

Underlag för beslut om subvention - Nyansökan Nämnden för läkemedelsförmåner

Doptelet (avatrombopag)

Utvärderad indikation

Behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).

Förslag till beslut

Bifall med begränsning och villkor

Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutsfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja sig från förslaget i detta underlag.

Vissa uppgifter har utelämnats i detta underlag, eftersom de bedöms omfattas av sekretess.

Översikt

Produkten	
Varumärke	Doptelet
Aktiv substans	avatrombopag
ATC-kod	B02BX08
Beredningsform	Filmdragerade tabletter
Företag	Swedish Orphan Biovitrum AB
Typ av ansökan	Nytt läkemedel
Sista beslutsdag	2021-07-26
Beskrivning av sjukdomen	
Sjukdom och användningsområde	Primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Dessa patienter har låga trombocytantal, och löper ökad risk för blödning.
Relevant jämförelsealternativ	Revolade (eltrombopag)
Antal patienter i Sverige	[-----] (företagets uppgift)
Beskrivning av marknaden	
Företagets prognostiserade försäljningsvärde per år (fullskalig försäljning)	[-----] kronor AUP [-----] (företagets uppgifter)
Terapiområdets omsättning per år	Cirka 86,9 miljoner kronor AUP de senaste 12 månaderna ¹ (TLV:s uppskattning)

Ansökta förpackningar

Produkt	Styrka	Förp.strl.	AIP (SEK)	AUP (SEK)
Doptelet	20 mg	10 st	5 696,96	5 857,15
Doptelet	20 mg	15 st	8 545,43	8 762,59
Doptelet	20 mg	30 st	17 090,87	17 478,94

Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket (TLV)

Arbetsgrupp: Marie Löfling (medicinsk utredare), Jien Long (hälsoekonom), Sofia Palmqvist (jurist) och Lena Telerud Vaerlien (jurist)

Detta underlag för beslut är framtaget av arbetsgruppen inom ramen för TLV:s arbete. Förslag till beslut presenteras för Nämnden för läkemedelsförmåner som är beslutfattare. Det slutliga beslutet kan därför skilja från förslaget i detta underlag.

Klinisk expert: Hans Wadenvik docent/överläkare har konsulterats gällande aktuell klinisk praxis samt viss tolkning av det medicinska underlaget i materialet. TLV är inte bundna av expertens ställningstaganden, tolkningar eller åsikter om vilka antaganden kostnadseffektivitetsanalysen bör vila på.

Diarienummer: 3802/2020

Besöksadress: Fleminggatan 18, 1 trappa, Stockholm

Telefon: 08 568 420 50

www.tlv.se

¹ Avser ATC-koderna B02BX04 och B02BX05 och hämtades från Concise

Pris- och kostnadsbegrepp som används av TLV

Inom förmånen

Ansökt/fastställt AIP eller AUP 1	Dessa begrepp anges alltid om det gäller ett pris som TLV ska fastställa eller ett pris som TLV har fastställt. Begreppet listpris används inte.
Kostnaden för läkemedlet efter återbäring	Begreppet används när TLV beskriver kostnaden för användning av en produkt efter återbäring, då en sidoöverenskommelse har tillförts ärendet. Begreppen nettokostnad, behandlingskostnad/läkemedelskostnad efter återbäring används inte.
Pris för läkemedel/ pris för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om pris per förpackning/pris per enhet.
Läkemedelskostnad/ kostnad för förbrukningsartikel	Begreppet används när TLV talar om förbrukningen för en viss period/cykel.
Behandlingskostnad	Används detta begrepp bör det framgå vad som ingår i begreppet, exv. läkemedelskostnad + administreringskostnad. Begreppet används inte om TLV endast talar om läkemedelskostnaden.

Receptbelagda läkemedel utan förmån/receptfria läkemedel

Apotekens försäljningspris	Begreppet används när TLV talar om receptfria läkemedel samt receptbelagda läkemedel som inte ingår i förmånen och som då inte har ett av TLV fastställt pris. Begreppen listpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.
-----------------------------------	--

Klinikläkemedel och medicinteknik

Avtalat pris	Begreppet används när landstingen har upphandlat en produkt och då det avtalade priset är tillgängligt för TLV (ej sekretessbelagt). Begreppen nettopris, avtalspris eller anbudspris används inte.
Företagets pris	Begreppet används för de produkter som inte har upphandlats eller då det avtalade priset är sekretessbelagt. Begreppen företagets listpris/grundpris, offentligt pris, grundpris eller officiellt pris används inte.

TLV:s bedömning och sammanfattning

Förslag till beslut: **Bifall med begränsning och villkor**

Begränsningstext

Subventioneras endast för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).

Villkorstext

Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

- Primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) är en autoimmun blodsjukdom som kännetecknas av ökad nedbrytning av trombocyter (blodplättar) samt en oförmåga att öka trombocytproduktionen. Patienten riskerar att drabbas av blödningar och i värsta fall kan sjukdomen leda till döden.
- Doptelet är godkänt för två indikationer, dels för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp och dels för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). I den aktuella ansökan prövas enbart den senare av dessa två indikationer.
- Doptelet innehåller den verksamma substansen avatrombopag som stimulerar proliferation och differentiering av megakaryocyter från benmärgens stamceller, vilket leder till ökad produktion av trombocyter.
- TLV bedömer att Revolade utgör relevant jämförelsesalternativ till Doptelet.
- TLV bedömer i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) att behandling med avatrombopag leder till en snabb och säker trombocytökning som upprätthålls över tid utan att räddningsmedicinering behöver sättas in samtidigt som annan ITP medicinering kan reduceras.
- Utifrån kliniska studier och indirekta jämförelser i företagets underlag bedömer TLV att Doptelet har jämförbar effekt med Revolade. Mot bakgrund av detta gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på en läkemedelskostnad per dag. Eftersom indikationerna för Doptelet och Revolade avser ett kroniskt tillstånd gör TLV antagandet om att behandlingen är kontinuerlig
- Ansökt pris för förpackningarna om 10, 15 respektive 30 tabletter uppgår till 5 857,15 kronor AUP, 8 762,59 kronor AUP och 17 478,94 kronor AUP. Samtliga förpackningar avser samma styrka, 20 mg.
- TLV anser att det råder osäkerheter i antagandet gällande dosering för Doptelet och Revolade. Enligt produktresumé för Doptelet och Revolade dosjusteras både upp och ner beroende på behandlingssvar. TLV har ingen kännedom om det finns underlag som visar hur doserna av Doptelet och Revolade motsvarar varandra. Det är också osäkert vilken dosering av Doptelet och Revolade som kommer att användas i svensk klinisk praxis.
- TLV noterar dock att enligt data från studie 302 för Doptelet att 53 procent av patienterna får en daglig dos på upp till 20 mg, samt att mediandosen är 19,4 mg. Enligt studieunderlag är genomsnittsdosen för Revolade är 50,2 mg. TLV:s klinisk expert uppskattar att hälften av patienterna får en behandling om 50 mg Revolade dagligen.

