

Farmakoeconomická analýza pro léčivý přípravek

TAVLESSE

K terapií pacientů s chronickou imunitní trombocytopenií

Celý název: TAVLESSE 100MG TBL FLM 60
TAVLESSE 150MG TBL FLM 60

Účinná látka: FOSTAMATINIB

mechanismus účinku: inhibitor slezinné tyrozinkinázy (SYK)

Výrobce: Grifols s.r.o.

indikace dle SPC: *Přípravek TAVLESSE je indikován k léčbě chronické imunitní trombocytopenie u dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby.*

Stav LP v ČR: Registrován, úhrada stanovena od 1.7.2022, nejedná se o VILP

Pozn.: Vzhledem k napadení rozhodnutí o stanovení úhrady Svazem zdravotních pojišťoven a následné žádosti k jejímu přezkoumání je pravděpodobné, že bude správní řízení opět otevřeno a podmínky úhrady změněny. viz Přílohy

Úhradové omezení: *Přípravek je hrazen v terapii chronické formy imunitní trombocytopenie u dospělých při neúčinnosti, intoleranci či kontraindikaci agonistů TPO-receptorů.*

Relevantní komparátory:

Použití fostamatinibu se doporučuje v následné linii při progresi po použití agonistů TPO-receptorů. V současné chvíli fostamatinib **nemá relevantní komparátor**².

Specifikace analýzy:

- Byla realizována **cost-minimization 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:

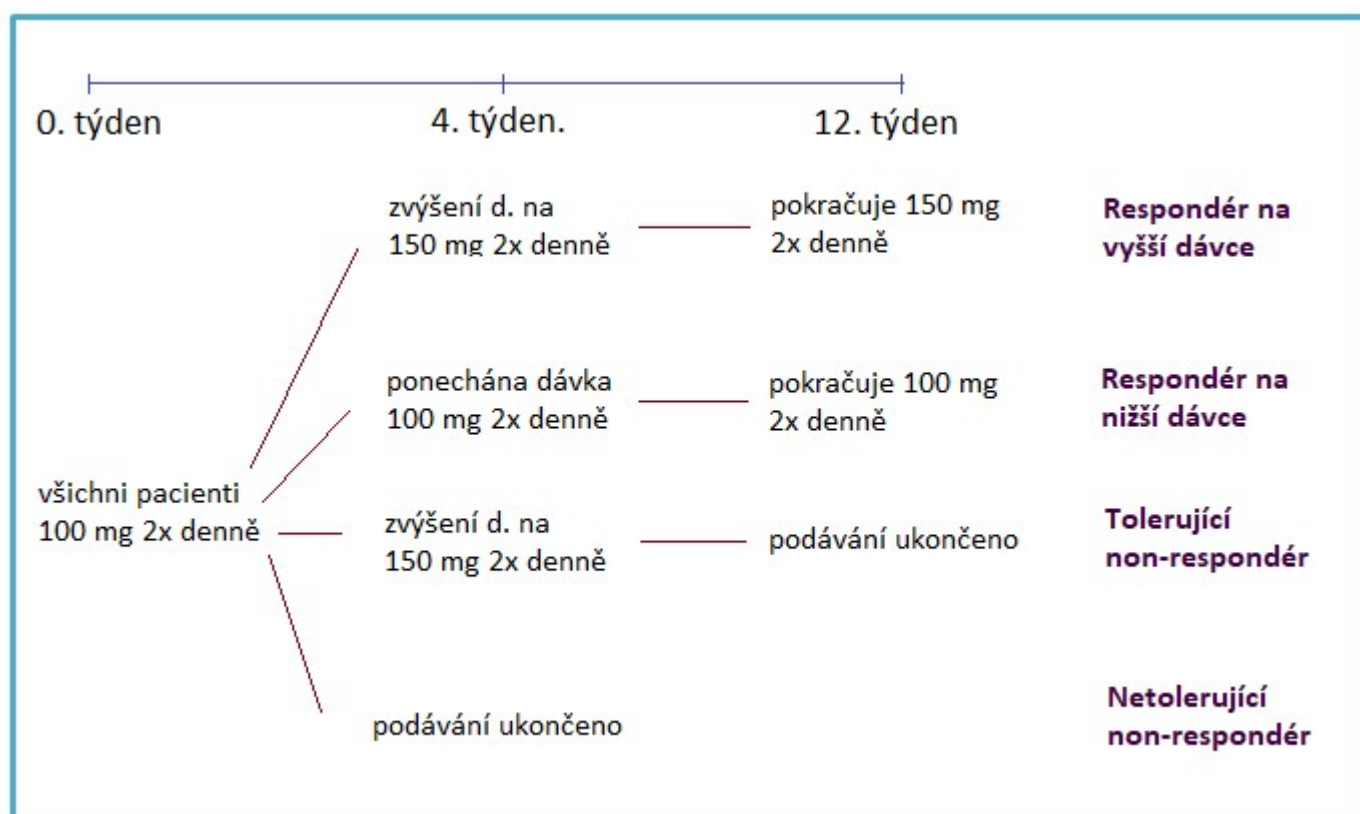
Účinnost a bezpečnost:

