oppnådde blodplatetall ≥ 50 × 10⁹/l på dagen for prosedyren				
Respondenter 95 % KI ^a	21 % (7; 34)	88 % (80; 96)	39 % (23; 56)	93 % (87; 100)
P-verdi ^b	< 0,0001		< 0,0001	
Endring i blodplatetall fra baseline til dagen for prosedyren				
Gjennomsnitt (SD) x 10 ⁹ /l	1,0 (9,3)	37,1 (27,4)	5,9 (14,9)	44,9 (33,0)
Median x 10 ⁹ /l	0,0	33,0	3,3	41,3
P-verdi ^c	< 0,0001		< 0,0001	
a Tosidig 95 % konfidensintervall basert på normal approksimering. b Cochran Mantel Haenszel Test. c Wilcoxon Rank Sum Test.				

En målt økning i blodplatetall ble observert i begge avatrombopag-behandlingsgruppene over tid og begynte på dag fire etter dosering, nådde høyeste måling på dag 10-13 og returnerte til nær baselineverdier innen dag 35. Gjennomsnittlig blodplatetall holdt seg over eller tilsvarende 50 x 10⁹/l på dag 17.



Figur 1 Gjennomsnittlig blodplatetall per dag fra oppstart av dosering, etter kohort med blodplatetall ved baseline og behandlingsgruppe

Studier som pågår med avatrombopag

Andre pågående studier med avatrombopag, som ikke er nærmere omtalt i denne metodevurderingen er listet opp i tabellen under (levert av SOBI i januar 2021).

Studienavn og nummer	Start / sluttdato
Avatrombopag for the treatment of TCP after donor hematopoietic stem cell transplant (NCT04312789)	mai 2020/des 2022
Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study With Open-Label Extension to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of Chemotherapy-Induced TCP in Subjects With Active Non-Hematological Cancers (NCT03471078)	oktober 2018/august 2025
A Single-arm, Multi-centre, Open Clinical Study of Avatrombopag on the Treatment of TCP Induced by Chemotherapy of Malignant Tumors (NCT04609891)	august 2020/2021
Randomized, Double blind, Placebo-controlled to Evaluate the Efficacy and Safety of Avatrombopag for the Treatment of TCP in Paediatric Subjects With Immune Thrombocytopenia for ≥ 6 Months. (NCT04516967)	desember 2020/mai 2025
Prospective, Multi-center, Open-label Study Measuring Safety and Treatment Satisfaction in Adult Subjects With Chronic Immune Thrombocytopenia (ITP) After Switching to Avatrombopag From Eltrombopag or Romiplostim. (NCT04638829)	februar 2021/mars 2022

3 KOSTNADER VED BEHANDLING MED AVATROMBOPAG

Avatrombopag kommer i pakninger med enten 10 eller 15 tabletter, med 20 mg per tablett. En pakning per pasient er hele behandlingen som gis før en kirurgisk prosedyre. Avatrombopag doseres avhengig av antall blodplater: hvis veldig lav $<40 \times 109/L$: 60 mg (tre 20mg tabletter daglig), hvis lav $\geq 40 < 50 \times 109/L$: 40 mg (to 20mg tabletter daglig) for 5 dager. Fordeling av pasienter mellom veldig lavt og lavt antall blodplater antas å være fordelt 60/40 (60% av pasientene har behov for større pakning, 40% mindre pakning). I følge norsk kliniker som legemiddelverket har konferert, antas denne fordelingen å være representativ for norsk klinisk praksis.

Tabell 5 Pris per pakning av avatrombopag og en vektet gjennomsnittlig kostnad med avatrombopag i NOK

Avatrombopag pakninger/ antall tabletter	Kostnad per pakning (maks AUP ekskl. mva)	Andel pasienter som vil benytte denne pakningen i norsk klinisk praksis
Avatrombopag 20mg, 15 stk	8 952 NOK	60%
Avatrombopag 20mg, 10 stk	5 977 NOK	40%
Vektet kostnad per pasient med avatrombopag (antatt en operasjon = en pakning per pasient)		7 762 NOK

Omtrent 20% av pasienter responderer ikke tilstrekkelig på avatrombopag og må få BPT i tillegg til avatrombopag (13). Legemiddelverket har derfor presentert et kostnadsscenario hvor kostnad per pasient med avatrombopag skal ha et tillegg på 20% av kostnad av blodpladettransfusjon (ca. 2 500 NOK). Dette er en forenklet beregning siden det ikke ble beregnet med alle besparelser som følger av effekten av avatrombopag (f. eks færre kostbare bivirkninger enn med BPT). Kostnadene er oppsummert i tabell 6.

Tabell 6 Behandlingskostnader med avatrombopag (NOK, AUP ekskl. mva) og BPT

	Avatrombopag	Blodpladettransfusjon (BPT)	Doptelet med tillegg av 20% kostnad for BPT
Kostnad per pasient	7 762	12 532*	10 268

*ISF og basisbevilgning er 50/50 per 2020, kostnad vist i DRG vektning er halvparten av antatte kostnader. DRG 816P 0,139x45080= 6 266 NOKx2. Kostnader ved BPT er beregnet ut fra DRG koden for 2021. Basisbevilgning utgjør 50% av sykehusets budsjett, resten finansieres innom ISF-ordningen (DRG koder).

Ut fra kliniske data er det sannsynlig at noen pasienter vil ha behov for BPT grunnet manglende respons på avatrombopag. Dette vil øke den gjennomsnittlige kostnaden per pasient med om lag 2 500 NOK.

4 BUDSJETTKONSEKVENSER

Budsjettkonsekvensanalyse ble utarbeidet for å vurdere kostnader ved bruk av avatrombopag i spesialisthelsetjenesten, sammenlignet med standardbehandling (blodtransfusjoner) de neste fem årene.