- Mot bakgrund av expertutlåtandet samt att den rekommenderade dosen för Doptelet och Revolade enligt produktresumé är snarlikt studiedoserna anser TLV att det är rimligt att utgå från den rekommenderade startdosen för Doptelet och Revolade i TLV:s analys.
- TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Doptelet är lägre än för Revolade.
- Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

Innehållsförteckning

1	Bakgrund.....	1
2	Medicinskt underlag.....	1
2.1	Primär immunologisk trombocytopeni.....	1
2.2	Läkemedlet.....	2
2.3	Behandling.....	3
2.4	Klinisk effekt och säkerhet.....	5
3	Hälsoekonomi.....	11
3.1	Kostnader och resursutnyttjande.....	11
3.2	Budgetpåverkan.....	13
4	Subvention och prisnivåer i andra länder.....	14
4.1	Utvärdering från myndigheter i andra länder.....	14
4.2	Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder.....	14
5	Regler och praxis.....	16
5.1	Den etiska plattformen.....	16
5.2	Författningstext m.m.	16
5.3	Praxis.....	16
6	Sammanvägning.....	17
7	Referenser.....	19
	Bilagor.....	20
	Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.	20

1 Bakgrund

Doptelet är en trombopoietinreceptoragonist (TPO-RA) som har utvecklats för att höja trombocytnivåerna hos patienter med trombocytopeni. Läkemedlet fick ett centralt godkännande i EU den 20 juni 2019 för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. I januari 2021 fick preparatet godkänt för en utvidgad indikation för att även innefatta vuxna patienter med kronisk behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). I den aktuella ansökan utvärderas enbart den senare indikationen.

2 Medicinskt underlag

2.1 Primär immunologisk trombocytopeni

Delar av nedanstående medicinska sammanfattning är hämtad i sin helhet från produktresumén för Doptelet [1] samt Nationella rekommendationer för diagnostik och behandling av vuxna patienter med primär immunologisk trombocytopeni (ITP) [2].

Immunologisk trombocytopeni är en autoimmun blodsjukdom som kännetecknas av ökad nedbrytning av trombocyter (blodplättar) samt en oförmåga att öka trombocytproduktionen. Bristen på trombocyter uppstår när immunsystemet bildar antikroppar mot kroppens egna trombocyter vilket leder till att patientens immunsystem förstör de egna trombocytorna. På grund av det låga trombocytantalet, är risken att drabbas av allvarlig blödning förhöjd hos de svårast sjuka patienterna, vilket i värsta fall kan leda till döden. Fetala blödningar för patienter med ITP är sällsynta, risken har beräknats till omkring 0,02 till 0,04 fall per vuxen patient och år [3]. Allvarliga blödningar uppstår framför allt hos patienter som också har andra riskfaktorer för att drabbas av blödning och som har mycket låga trombocytantal. Patientens funktionsförmåga och livskvalitet påverkas också. Även om ITP är en av de vanligaste orsakerna till låga trombocytantal är det en relativt ovanlig sjukdom med en uppskattad prevalens i Sverige på 10,7 per 100 000 och en incidens på 3-5 per 100 000 (1,8 per 100 000 för kronisk ITP) [4, 5]. Bland vuxna under 65 år är kvinnor oftare drabbade än män, men i övrigt tycks fördelningen mellan könen vara jämn. I Sverige beräknas cirka 1000 personer leva med sjukdomen.

ITP kan indelas i antingen primär eller sekundär ITP där primär ITP syftar på isolerad trombocytopeni där inga utlösande faktorer kan identifieras medan sekundär ITP är utlöst av något annat, exempelvis sjukdom (till exempel SLE, hepatit C, HIV, H. pylori och lymfoproliferativa sjukdomar) eller läkemedelsbehandling. I denna utredning ligger fokus på primär ITP som utgör mer än 80 procent av fallen. ITP indelas i tre skilda faser: (i) nydiagnostiserad, (ii) kvarstående och (iii) kronisk. Indelningen baseras på den tid som förflutit efter diagnos: 0-3 månader, 3-12 månader, respektive >12 månader. I det aktuella ärendet utvärderas enbart kronisk ITP.

Vid ITP är symtomen kopplade till det minskade antalet trombocyter i blodet. Vid måttlig sänkning av trombocytvärdet saknas symtom men patienter med mycket låga värden kan få livshotande blödningar. Blödningarna uppstår främst i hud och slemhinnor men i undantagsfall kan blödningar uppstå i inre organ, inklusive hjärnan. Trombocytvärdet är en surrogatmarkör för blödningsrisk. Det föreligger ett starkt samband mellan graden av trombocytopeni och blödningsrisken. I allmänhet betraktas trombocytvärden på $>50 \times 10^9/L$ som en säker nivå. Spontana och livshotande blödningar ses huvudsakligen vid värden som är $< 10-20 \times 10^9/L$.

2.2 Läkemedlet

Den aktiva substansen i Doptelet är avatrombopag i styrkan 20 mg.

I januari 2021 fick preparatet godkänt för den utvidgade indikationen gällande kronisk ITP som utvärderas i det här underlaget.

2.2.1 Indikation

Den indikation som är aktuell i denna ansökan är Doptelet avsett för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner).

Doptelet är också godkänt för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp.

2.2.2 Verkningsmekanism

Avatrombopag är en oralt TPO-receptoragonist (TPO-RA) som imiterar de biologiska effekterna av TPO och stimulerar megakaryocyternas utveckling och mognad, vilket resulterar i ett ökat antal trombocyter. Avatrombopag konkurrerar inte med TPO om bindning till TPO-receptorn och har en additiv effekt till TPO på trombocytproduktionen.

2.2.3 Dosering/administrering vid behandling av kronisk ITP

Initial dosregim

Rekommenderad startdos av Doptelet är 20 mg (1 tablett) en gång dagligen med föda.

Monitorering och dosjustering

Efter behandlingsstart ska trombocytvärdet bedömas minst en gång i veckan tills ett stabilt trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/L$ och $\leq 150 \times 10^9/L$ har uppnåtts. Kontroller av trombocytvärdet ska genomföras två gånger i veckan under behandlingens första veckor hos patienter som endast får avatrombopag en eller två gånger i veckan. Kontroller två gånger i veckan ska även genomföras efter dosjusteringar under behandlingen.

På grund av den potentiella risken för ett trombocytvärde över $400 \times 10^9/L$ inom de första behandlingsveckorna ska patienter övervakas noggrant för tecken eller symtom på trombocytos. Efter att ett stabilt trombocytvärde har uppnåtts, ska trombocytvärdet kontrolleras minst en gång i månaden. Efter utsättning av behandling ska trombocytvärdet kontrolleras en gång i veckan i minst 4 veckor.

Dosjusteringar är baserade på trombocytsvaret (se tabell 1 och 2). En daglig dos på 40 mg (2 tabletter) ska inte överskridas.

Tabell 1, Dosjustering av avatrombopag för patienter med primär kronisk trombocytopeni

Trombocytvärde (x 10 ⁹ /l)	Dosjustering eller åtgärd
< 50 efter minst 2 veckors behandling med avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> • Öka <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3. • Vänta 2 veckor och bedöm sedan effekterna av denna regim och eventuella påföljande dosjusteringar.
> 150 och ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Sänk <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3. • Vänta 2 veckor och bedöm sedan effekterna av denna regim och eventuella påföljande dosjusteringar.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Avbryt behandlingen med avatrombopag. • Öka kontrollerna av trombocytvärdet till två gånger i veckan. • När trombocytvärdet understiger 100 x 10⁹/l, sänk <i>en dosnivå</i> enligt tabell 3 och återuppta behandlingen.
< 50 efter 4 veckors behandling med avatrombopag 40 mg en gång dagligen	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut avatrombopag.
> 250 efter 2 veckors behandling med avatrombopag 20 mg en gång i veckan	<ul style="list-style-type: none"> • Sätt ut avatrombopag.

