

Farmakoekonomická analýza léčivého přípravku

DOPTELET

K terapií pacientů s primární imunitní trombocytopenií

Celý název: DOPTELET 20MG TBL FLM 10**Účinná látka:** AVATROMBOPAG**mechanismus účinku:** agonista TPO receptoru**Výrobce:** Swedish Orphan Biovitrum s.r.o.**indikace dle SPC:** *Doptelet je indikován k léčbě primární chronické imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní na jiné typy léčby (např. kortikosteroidy, imunoglobuliny).***Stav LP v ČR:** Registrován, úhradové řízení stále probíhá (úhrada bude pravděpodobně v dané indikaci stanovena)**Úhradové omezení:** **Řízení stále probíhá, může se změnit!***Přípravek je hrazen v terapii:**1) chronické formy imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů po prodělané splenektomii, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby (jako např. kortikosteroidy, imunoglobuliny)**2) chronické formy imunitní trombocytopenie (ITP) u dospělých pacientů bez splenektomie ve 2. linii léčby, u kterých je chirurgický zákrok kontraindikován***Relevantní komparátory:**Dle aktuálních doporučení Červené knihy jsou relevantními komparátory^{2,3,4}:

	indikace	úhrada
Eltrombopag	✓	✓
Romiplostim	✓	✓

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **cost-minimization analýza** a orientační **cost-effectiveness analýza**.
- Analýza byla realizována z perspektivy nemocnice
- Do této analýzy byly započítány pouze náklady na cenu léčiv, nebyly zahrnuty náklady na úpravu do finální lékové formy, náklady spojené aplikací a náklady spojené s prevencí a terapií nežádoucích účinků.

Výsledky:

Účinnost a bezpečnost:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti pochází ze síťové meta-analýzy Wojciechowski *et al.* 2021⁵. Tato práce sjednocuje výsledky sedmi RCT zabývajících se léčbou pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií agonisty trombopoetinového receptoru avatrombopagem, eltrombopagem, romiplostimem a fostamatinibem (který není v ČR na trhu). Je to zatím jediná publikovaná práce, která vzájemně porovnává TPO agonisty. Head-to-head studie zatím nejsou k dispozici. Jak sami autoři této NMA zmiňují, zdrojové RCT jsou po stránce designu značně heterogenní, a tak jsou výsledky této práce zatíženy určitou mírou nejistoty.

Tab. č.1: Komparativní klinický přínos a bezpečnost. Červený text v buňce znamená, že daná látka je dle NMA v daném parametru pravděpodobně nejlepší. Oranžová značí sdílené „první místo“. Pro lepší orientaci viz Příloha, forest plots ze zdrojové NMA.

	Durable platelet response AVA vs komparátor OR	Snížení množství současně užívané terapie AVA vs komparátor OR	Potřeba záchranné terapie AVA vs komparátor OR
Avatrombopag	1	1	1
Eltrombopag	7,06 (0,21-N) 95% CI	16,08 (0,37-N) 95% CI	1,61 (0,3-8,57) 95% CI
Romiplostim	2,16 (0,03-N) 95% CI	3,71 (0,06-N) 95% CI	2,10 (0,39-11,43) 95% CI

	Incidence krvácení o jakékoli závažnosti AVA vs komparátor OR	incidence krvácivých příhod gr. 2- 4 AVA vs komparátor OR	incidence jakéhokoli NÚ AVA vs komparátor OR
Avatrombopag	1	1	1
Eltrombopag	0,38 (0,19-0,75) 95% CI	0,5 (0,12-2,83) 95% CI	0,64 (0,36-1,13) 95% CI
Romiplostim	0,38 (0,17-0,86) 95% CI	1,13 (0,23-5,63) 95% CI	0,63 (0,32-1,25) 95% CI

Náklady:

Dávkovací schémata použitá v této analýze byla v souladu s příslušnými SPC a příslušnými zdrojovými studiemi^{6,7}.