Údaje o účinnosti a bezpečnosti akalabrutinibu byly čerpány ze studie Bussel *et al.* (publ. 2018)³. Studie Bussel *et al.* je shrnutí dvou prospektivních, randomizovaných placebem kontrolovaných dílčích studií fáze III (FIT1 a FIT2). Pacienti v aktivním rameni (n= 101) byli léčeni 100 mg fostamatinibu dvakrát denně s možnou eskalací dávky na 150 mg dvakrát denně dle snášenlivosti a výsledků. Primární endpoint byl počet pacientů se stabilní odpovědí (stable response) po 24. týdnu terapie. Stable response byla definována jako počet PLT $\geq 50\,000$ /uL. alespoň při čtyřech kontrolách z pravidelných šesti. Primární endpoint byl dosažen u 18 % pacientů v aktivním rameni a u 2 % v placebo rameni. Overall responses (PLT $\geq 50\,000$ /uL. Alespoň na jedné kontrole z prvních tří, tedy prvních 12 týdnů) byl dosažen u 43 % pacientů v aktivním rameni a u 14 % v kontrolním rameni*. Závažné nežádoucí účinky byly pozorovány u 13 % v aktivním rameni a u 21 % v placebo rameni, všechny nežádoucí účinky byly pozorovány u 83 % v aktivním rameni a 75 % v placebo rameni. Nejčastější NÚ spojené s podáváním fostamatinibu byly hypertenze, nevolnost, závratě, průjem a elevace AST a ALT.

**pozn: Dle SPC je doba 12 týdnů ten okamžik, kdy se přehodnocuje pokračování v terapii. Dle výsledků zdrojové studie, přibližně polovině pacientů by v tomto momentě byla ukončena léčba fostamatinibem pro neúčinnost.*

N á k l a d y :

Přípravek TAVLESSE se dává dvakrát denně, první 4 týdny 100 mg dvakrát denně, s následnou možnou eskalací u non-respondérů na 150 mg dvakrát denně. Dávku je možno kdykoli redukovat pro manifestaci hepatotoxicity nebo jiného NÚ až na 100 mg jednou denně. Po 12 týdnech se terapie přehodnocuje. Pokud je počet PLT nízký a terapie je málo účinná, má se podávání fostamatinibu ukončit⁴.



Pro cenovou kalkulaci bylo zvoleno pět modelových pacientů:

1. **Respondér na vyšší dávce** – pacient, který léčivo toleruje, vykazuje klinickou odpověď, k jejímuž dosažení potřebuje vyšší dávku fostamatinibu (150 mg *bid*.)
2. **Respondér na nižší dávce** – pacient, který léčivo toleruje, vykazuje klinickou odpověď, k jejímuž dosažení stačí nižší dávka fostamatinibu (100 mg *bid*.).
3. **Tolerující non-respondér** – tento pacient, byť léčbu toleruje stran NÚ, nevykazuje dostatečnou klinickou odpověď, tudíž se léčba ve 12. týdnu ukončí.
4. **Netolerující (non-)respondér** – pacient léčbu netoleruje, nutno ukončit již do 4. týdne (zvoleno čistě pro účely analýzy).
5. **Průměrný pacient** – Pacient léčbu toleruje, vykazuje klinickou odpověď. Po čtyřech týdnech se dávka zvýší na „průměrných“ 120 mg *bid*. Tento údaj pochází z analýzy BIA, kterou podala společnost GRIFOLS jako součást podkladů pro správné řízení stanovení úhrady LP TAVLESSE. Zde je uveden předpoklad, že poměr pacientů po 4. týdnu užívající dávku 100 mg *bid*. a 150 mg *bid*. byl 2:3¹.

V této chvíli jsou k dispozici pouze hodnoty úhrad jednotlivých balení na základě Hodnotící zprávy¹:

síla	cena za balení vč. DPH
TAVLESSE 100MG TBL FLM 60	47 815,43 Kč
TAVLESSE 150MG TBL FLM 60	71 723,14 Kč

Cenová kalkulace je pak následující:

modelový pacient	cena za 12 týdnů	cena za 24 týdnů	cena za jeden rok
<i>Respondér na vyšší dávce</i>	178 510,93 Kč	379 335,72 Kč	850 317,67 Kč
<i>Respondér na nižší dávce</i>	133 883,20 Kč	267 766,41 Kč	581 754,40 Kč
<i>Tolerující non-respondér</i>	133 883,20 Kč	133 883,20 Kč	133 883,20 Kč
<i>Netolerující (non-)respondér</i>	44 627,73 Kč	44 627,73 Kč	44 627,73 Kč
<i>Průměrný pacient</i>	164 230,06 Kč	271 336,62 Kč	648 122,19 Kč

Pozn: Hranice 12 týdnů je klíčová pro rozhodnutí pokračovat/nepokračovat v léčbě na základě klinické odpovědi. Dle studie Bussel et al. **přibližně polovině pacientů by v tomto momentě byla léčba ukončena pro neúčinnost**. Hranice 24 týdnů byla doba trvání zmíněné studie. Po této době přibližně 1/3 pacientů dosáhla primárního endpointu, tj. počet jejich PLT byl $\geq 50\,000$ /uL na alespoň čtyř kontrolách ze šesti³.