Tabell 2, Dosnivåer för titrering av avatrombopag hos patienter med primär kronisk trombocytopeni

Dos [‡]	Dosnivå
40 mg en gång dagligen	6
40 mg tre gånger i veckan <i>OCH</i> 20 mg på den fjärde av de återstående dagarna i varje vecka	5
20 mg en gång dagligen*	4
20 mg tre gånger i veckan	3
20 mg två gånger i veckan <i>ELLER</i> 40 mg en gång i veckan	2
20 mg en gång i veckan	1

* Initial dosregim för alla patienter *utom* de som tar *måttliga eller starka inducerare* eller *måttliga eller starkare hämmare av både CYP2C9 och CYP3A4/5*, eller av enbart CYP2C9.

[‡] Patienter som tar avatrombopag med längre mellanrum än en gång dagligen ska ta läkemedlet på samma sätt från vecka till vecka.

Dosnivå 3: Tre dagar i veckan som inte följer på varandra, t.ex. måndag, onsdag och fredag.

Dosnivå 2: Två dagar i veckan som inte följer på varandra, t.ex. måndag och fredag.

Dosnivå 1: Samma dag varje vecka, t.ex. måndag.

2.3 Behandling

2.3.1 Aktuella behandlingsrekommendationer

Huvudsyftet med behandlingen av ITP är att åstadkomma en trombocytnivå i blodet som är tillräckligt hög för att förhindra uppkomst av blödningar snarare än att korrigera trombocytvärdet till normala nivåer. Medicineringen bör justeras så att förekomsten av biverkningar minimeras samt att trombocytnivån inte blir alltför hög eftersom risken för trombos då ökar. Behandlingen anpassas utifrån patientens ålder, andra medicinska tillstånd, livsstil, pågående blödningssymtom och trombocytantal.

Behandling kan öka trombocytantalet genom att minska nedbrytningen av trombocyter eller genom att öka nyproduktionen. Läkemedel som påverkar immunförsvaret (tex kortikostero-

ider och immunmodulerande medel) ger en minskad nedbrytning. Nedbrytningen av trombocyter kan också minskas genom kirurgiskt avlägsnande av mjälten (splenektomi). TPO-mimetika, den klass av läkemedel som Doptelet tillhör, utövar effekt genom att öka produktion av trombocyter.

För diagnostisering och behandling av primär ITP finns nationella rekommendationer från 2014 som utarbetades av en nationell arbetsgrupp och fastställdes av Svensk Förening för Hematologi [2]. Dessa rekommendationer följer väl internationella guidelines, varav de viktigaste nyligen har uppdaterats [6, 7].

Idag finns det inte något test eller metod som predikterar svaret på en given behandling vid ITP. Enligt TLV:s kliniska expert är rutinen att en behandlingsalgoritm följs. Behandlingen inleds med kortikosteroider och ses ingen tillfredsställande effekt inom 4-8 veckor avvecklas kortisonbehandlingen och ett av andra linjens behandlingar administreras. För patienter med primär kronisk ITP som är refraktära mot (inte hjälpta av) första linjens behandlingar rekommenderas idag TPO-mimetika, rituximab eller splenektomi i andra linjen. TPO-mimetika rekommenderas före rituximab och splenektomi genomförs mycket sällan.

Sjukdomen är kronisk och det är rimligt att förvänta sig att behandlingen pågår över flera år. Dock anger TLV:s kliniska expert att hos en inte oväsentlig andel av patienterna sker en spontan remission varvid behandlingen kan avbrytas. Han menar att rekommendationen därför är att hålla doserna på en sådan nivå att trombocytvärdena ligger strax nedom det normala så att en spontan remission inte missas.

2.3.2 Jämförelsealternativ

Doptelet är ett läkemedel godkänt för behandling av vuxna patienter som lider av primär kronisk ITP med syfte att höja trombocytnivåerna till nivåer som är tillräckligt höga för att förhindra uppkomsten av blödning. Det finns två andra godkända TPO-RA utöver Doptelet, Revolade (eltrombopag) och Nplate (romiplostim), som tillhör samma klass och som båda verkar genom att stimulera bildningen av nya trombocyter. Båda dessa preparat ingår i läkemedelsförmånerna idag. I likhet med Doptelet ges Revolade i tablettform medan Nplate administreras intravenöst.

Företaget anser att det mest relevanta jämförelsealternativet till avatrombopag är eltrombopag eftersom både produkterna har samma administreringsform (orala tabletter) och eftersom eltrombopag är det TPO-RA-alternativ som används mest i Sverige [8, 9].

Enligt företaget är det mycket vanligt att patienter som avbryter behandling med ett TPO-RA-läkemedel på grund av biverkningar eller vid uteblivet svar byter till det andra tillgängliga läkemedlet. Avatrombopag skulle innebära ytterligare ett TPO-RA behandlingsalternativ för patienter med kronisk ITP.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att Revolade är det relevanta jämförelsealternativet till Doptelet vid behandling av vuxna patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). TLV har tidigare gjort bedömningen att Revolade är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för patienter inom den godkända indikationen².

² Dnr 3731/2010

2.4 Klinisk effekt och säkerhet

2.4.1 Kliniska studier

Tabell 3, Sammanfattning över aktuella studier

Studie	Studiedesign	Jämförelsealternativ	Studiepopulation	Utfall
Pivotal studie NCT01438840 (Studie 302) [10]	Randomiserad, multicenter, dubbelblindad och placebokontrollerad fas III-studie med en öppen förlängningsdel/fas	Placebo/avatrombopag Patienterna fick en startdos på 20mg som titrerades upp (max dos 40mg) eller ner (minimum dos 5mg) beroende på respons till studieläkemedlet under en 26 veckors period.	Vuxna patienter, 18 år eller äldre, diagnostiserade med kronisk ITP med minst en tidigare behandling för kronisk ITP. Totalt 49 patienter.	Det kumulativt antal veckor under vilka trombocytvärdet var $\geq 50 \times 10^9/L$ under den 26 veckor långa behandlingsperioden utan räddningsmedicinering var signifikant fler i avatrombopaggruppen jämfört med placebogrupperna (12,4 veckor med avatrombopag mot 0 veckor med placebo).
NCT01433978 (Studie 305)	Randomiserad, multicenter, dubbelblindad och aktiv komparator-kontrollerad fas III-studie med en öppen förlängningsdel	Avatrombopag/eltrombopag Avatrombopag administrerades oralt i doserna 5, 10, 20, 30 eller 40mg. Eltrombopag administrerades oralt i doserna 25, 50 eller 75 mg.	Vuxna patienter med kronisk ITP som tidigare fått minst 1 tidigare ITP-behandling och som hade ett trombocytvärde på mindre än $30 \times 10^9/L$.	I studien jämfördes effekten av avatrombopag med eltrombopag för behandling av patienter med kronisk ITP. <i>Sponsorn avslutade studien i förtid av p.g.a rekryteringssvårigheter</i>