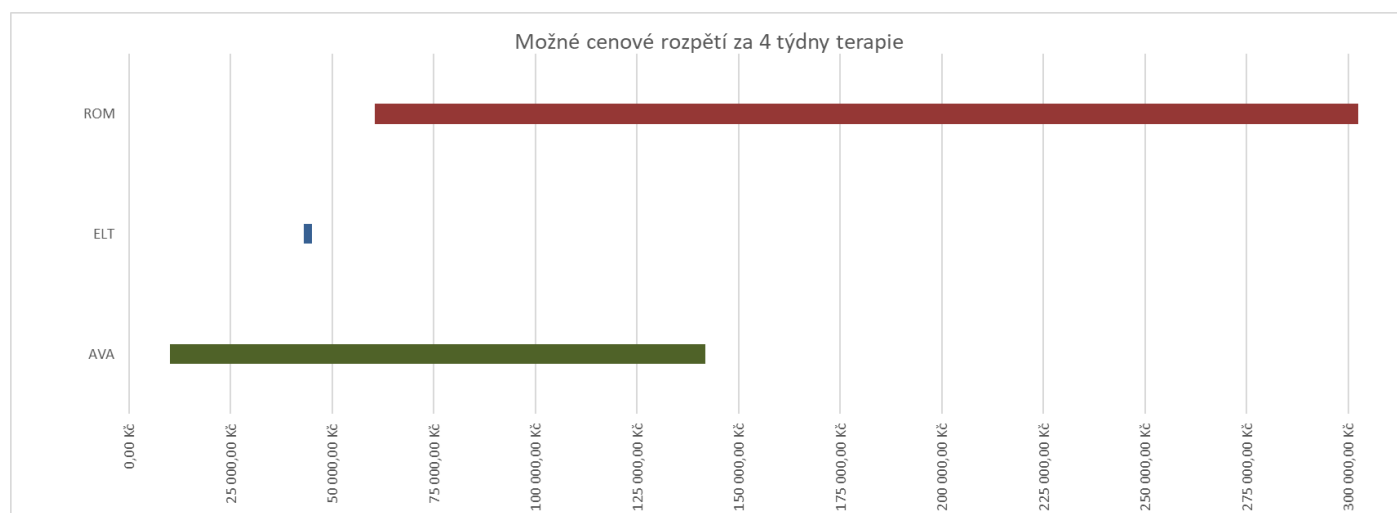
látka	cesta podání	dávkovací schéma	DDD dle WHO	Dávka dle modelu
Avatrombopag	p.o.	v intervalu 20 mg jednou týdně až 40 mg jednou denně dle odpovědi.	20 mg	20 mg denně
Eltrombopag	p.o.	50 mg jednou denně	50 mg	50 mg denně
Romiplostim	s.c	1 - 10 µg/kg dle odpovědi jednou týdně	30 µg	5 – 8 µg/kg týdně

Náklady na jednotlivá balení:

Název LP	Účinná látka	cena za balení vč. DPH
DOPTELET 20MG TBL FLM 10	Avatrombopag	25 333,00 Kč
REVOLADE 50MG TBL FLM 28	Eltrombopag	45 079,36 Kč
NPLATE 250MCG INJ PSO LQF 1+1X0,72ML ISP	Romiplostim	15 128,37 Kč

Náklady na terapeutické možnosti nelze v rámci této analýzy spočítat přesně, neboť dávkování AVA a ROM je průběžně upravováno dle klinické odpovědi (počet trombocytů), ROM je navíc dávkován také dle hmotnosti pacienta. V následující tabulce je uvedeno možné cenové rozpětí při použití daných LP **za 4 týdny**. V této cenové kalkulaci jsou zahrnuti pacienti v rozmezí hmotnosti 40 – 110 kg.

látka	dolní mez	horní mez
Avatrombopag	10 133,20 Kč	141 864,80 Kč
Eltrombopag	44 975,89 Kč	44 975,89 Kč
Romiplostim	60 513,48 Kč	302 567,40 Kč



ROM: Romiplostim (NPLATE), ELT: Eltrombopag (REVOLADE), AVA: Avatrombopag (DOPTELET)

Pro kalkulaci průměrné ceny byly použity dva modely. První model bere v úvahu jen DDD stanovené WHO pro jednotlivé účinné látky. Druhý model se snaží více reflektovat reálnou situaci a bere data průměrných spotřeb ze zdrojových studií. Pro AVA však nejsou data o reálné spotřebě dostupná, proto byla použita hodnota DDD. Hmotnosti modelového pacienta byla v rozmezí 60 - 80 kg První a druhý model se tedy liší jen ve spotřebě a tím pádem i ceně ROM.