Budsjettkonsekvensanalysen levert av legemiddelfirma ble oppdatert av Legemiddelverket etter innspill fra norske klinikere. Legemiddelverket har godtatt klinikernes antagelse om at 500 prosedyrer som utføres hvert år vil kreve intervensjon for TCP, og at det er rimelig antagelse om 20% markedsandel for avatrombopag fem år etter besluttet innføring. Den nåværende budsjettkonsekvensanalysen inkluderer ikke indirekte kostnader knyttet til helse- og omsorgstjenester, da budsjettvirkningen på disse forventes å være like for de to alternativene.

Estimat av antall pasienter som er aktuelle for behandling

Tabell 7 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med blodplatetransfusjoner i de første fem årene, dersom Doptelet ikke tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Doptelet	0	0	0	0	0
Blodplatetransfusjon	500	515	530	546	562

Tabell 8 Antall pasienter som forventes å bli behandlet med avatrombopag samt antall pasienter som forventes å bli behandlet med blodplatetransfusjoner i de første fem årene, dersom Doptelet tas i bruk.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Doptelet	20	52	80	104	112
Blodplatetransfusjon	480	463	450	442	450

Estimat av kostnad per pasient

Tabell 9 Behandlingskostnader beregnet med maks AUP inkl. mva

	Doptelet	Blodplatetransfusjon (BPT)
Årskostnad per pasient	9 702 NOK	12 532 NOK

Totale behandlingskostnader basert på kostnaden for Doptelet og blodtransfusjon

Tabell 10 Behandlingskostnader i neste fem år dersom Doptelet ikke tas i bruk oppgitt i NOK med maks AUP priser inkl. mva.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Doptelet	0	0	0	0	0
Blodplatetransfusjon	6 266 000	6 453 980	6 641 960	6 842 472	7 042 984
Kostnad totalt	6 266 000	6 453 980	6 641 960	6 842 472	7 042 984

Tabell 11 Behandlingskostnader i neste fem år dersom Doptelet tas i bruk oppgitt i NOK med maks AUP priser inkl. mva.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Doptelet	194 040	504 504	776 160	1 009 008	1 086 624
Blodplatetransfusjon	6 015 360	5 802 316	5 639 400	5 539 144	5 639 400
Kostnad totalt	6 209 400	6 306 820	6 415 560	6 548 152	6 726 024

Budsjettkonsekvenser for spesialisthelsetjenesten

Ettersom Doptelet erstatter kostbare blodplatetransfusjoner, kan innføring av Doptelet medføre besparelser av ca. 300 000 NOK etter fem år, som vist i tabell under.

Tabell 12 Budsjettkonsekvens dersom Doptelet tas i bruk oppgitt i NOK med maks AUP priser inkl. mva.

År	2021	2022	2023	2024	2025
Budsjettkonsekvens	-56 600	-147 160	-226 400	-294 320	-316 960

Omtrent 20% av pasientene i fikk i de kliniske studiene ikke tilstrekkelig respons med Doptelet og måtte i tillegg til Doptelet få BPT (13). Legemiddelverket har beregnet budsjettkonsekvens med å øke kostnader for behandling av Doptelet med 20% av prisen av blodplatetransfusjon, se beregning i kapittel 3. I dette scenario blir budsjettbesparelsen med Doptelet 36 000 NOK fem år etter Doptelet tas i bruk.

Om responsraten er lik for norske pasienter som vist i studiedata vil bruk av avatrombopag være kostnadsbesparende. Det er sannsynlig at noen pasienter vil ha behov for blodtransfusjon grunnet manglende respons på avatrombopag. Konsekvensen av dette er at den reelle besparelsen i spesialisthelsetjenesten kan bli noe lavere, men dette er usikkert ettersom det trolig også vil være besparelser ved færre bivirkningsrelaterte kostnader i forbindelse med blodtransfusjon ved en eventuell innføring av behandling med avatrombopag.

Basert på klinisk data og antagelser over har det blitt estimert at å behandle aktuelle pasienter med avatrombopag kan ha en total årlig budsjettbesparelse opp til omtrent 300 000 NOK, det femte året, som reduseres til 36 000 NOK om man beregner med at om lag 20% av pasientene må ha blodtransfusjon til tross for behandling med avatrombopag. Besparelsen kommer av redusert bruk av blodplatetransfusjon. Budsjettberegningene er usikre og forenklete.

Statens legemiddelverk, 01-02-2021

Elisabeth Bryn
enhetsleder

Saksutreder
Zinajda Zolic-Karlsson

REFERANSER

1. Fagprosedyrer\Hematologi Hs. Akutt håndtering av pasienter med alvorlig trombocytopeni. In: Hematologi, editor. 15.09.2020.
2. Wiegand J, Berg T. The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis: part 1 of a series on liver cirrhosis. *Dtsch Arztebl Int.* 2013;110(6):85-91.
3. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int.* 2017;37(6):778-93.
4. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2008;48(6):1000-7.
5. Poordad F. Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;26 Suppl 1:5-11.
6. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C. Transfusion-transmitted infections. *J Transl Med.* 2007;5:25.
7. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017;2017(9).
8. Terrault N, Chen YC, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology.* 2018;155(3):705-18.
9. Agency EM. EPAR Doptelet EMA; 20 June 2019.
10. universitetssykehus O. Retningslinje Endoskopi ved trombocytopeni. OUS2021.
11. Helsedirektoratet. Overvåking av blod i Norge 2018 - Transfusjonskomplikasjoner. 2018.
12. Preparatomtalen avatrombopag 2020.
13. Mladsi D, Barnett C, Aggarwal K, Vredenburg M, Dieterich D, Kim R. Cost- Effectiveness of Avatrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2020;12:515-26.