Studie 302

Metod

Målsättningen med läkemedelsbehandlingen med Doptelet är att minska risken för blödningar genom att höja trombocyt-nivåerna. Läkemedlets effekt och säkerhet hos vuxna patienter med kronisk ITP utvärderades i en randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III multicenterstudie med en valfri öppen förlängningsfas (*Studie 302*) [10]. Patienterna hade tidigare fått en eller flera behandlingar för primär kronisk ITP och hade ett genomsnittligt trombocytvärde vid screening och baslinjen på $< 30 \times 10^9/L$. Patienter som behandlats med rituximab, intravenösa immunoglobuliner (IVIg) och andra TPO-RA inom ett förbestämt tidsintervall innan randomisering (12 veckor, 1 vecka och 4 veckor för respektive behandling) exkluderades ur studien. De inkluderade patienterna stratifierades centralt efter splenektomistatus, trombocytvärde vid baslinjen (≤ 15 eller $> 15 \times 10^9/L$) samt användning av samtidig medicinering för kronisk immunologisk trombocytopeni, och randomiserades sedan (2:1) till att få antingen avatrombopag eller placebo i 26 veckor. Patienterna fick en startdos på 20 mg en gång dagligen och doserna titrerades därefter på basis av trombocytvärdet för att upprätthålla ett trombocytvärde på mellan $\geq 50 \times 10^9/L$ och $\leq 150 \times 10^9/L$. Patienterna kunde dessutom trappa ned samtliga ITP-läkemedel och få räddningsmedicinering enligt lokal standardvård om det bedömdes relevant. Andra TPO-RA var inte tillåtna som räddningsmedicinering. Mer än hälften av alla patienter i vardera behandlingsgrupp hade ≥ 3 tidigare ITP-terapi och 29 procent av patienterna i placebogrupperna och 34 procent av patienterna i avatrombopaggruppen hade genomgått splenektomi.

Primärt effektmått i denna studie var kumulativt antal veckor med trombocytsvar under den 26 veckor långa behandlingsperioden utan tillägg av räddningsmedicinering. Trombocytsvaret definierades som ett trombocytvärde på $\geq 50 \times 10^9/L$. Sekundära effektmått var andelen patienter med trombocytsvar dag 8, andelen patienter med ett minskat behov av samtidiga ITP-läkemedel, HRQoL (SF-36 och EQ-VAS) och säkerhet. Explorativa effektmått utgjordes av varaktighet av trombocytrespons, blödningsminimering, behov av räddningsmedicinering samt säkerhet vid behandling med avatrombopag jämfört med placebo.

Patienter som hade fullföljt huvudstudien eller avslutat på grund av avsaknad av effekt inkluderades i den 72 veckor långa förlängningsstudien. Patienter som avslutade huvudstudien på grund av behandlingsrelaterade biverkningar (TEAE³) inkluderades inte. Det primära effektmåttet i förlängningsstudien utgjordes av långtidsuppföljning av säkerhet och tolererbarhet av avatrombopagbehandling. Sekundära effektmått var trombocytrespons, blödning och räddningsmedicinering.

Resultat

Fyrtionio patienter randomiserades, 32 till avatrombopag och 17 till placebo. Vid baslinjen var trombocytvärdena [SD] likartade i de två behandlingsgrupperna ($14,1 [8,6] \times 10^9/L$ respektive $12,7 [7,8] \times 10^9/L$). Enbart två procent av patienterna hade ett trombocytvärde över $30 \times 10^9/L$ vid baslinjen. Medianåldern var 44 år, 63 procent var kvinnor, 94 procent var kaukasier, 4 procent var asiater och 2 procent var svarta. Totalt 8,2 procent av patienterna var ≥ 65 år och ingen patient var ≥ 75 år. Median exponeringstid var 26 veckor för avatrombopagbehandlade patienter och sex veckor för placebobehandlade patienter.

Det primära effektmåttet för studien, det kumulativa antalet veckor med trombocytsvar utan räddningsmedicinering, var signifikant fler för patienter behandlade med avatrombopag jämfört med placebo (median 12,4 respektive 0 veckor; $p < 0,0001$) över en 26-veckors period, se Tabell 4.

Tabell 4, Primärt effektmått

Primärt effektmått	Avatrombopag (n = 32)	Placebo (n = 17)
Kumulativt antal veckor med trombocytsvar*		
Genomsnitt (SD)	12,0 (8,75)	0,1 (0,49)
Median	12,4	0,0
Min, max	0; 25	0; 2
p-värde för Wilcoxons rangsummetest	< 0,0001	

* Kumulativt antal veckor med trombocytsvar definieras som det totala antalet veckor under vilka trombocytvärdet var $\geq 50 \times 10^9/l$ under 6 månaders behandling utan rescue-behandling.

Även de sekundära effektmåtten visade på en fördel för aktiv behandling jämfört med placebo där en större andel patienter i avatrombopaggruppen hade trombocytvärden $\geq 50 \times 10^9/L$ dag åtta jämfört med placebo (21/32; 66 procent respektive 0/17; 0,0 procent; 95 % CI (47, 86); $p < 0,0001$). Även om det var få patienter som fick samtidiga ITP-läkemedel vid baslinjen, hade en större andel av patienterna i avatrombopaggruppen en minskning, dock inte signifikant, av användningen av samtidiga ITP-läkemedel från baslinjen jämfört med placebo (5/15; 33 procent respektive 0/7; 0,0 procent; 95 % CI (12, 62); $p = 0,1348$). Hälsorelaterad livskvalitet skattades lägre av patienter behandlad med placebo än de som behandlats med avatrombopag både vid HRQoL (SF-36) och HRQoL (EQ-VAS) utvärderingar.

Explorativa effektmått i studien visade på en signifikant högre varaktighet i behandlingen, definierad som patienter som hade ett adekvat trombocytsvar vid minst sex av åtta veckor under

³ TEAE; treatment-emergent adverse events

de sista åtta veckorna av behandlingstiden, på 34,28 procent för avatrombopag mot 0 procent för placebo ($p=0,009$). Risken för blödning var lägre, dock inte signifikant, för patienter behandlade med avatrombopag jämfört med placebo (43,8 procent mot 52,9 procent). Alla rapporterade fall av blödning var av grad 1 enligt WHO's Bleeding Assessment Score förutom tre fall i avatrombopaggruppen där två klassades som grad 2 och en som grad 3. Behovet av räddningsmedicinering var 21,9 procent hos patienterna som fick avatrombopag och 11,8 procent hos patienterna som fick placebo men utförde ingen signifikant skillnad ($p=0,4668$). Att fler patienter i gruppen med aktiv behandling krävde extra insatser kan bero på att patienter med avatrombopag stod på behandling 2,6 gånger längre tid än placebogruppens patienter.

Trettionio av patienterna från huvudstudien fortsatte till förlängningsstudien. Dessa patienter behandlades under ytterligare 72 veckor med avatrombopag i ett öppet studieupplägg med en startdos på 20 mg och dosjusteringar till önskat trombocytsvar. 29 av dessa 39 fullföljde den uppföljande förlängningsstudien.