Název LP	Cena za 1 rok terapie na základě DDD	Cena za 28 dní terapie na základě DDD	Cena za 1 rok terapie (model)	Cena za 28 dní terapie (model)
DOPTELET 20MG TBL FLM 10	924 907,83 Kč	70 928,51 Kč	924 958,50 Kč	70 769,59 Kč
REVOLADE 50MG TBL FLM 28	587 834,85 Kč	45 079,36 Kč	587 834,85 Kč	44 975,89 Kč
NPLATE 250MCG INJ PSO LQF 1+1X0,72ML ISP	789 095,78 Kč	60 513,48 Kč	1 775 465,50 Kč	135 842,81 Kč

Nákladová efektivita:

Nákladová efektivita byla kalkulována na základě tří parametrů účinnosti:

1. Durable platelet response
2. Incidence of any bleeding effect
3. Any adverse effect

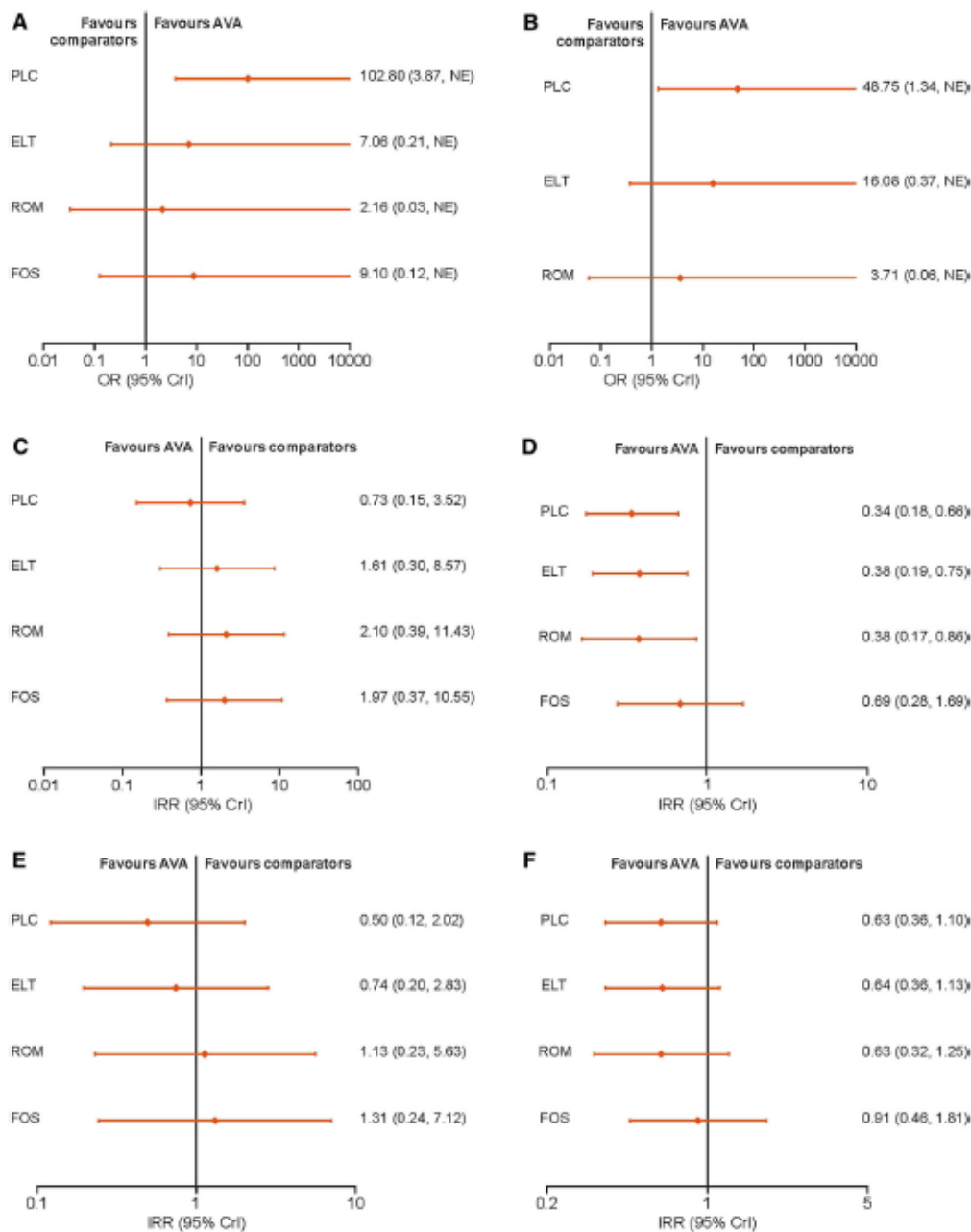
	Durable platelet response	Incidence of any bleeding events	Any adverse event
DOPTELET vs REVOLADE <i>oba modely</i>	4,50	1,67	0,99
DOPTELET vs NPLATE <i>model DDD</i>	4,15	5,05	3,05
DOPTELET vs NPLATE <i>model 2</i>	1,84	2,25	1,35