Nákladová efektivita:

Nehodnocena – není vhodný komparátor.

Závěr:

Tato farmakoekonomická analýza hodnotila léčivý přípravek TAVLESSE obsahující účinnou látku fostamatinib v indikaci chronické imunitní trombocytopenie. Tento LP je v současné chvíli registrován, nejedná se o VILP, úhrada byla stanovena od 1.7.2022. Vzhledem k napadení tohoto rozhodnutí Svazem zdravotních pojišťoven je pravděpodobné, že řízení bude opět otevřeno a podmínky úhrady změněny. Dle doporučených postupů by měl být fostamatinib podán pacientům po progresi na agonistech TPO-receptorů (přípravky DOPTelet, REVOLATE, NPALTE). V této linii nemá vhodný komparátor. Fostamatinib ve zdrojové studii Bussel *et al.* (publ. 2018) vykazoval účinnost v primárním endpointu „stable disease“ u 18 % léčených po 24 týdnech (placebo 2 %). K aktuálnímu datu je **úhrada** za balení TAVLESSE 100MG TBL FLM 60 je 47 815,43 Kč vč. DPH a za balení TAVLESSE 150MG TBL FLM 60 je 71 723,14 Kč vč. DPH. **Roční cena za farmakoterapii u tolerujících pacientů setrvávajících na léčbě bude přibližně od 580 tisíc Kč do 850 tisíc Kč.** U non-respondérů cena za neúspěšnou farmakoterapii nebude přesahovat 135 tisíc Kč (za 12 týdnů).

Dle údajů v Rozhodnutí SUKLu a CUA žadatele k přípravku Tavlesse¹ podle základního scénáře (z celoživotního horizontu, při počítaných nákladech na Tavlesse: 100mg 54.278,11 Kč, 150mg 81.417,16 Kč) v indikaci chronické imunitní trombocytopenie u populace dospělých pacientů, kteří jsou refrakterní k jiným způsobům léčby, ve srovnání s BSC je ICER ve výši **1 072 753 Kč/QALY**. Celkový přínos v QALY Tavlesse vůči BSC byl **2.13**, přínos v celkově získaných rocích života byl **2,15 roku**.

Zpracovali:

Mgr. Jan Klobouk a Mgr. Jaroslav Duda

Zdroje:

1. [www.sukl.cz](https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=481090464) , spis správního řízení LP TAVLESSE, dostupné na: https://verso.sukl.cz/fcgi/verso.fpl?fname=vp_spis&_idspis=481090464
2. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia, Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia [published correction appears in Blood Adv. 2020 Jan 28;4(2):252]. *Blood Adv.* 2019;3(23):3829-3866. doi:10.1182/bloodadvances.2019000966
3. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol.* 2018;93(7):921-930. doi:10.1002/ajh.25125
4. SPC přípravku TAVLESSE

Přílohy:

Příloha 1: Závěr Odvolání proti rozhodnutí SUKLu Svazem zdravotních pojišťoven¹

„Z výše uvedených důvodů nesouhlasíme se stanovením úhrady u hodnocené intervence s účinností 16% bez dohody s plátcí, aby náklady na léčbu byly vynaloženy účelně dle ustanovení § 13 odst. 1 písm. a) a § 15 odst. 6 písm. d. a odst. 7 a 8 zákona č. 48/1997 Sb., o veřejném zdravotním pojištění a o změně a doplnění některých souvisejících zákonů, ve znění pozdějších předpisů, s neadekvátně vysokým dopadem na rozpočet vzhledem k účinnosti terapie a počtu respondérů, který je v rozporu s veřejným zájmem dle ustanovení § 17 odst. 2 Zákona, a s indikačním omezením, které umožňuje poskytovat hodnocenou intervenci i mimo SPC z prostředků veřejného zdravotního pojištění, a tudíž i mimo podmínky úhrady, za kterých byla provedena analýza nákladové efektivity a odhad dopadu na rozpočet a které není v souladu s ustanovením § 34 odst. 1 Vyhlášky a § 39b odst. 10 písm. c) a písm. d) Zákona.

Z výše podrobně uvedených důvodů žádáme odvolací orgán, aby napadnuté rozhodnutí v části výroků o stanovení výše a podmínek úhrady, tedy výrok č. 2 a č. 4 zrušil a vrátil věci k novému projednání“.