Förlängningsstudien visade att patienter som behandlades med avatrombopag hade trombocytvärden inom det önskade spannet ($50-150 \times 10^9/L$) upp till 38 veckor efter studiestart. Efter vecka 38 noterades att trombocytvärdena avtog och var mer varierande. Dessa data är dock svåra att tolka på grund av det få antal patienter som var kvar i studien vid de senare tidpunkterna.

Studie 305

Effekt och säkerhet utvärderades i en direkt jämförande randomiserad, dubbelblind, fas III multicenterstudie mellan avatrombopag och eltrombopag. Det primära syftet med studien var att utvärdera och jämföra varaktigheten i trombocytsvaret för de två behandlingarna under en sex månader lång behandlingsperiod. Studien påbörjades 2012 och avslutades 2015 i förtid på grund av svårigheter att rekrytera patienter till studien. Då studien avslutades hade endast 24 patienter randomiserats och 23 av dessa hade fått behandling. På grund av att studien avslutades i förtid uppdaterades "statistical analysis plan" (SAP) till att framför allt fokusera på säkerhetsresultat och bara i begränsat avseende utvärdera effekten.

Biverkningar

Studie 302

Andelen behandlingsrelaterade biverkningar som rapporterades i Studie 302 var något lägre för avatrombopagbehandlade patienter (4,3 procent) jämfört med placebobehandlade patienter (6,6 procent) om resultaten justerades för tid för exponering av läkemedel alternativt placebo. De vanligaste behandlingsrelaterade biverkningarna i studien utgjordes av blåmärken, huvudvärk och övre luftvägsinfektioner. Andelen allvarliga behandlingsrelaterade biverkningar (SAE⁴) som rapporterades från studien var något högre för avatrombopaggruppen (1,2 procent) jämfört med placebogrupper (0,7 procent). Dessa utgjordes framför allt av biverkningar som drabbade magtarmkanalen samt nervsystemet. Den enda ytterligare SAE som rapporterades in under förlängningsstudien var trombocytopeni/minskning av trombocytvärdet. I tre fall (9,4 procent) rapporterades trombotiska händelser.

Doptelet avses användas fortlöpande, så länge det finns effekt. Det totala antalet patienter i Studie 302 som exponerades för avatrombopag i ≥ 52 veckor var få (14 stycken, 10,9 procent). Eftersom det finns mycket lite data för långtidsuppföljning av biverkningar är produkten föremål för utökad övervakning speciellt för att bedöma risken för trombos, benmärgsfibros och myeloproliferativa sjukdomar.

Produktresumén

Avatrombopags säkerhet har undersökts i tre kontrollerade prövningar och en prövning utan kontroll-arm som inkluderade 161 patienter med kronisk immunologisk trombocytopeni.

⁴ SAE; serious adverse event

Sammanlagda säkerhetsdata från dessa fyra prövningar inkluderar 128 patienter som exponerades för avatrombopag under en mediantid på 29 veckor. En mycket vanligt förekommande biverkning var huvudvärk och vanliga biverkningar utgjordes av minskad aptit, yrsel, hypertoni, dyspné, illamående, kräkningar, rygg- och muskelsmärta och hudutslag. Detta är biverkningar som överensstämmer väl med observerade biverkningar för andra godkända TPO-RA. Det observerades också att efter avslutad behandling med avatrombopag hade trombocytvärdet sjunkit till lägre nivåer än vid utgångsvärdet hos 8,6 procent (11/128) av patienterna som behandlats med avatrombopag.

TLV:s diskussion

Målsättningen med läkemedelsbehandlingen för den utvärderade patientgruppen är att minska risken för blödningar genom att höja trombocytnivåerna. Den pivotala fas III-studien (Studie 302) utvärderade effekten av avatrombopag över en 26 veckors behandlingsperiod och säkerheten under en period på upp till 76 veckor. Studien visade att antalet patienter som uppnådde det primära effektmåttet, det vill säga respons (ett trombocytvärde på $> 50 \times 10^9/L$) och även varaktighet till behandling ökade samt att blödningsbenägenheten mellan avatrombopag och placebo minskade, dock var skillnaden i blödningsbenägenhet inte signifikant. Avatrombopag tolererades väl och andelen biverkningar var jämförbara med placebogrubbens då antalet korrigerades efter exponeringstid. Biverkningsprofilen överensstämde väl med tidigare kända biverkningar för TPO-mimetika.

I den kliniska studien var patientkaraktäristika väl balanserade mellan de båda patientgrupperna. Enligt TLV:s kliniska expert överensstämmer demografin för patienterna som studerats i den pivotala studien inte riktigt med det man ser kliniskt i Sverige idag. I studien var det få patienter äldre än 65 år, det var en relativt stor andel kvinnor i avatrombopaggruppen och splenektomifrekvensen var något högre än det vi ser idag hos patienter som behöver en andra linjens behandling i Sverige. Trombocytvärdena överensstämmer dock med de nivåer där ITP-behandling oftast inleds. TLV anser att de skillnader i demografin som finns mellan studiepopulation och de patienter som bedöms vara aktuella för behandling i Sverige inte påverkar utfallet av behandlingen i klinisk praxis då studien inte visar på några data som tydliggör skillnad i effekt baserat på demografi.

Brister i studien rör framför allt att få patienter inkluderades i studien, vilket troligtvis beror på det begränsade antalet patienter med indikationen. Det kan inte uteslutas att några av resultaten från huvudstudien och förlängningsstudien påverkas av det låga antalet patienter både vad gäller effekt och säkerhet, speciellt när det gäller långtidsuppföljningen av patienterna i förlängningsstudien. En annan brist med studien är att den genomsnittliga behandlingens längden skiljde sig åt (medelvärde 2,6 gånger, median 4,3 gånger) mellan avatrombopaggruppen och placebogrubbens. Denna skillnad påverkar tolkningen av resultaten avsevärt.

Studiedeltagarna i fas III-studien tilläts att ha annan pågående läkemedelsbehandling under studietiden förutsatt att dosen varit stabil. Alla patienter som deltog i studien hade tidigare haft minst en behandling av ITP. Vid randomisering togs hänsyn till samtidig ITP-medicinering, så att placebopatienterna och avatrombopagpatienterna i lika stor utsträckning tog andra ITP-läkemedel. En större andel av patienterna i avatrombopaggruppen jämfört med placebogruppen visade en minskning, dock inte signifikant, av användningen av samtida ITP-läkemedel från baslinjen (5/15; 33 procent respektive 0/7; 0,0 procent; 95 % CI (12, 62); $p = 0,1348$). En minskning av ITP-läkemedel är klinisk relevant, speciellt för patienter som behandlas med kortikosteroider där en ökad risk för toxicitet under lång tid kan leda till osteoporos eller immunsupprimerande läkemedel som ger en ökad risk för infektionen. Det är dock svårt att uttala sig om behandling med avatrombopag leder till ett minskat behov av samtidig ITP-behandling då det var så få patienter i studien som hade denna typ av behandling vid baslinjen (22 av 49 patienter). Det är dock viktigt att uppmärksamma att rekommendationer för dosreducering av samtida ITP-läkemedel i studien var tämligen återhållsam av säkerhetsskäl.