Interpretace: Čím je hodnota vyšší, tím je posuzovaná intervence nákladově efektivnější v daném parametru oproti komparátoru.

Závěr:

Tato farmakoekonomická analýza hodnotila LP DOPTLET TBL v terapii primární imunitní trombocytopenie. Lék má tuto indikaci zaregistrován, správní řízení o stanovení úhrady teprve probíhá, nicméně pravděpodobně bude mít v této indikaci úhradu. Jako vhodné komparátory byly identifikovány eltrombopag (REVOLADE TBL) a romiplostim (NPLATE INJ). Údaje o komparativní účinnosti a bezpečnosti pocházejí ze síťové meta-analýzy, která vzájemně porovnávala tyto látky. Téměř ve všech parametrech účinnosti a bezpečnosti byl avatrombopag statisticky nevýznamně výhodnější (lépe řečeno měl tendenci být výhodnější). Cenová rozvaha byla komplikována faktem, že DOPTLET a NPLATE se dávkuje dosti variabilně na základě klinické odpovědi pacienta a jeho tělesných parametrů. Pro účely této analýzy bylo počítáno se dvěma modely. První model kalkuluje pouze s definovanými denními dávkami dle WHO. V tomto modelu přijde **čtyřtýdenní** terapie avatrombopagem přibližně na 71 000 Kč, terapie eltrombopagem na 45 000 Kč a romiplostimem na 61 000 Kč. V druhém modelu se liší jen cena terapie romiplostimem – 136 000 Kč. **V obou těchto modelech je DOPTLET pravděpodobně nákladově nejefektivnější intervencí.** Pouze v parametru „jakékoli nežádoucí účinky“ je nákladová efektivita srovnatelná s REVOLADE.

Výsledky síťové meta-analýzy Wojciechowski *et al.* 2021⁵ ve formě forest plots grafů.



◀Fig. 3 Forest plots for a durable platelet response; b reduction in the use of concomitant ITP medication; c need for rescue therapy; d incidence of any bleeding events; e incidence of WHO grade 2–4 bleeding events; f any adverse event. Fixed-effect model for all outcomes. AVA avatrombopag, ELT eltrombopag, CrI credible interval, FOS fostamatinib, IRR incidence rate ratio, NE not estimable, OR odds ratio, PLC placebo, ROM romiplostim, WHO World Health Organization

Zdroje:

1. www.sukl.cz , hodnotící zpráva dostupná online:
<https://verso.sukl.cz/>
2. Česká hematologická společnost ČLS JEP, Léčebné postupy v hematologii 2020
3. www.nccn.org
4. www.esmo.org
5. Wojciechowski P, Wilson K, Nazir J, et al. Efficacy and Safety of Avatrombopag in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia: A Systematic Literature Review and Network Meta-Analysis. *Adv Ther.* 2021;38(6):3113-3128. doi:10.1007/s12325-021-01752-4
6. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2018;183(3):479-490. doi:10.1111/bjh.15573
7. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP [published correction appears in *Blood*. 2009 May 7;113(19):4822]. *Blood.* 2009;113(10):2161-2171. doi:10.1182/blood-2008-04-150078