Behovet av räddningsmedicinering (till exempel Dapsone, immunglobuliner, kortikosteroider och trombocyttransfusioner) skiljde sig åt mellan patienterna som fick avatrombopag (21,9 procent) jämfört med patienterna som fick placebo (11,8 procent) men utgjorde ingen signifikant skillnad ($p = 0,4668$). Att fler patienter i gruppen med aktiv behandling krävde extra insatser kan bero på att patienter med avatrombopag stod på behandling 2,6 gånger längre tid än placebo gruppens patienter.

Långtidsuppföljningsdata för avatrombopag är begränsat. Under huvudstudien var det 26/32 (81,3 procent) patienter som behandlades med avatrombopag över 18 veckor, 17/32 (53,1 procent) över 26 veckor och endast 2/32 (6,3 procent) över 30 veckor. Dock anger TLV:s kliniska expert att i praktiken lyckas man upprätthålla ett stabilt trombocytvärde, över $50 \times 10^9/L$, för majoriteten av patienterna och efter den initiala uttitreringen av underhållsdosen brukar trombocytvärdena ligga stabila under mycket lång tid, > 6 månader.

TLV:s bedömning: TLV bedömer i likhet med den europeiska läkemedelsmyndigheten (EMA) att behandling med avatrombopag leder till en snabb och säker trombocytökning som upprätthålls över tid utan att räddningsmedicinering behöver sättas in samtidigt som annan ITP-medicinering kan reduceras jämfört med placebo. Dock finns fortfarande osäkerheter när det gäller behovet av räddningsmedicinering som inte visade en signifikant förbättring med Doptelet-behandling jämfört med placebo.

2.4.2 Systematiska översikter, metaanalyser och indirekta jämförelser

Den randomiserade fas-III studien, *Studie 305*, vars syfte var att jämföra avatrombopags effekt och säkerhet mot eltrombopag, avslutades i förtid (se detaljer ovan 2.4.1). TLV har inte kännedom om någon direkt jämförande studie som jämför avatrombopag med relevant jämförelsealternativ. Företaget har inkommit med en nätverksmetaanalys (NMA) [-----] som utvärderar effekt och säkerhet mellan avatrombopag och andra relevanta behandlingar för den utvärderade patientpopulationen.

Företaget har utfört en systematisk litteraturgenomgång för att identifiera relevanta randomiserade kontrollerade studier (RCT⁵) till nätverksmetaanalysen i syfte att identifiera klinisk evidens för avatrombopag, [-----] för behandling av vuxna patienter med kronisk ITP. Företaget beskriver att litteraturgenomgången och deras NMA följer relevanta metodologiska riktlinjer från NICE.

Den systematiska litteraturgenomgången resulterade i [-----] vetenskapliga studier som uppfyllde de fördefinierade inklusionskriterierna för analysen. [-----]studier jämfördes aktiv substans mot placebo i en dubbelblindad studiedesign. [-----].

Figuren har sekretessbelagts med stöd av Offentlighets-och sekretesslagen (2009:400) 30 kap. 23§

⁵ RCT; randomized controlled trial

Parametrar som inkluderades i företagets NMA utgjordes av följande:

- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]
- [-----]

[-----]
-----]
-----].

Resultat i företagets nätverksmetaanalys

[-----]
-----]
-----]
-----].

TLV:s diskussion

Nätverksmetaanalysen och den systematiska litteraturgenomgången som ingår i företagets underlag är genomförda och redovisade i enlighet med internationell standard. Analysen visar att det inte går att se några skillnader i effektmått mellan avatrombopag och de andra TPO-RA läkemedlen som ingick i analysen. Enligt TLV:s kliniska expert förefaller Doptelet vara likvärdig effektmässigt med de andra två i Sverige godkända TPO-RA, Revolade och Nplate och även EMA delar företagets bedömning om att avatrombopag och eltrombopag har jämförbar effekt. TLV utgår från jämförbar effekt mellan avatrombopag och eltrombopag för den utvärderade indikationen.

TLV:s bedömning: TLV bedömer att avatrombopag och eltrombopag har jämförbar effekt vid andra linjens behandling av vuxna patienter med primär kronisk ITP som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner)

3 Hälsoekonomi

Företaget har kommit in med en kostnadsjämförelse där Doptelet jämförs mot Revolade. Inom läkemedelsförmånerna ingår Revolade (eltrombobag) och Nplate (romiplastim) för samma indikation. Företaget har hänvisat till ett tidigare ärende (dnr 3731/2010) där TLV gjort bedömningen om att kostnaden för Revolade är lägre än för Nplate, och att Revolade således är ett kostnadseffektivt behandlingsalternativ för patienter inom den godkända indikationen.

TLV bedömer att Revolade är det relevanta jämförelsealternativet till Doptelet. TLV bedömer, i enlighet med företaget att den kliniska effekten är jämförbar mellan Doptelet och Revolade. Mot bakgrund av detta gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på en läkemedelskostnad per dag. Eftersom indikationerna för Doptelet och Revolade avser ett kroniskt tillstånd gör TLV därför antagandet om att behandlingen är kontinuerlig.

3.1 Kostnader och resursutnyttjande

3.1.1 Dosering

Rekommenderad daglig dos av Doptelet baseras på patientens trombocytvärde. Den rekommenderade startdosen av Doptelet är 20 mg (en tablett) en gång dagligen. Dosjusteringar är baserade på trombocytsvaret men den maximala dagliga dosen på 40 mg (två tabletter) ska inte överskridas.

Enligt produktresumén för Revolade är den rekommenderade startdosen 50 mg en gång om dagen. För en subgrupp av patienter rekommenderas dock en reducerad startdos om 25 mg en gång dagligen. Dosjusteringar baseras på patientens trombocyt svar men den dagliga maximala dosen om 75 mg en gång om dagen ska inte överskridas.

3.1.2 Kostnader för läkemedlet

Ansökt pris för förpackningarna om 10, 15 respektive 30 tabletter uppgår till 5 857,15 kronor AUP, 8 762,59 kronor AUP och 17 478,94 kronor AUP. Samtliga förpackningar avser samma styrka, 20 mg.

Revolade finns i tre styrkor, 25 mg, 50 mg och 75 mg. Samtliga styrkor finns i endast en förpackningstorlek om 28 tabletter. Priset för 25 mg är 9 328,25 kronor AUP, 50 mg är 18 608,21 kronor AUP och 75 mg är 27 892,25 kronor AUP. I Tabell 5 redovisas samtliga priser och förpackningar för Doptelet och Revolade.

Tabell 5 Läkemedelspriser (SEK)

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Kostnad per Förpackning (AUP)	Källa
Doptelet	20 mg	10 tabletter	5 857,15	
		15 tabletter	8 762,59	
		30 tabletter	17 478,94	
Revolade	25 mg	28 tabletter	9 328,25	TLV.se
	50 mg		18 608,21	
	75 mg		27 892,25	

3.1.3 Företagets kostnadsjämförelse

Företaget har i sin analys kommit fram till att Doptelet är kostnadsbesparande jämfört med Revolade med 6 414 kronor per patient och år. I företagets kostnadsjämförelse inkluderas endast läkemedelskostnader. Företaget har antagit att [-----]. För Doptelet har företaget använt en dosering om 22,34 mg om dagen och för

Revolade har företaget använt en genomsnittlig daglig dos om 50,20 mg. Doseringarna hämtades från de pivotala kliniska studierna. I Tabell 6 redovisas företagets kostnadsjämförelse av Doptelet och Revolade. Företagets resultatet presenteras som en läkemedelskostnad per år, baserat på pris per mg.

Tabell 6 Företagets kostnadsjämförelse

Produkt	Dosering per dag (mg)	Kostnad per mg (AUP)	Kostnad per dag (AUP)	Kostnad per år (AUP)
Doptelet	22,34 mg*	29,10 kr	650,10 kr	237 449 kr
Revolade	50,20 mg**	13,30 kr	667,66 kr	243 863 kr

*Den genomsnittliga dagliga dosen för Doptelet är hämtad från den genomsnittliga dosen i den pivotala studien (Studie 302)

**Den genomsnittliga dosen för Revolade baseras på EXTEND-studien [11], vilket är den grundläggande studien för eltrombopag.

3.1.4 TLV:s kostnadsjämförelse

Enligt produktresuméerna för Doptelet och Revolade behöver dosjusteringar göras beroende på patientens behandlingssvar. Dosen för Doptelet kan variera mellan 20 mg och 40 mg. Dosen för Revolade varierar mellan 25 mg och 75 mg per dag, vilket i sin tur kommer att påverka kostnaderna.

TLV anser att det råder osäkerheter i antagandet gällande dosering för Doptelet och Revolade. Doptelet och Revolade dosjusteras både upp och ner beroende på behandlingssvar. TLV har ingen kännedom om det finns underlag som kan visa hur doserna av Doptelet och Revolade motsvarar varandra. Det är också osäkert vilken dosering av Doptelet och Revolade som kommer att användas i svensk klinisk praxis.

TLV noterar dock att enligt data från studie 302 för Doptelet att 53 procent av patienterna får en daglig dos på upp till 20 mg, samt att mediantosen är 19,4 mg. Företaget har inkommit med studieunderlag som visar att genomsnittsdosen för Revolade är 50,2 mg. Enligt TLV:s klinisk experts uppskattning gällande dosering för Revolade får 50 procent av patienterna 50 mg, 25 procent får den lägsta dosen om 25 mg och 25 procent får maxdosen om 75 mg. På grund av expertutlåtandet och att den rekommenderade dosen för Doptelet och Revolade är snarlikt studiedoserna anser TLV att det är rimligt att utgå från den rekommenderade startdosen för både Doptelet och Revolade i TLV:s kostnadsjämförelse. Med detta bedömer TLV även att den samlade användningen av Doptelet 20 mg kommer att vara på en jämförbar nivå med Revolade 50 mg.

Tabell 7 TLV:s kostnadsjämförelse

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Antal tabletter per dag	Kostnad per dag (AUP)
Doptelet	20 mg	10	1 tablett	585,72 kr
		15	1 tablett	584,17 kr
		30	1 tablett	582,63 kr
Revolade	25 mg	28	2 tabletter	666,27 kr
	50 mg		1 tablett	664,58 kr

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Doptelet om 20 mg en gång om dagen är lägre i jämförelse med Revolade 50 mg en gång om dagen. Kostnaden per dag för de ansökta förpackningarna är 582,63 kronor till 585,72 kronor beroende på förpackningsstorlek, vilket ska jämföras med en kostnad per dag för Revolade på 664,58 kronor eller 666,27 kronor beroende på förpackning.

Det föreligger osäkerheter kring hur dosen ser ut över tid för Doptelet och Revolade i klinisk praxis. I Tabell 8 presenterar TLV därför en separat känslighetsanalys som visar hur kostnaden per dag skiljer sig åt när den högsta doseringen per dag i produktresumén används. TLV:s

känslighetsanalys visar att kostnaden för Doptelet är högre om patienten behandlas med maxdosen (Doptelet 40 mg och Revolade 75 mg).

Tabell 8 TLV:s känslighetsanalys

Produkt	Styrka	Förpackningsstorlek	Dosintervall per dag	Kostnad per dag (AUP)
Doptelet	20 mg	10	2 tabletter	1 171,43 kr
		15	2 tabletter	1 168,35 kr
		30	2 tabletter	1 165,26 kr
Revolade	25 mg	28	3 tabletter	999,40 kr
	75 mg		1 tablett	996,15 kr

TLV:s bedömning: TLV bedömer att doseringen för Doptelet och Revolade är förknippade med osäkerheter eftersom det är svårt att uppskatta doseringen över tid, samt vilken dosering som motsvarar den genomsnittliga doseringen i svensk klinisk praxis.

Mot bakgrund av expertutlåtandet samt att den rekommenderade dosen för Doptelet och Revolade är i nivå med studiedoserna anser TLV att det är rimligt att utgå från den rekommenderade startdosen för Doptelet och Revolade i analysen, samt anta att den samlade användningen av Doptelet 20 mg ligger på en jämförbar nivå med Revolade 50 mg. TLV bedömer att en färre andel patienter kommer att behandlas med maxdos än den rekommenderade startdosen.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att läkemedelskostnaden för Doptelet 20 mg är lägre än Revolade 50 mg.

3.2 Budgetpåverkan

Företaget har kommit in med en analys som avser år [-----] och inkluderar enbart läkemedelskostnader.

Företaget har uppskattat att det totala förväntade antal personer med kronisk ITP uppgår till [----], år [-----]. Företaget har beräknat detta genom att utgå från [-----]. För att uppskatta antal patienter som kan vara aktuella för Doptelet (se Tabell 9) har företaget sedan gjort följande antaganden:

- en årlig kronisk ITP-befolkningstillväxt på [----] procent
- en ITP prevalens på [-----] och att [----] procent av den totala kroniska ITP-populationen använder TPO-RA [-----]
- en årlig ökning på [-----] förväntas det totala antalet patienter som använder TPO-RA vara [----] år [-----].

Företaget uppskattar att om [-----] skulle det utgöra [----] procent av den totala TPO-RA marknaden under [-----], med en ökning till totalt [---] procent de [-----]. Detta skulle motsvara [----] patienter år [-----]. I Tabell 10 finns företagets uppskattade antal patienter som förväntas behandlas med Doptelet.

Företagets analys visar att om [-----], och [----] patienter behandlas med Doptelet år [----], skulle det enligt företaget resultera i en årlig läkemedelskostnad på cirka [-----] kronor (se Tabell 10).

Tabell 9 Företagets uppskattning över antalet patienter som är kan vara aktuella för Doptelet i Sverige

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 10 Antal patienter som förväntas behandlas med Doptelet

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Antal patienter	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

Tabell 11 Förväntad budgetpåverkan

	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
Avatrombopag	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

4 Subvention och prisnivåer i andra länder

4.1 Utvärdering från myndigheter i andra länder

I Storbritannien rekommenderar NICE (National Institute of Health Excellence) Doptelet till patienter med trombocytopeni med samtidig kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp. Rekommendationen avser således inte samma indikation som i denna ansökan.

Hos SMC (Scottish Medicines Consortium), pågår utredningen av Doptelet för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Myndigheten meddelar genom sin hemsida, att utredningen publiceras under det tredje kvartalet 2021.

4.2 Företagets uppgifter om subvention och pris i andra länder

Av TLV:s instruktion (2007:1206) framgår att myndigheten ska jämföra prisnivån i Sverige med prisnivån i andra länder för relevanta produkter på läkemedelsområdet. Detta är en del av TLV:s bakgrundsanalyser och avser den internationella marknaden för aktuell produkt.

Information om eller jämförelser med andra länders priser är inte ett beslutskriterium för TLV utan syftar till att fördjupa förståelsen för marknaden och stödja arbetet med att säkerställa fortsatt god tillgång till läkemedel inom förmånerna. Inom ramen för bakgrundsanalysen är information om bl. a. pris, försäljningsvolym och subventionsstatus i andra jämförbara länder värdefull.

Vi har bitt företaget att lämna tillgänglig information om senast aktuella priser, godkända indikationer, försäljningsvolym, samt subventionsstatus för deras produkt i jämförbara länder.

Nedan följer de uppgifter företaget lämnat in.

Tabell 12 Företagets uppgifter om internationella priser och subventionsstatus för Doptelet

Country	Strength	tabs	Currency	List price LC	List price description	List price (LC/mg)
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[--]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]

[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[----- -----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[----- -----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[-----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[----- ----- ----- -----]	[-----]
[-----]	[-----]	[---]	[-----]	[-----]	[----- ----- ----- -----]	[-----]

5 Regler och praxis

5.1 Den etiska plattformen

I förarbetena anges att TLV:s beslutsfattande utgår från tre grundläggande principer: människovärdesprincipen - att vården ska ges med respekt för alla människors lika värde och för den enskilda människans värdighet, behovs- och solidaritetsprincipen – att den som har det största behovet av hälso- och sjukvården ska ges företräde till vården samt kostnadseffektivitetsprincipen – att det bör eftersträvas en rimlig relation mellan kostnader och effekt, mätt i förbättrad hälsa och förhöjd livskvalitet (se prop. 2001/02:63 s. 44 ff., jfr prop. 1996/97:60 s. 19 ff.).

En sammanvägning görs av de tre principerna vid fastställandet av betalningsviljan för en behandling. En högre kostnad per QALY kan i regel accepteras när svårighetsgraden är hög eller om det finns få andra behandlingar att välja bland.

5.2 Författningstext m.m.

Grunder för den etiska plattformen framgår av 15 § lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m. (förmånslagen). Denna paragraf och andra aktuella bestämmelser framgår av bilaga 1.

5.3 Praxis

TLV beslutade i maj 2011 (dnr 3731/2010) att särläkemedlet Revolade, filmdragerad tablett, skulle ingå i förmånerna med uppföljningsvillkor. Revolade är godkänt för behandling av patienter med kronisk, refraktär ITP, där behandling med kortikosteroider, intravenösa immunoglobuliner och kirurgiskt borttagande av mjälten inte haft tillräcklig behandlingseffekt, eller där dessa behandlingar ej kunnat fullföljas. Relevant jämförelsealternativ bedömdes vara behandling med Nplate. Det saknades direkt jämförande studier mellan Revolade och Nplate, men utifrån en indirekt jämförelse bedömde TLV att de båda preparaten sannolikt har likvärdig effekt. Företaget inkom med en begränsad kostnadsminimeringsanalys där läkemedelskostnaderna för respektive läkemedel jämfördes med varandra. Läkemedelskostnaden för behandling med Revolade per patient under ett år uppskattades till 270 000 kronor, vilket var tydligt lägre än den uppskattade läkemedelskostnaden för Nplate under motsvarande period. Eftersom Revolade tillhörde en ny klass av läkemedel fanns dock osäkerhet i hur preparatet skulle komma att användas i svensk klinisk praxis. TLV uppställde därför ett villkor avseende uppföljning med innebörd att företaget skulle redovisa huruvida användningen av Revolade i klinisk praxis var kostnadseffektiv. Osäkerheten låg främst i huruvida åtgången av räddningsmedicinering (i synnerhet intravenösa immunoglobuliner) överensstämde med den i ansökan antagna åtgången.

Företaget inkom 2014 (dnr 3183/2014) med sammanställd information för kliniska studier, såväl den pivotala fas-III studien (RAISE) och långtidsdata, samt en ny hälsoekonomisk analys. Långtidsdata (EXTEND-studien) bekräftade resultaten av de kliniska studierna och visade att andelen patienter som uppnådde tillräckligt höga trombocytnivåer, både respons och varaktighet till behandling ökade, samt att användning av räddningsmedicinering (av de patienter som följts i tre år från RAISE) minskade. Vidare visades att blödningssymptom minskade, vilket resulterade i minskade sjukhusinläggningar. TLV:s samlade bedömning var att företaget uppfyllt uppföljningsvillkoret samt att Revolade var kostnadseffektiv i jämförelse med Nplate, i enlighet med tidigare bedömning. TLV såg därmed inte någon anledning att inleda en förnyad prövning av Revolades subventionsstatus.

6 Sammanvägning

Doptelet är godkänt för behandling av vuxna patienter som lider av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar så som kortikosteroider och immunoglobuliner. Doptelet är också godkänt för behandling av svår trombocytopeni hos vuxna patienter med kronisk leversjukdom som ska genomgå ett invasivt ingrepp.

ITP är en autoimmun blodsjukdom som kännetecknas av ökad nedbrytning av trombocyter (blodplättar) samt en oförmåga att öka trombocytproduktionen vilket kan leda till en ökad blödningsrisk som följd. Trombocytopeni kan vara en del av en annan sjukdom eller tillstånd, till exempel infektioner, vissa maligna sjukdomar, annan autoimmun sjukdom, eller som en ovanlig biverkning till läkemedelsbehandling. Vid primär ITP kan ingen utlösande orsak identifieras. Många patienter med ITP klarar sig utan medicinsk behandling, eller med låga eller måttliga doser av kortikosteroider, men den patientgrupp som Doptelet är godkänt för är mer svårbehandlad och har allvarligare sjukdomssymtom. Primär kronisk refraktär ITP kan leda till allvarliga blödningar och i värsta fall död i förtid. Fetala blödningar för patienter med ITP är sällsynt, risken har beräknats till omkring 0,02 till 0,04 fall per vuxen patient och år [3].

Doptelet är en trombopoietinreceptoragonist (TPO-RA) som imiterar de biologiska effekterna av TPO och stimulerar megakaryocyternas utveckling och mognad, vilket resulterar i ett ökat antal trombocyter. Läkemedlet har utvecklats för att höja trombocytnivåerna till nivåer som minskar risken för blödning. Doptelet finns som en oral tablett i styrkan 20 mg i förpackningsstorlekarna 10, 15 och 30 tabletter per förpackning. Patienter som är aktuella för behandling med Doptelet behandlas med en initial dos på 20 mg. Dosen justeras sedan upp eller ner för att uppnå ett stabilt trombocytvärde över tid på $> 50 \times 10^9/L$.

Syftet med behandlingen av ITP är att åstadkomma en trombocytnivå i blodet som är tillräckligt hög för att förhindra uppkomst av blödningar, samtidigt som förekomsten av biverkningar minimeras. I svensk klinisk praxis rekommenderas idag som andra linjens behandling, det vill säga hos patienten som svarat otillfredsställande på behandling med kortikosteroider och immunoglobuliner, TPO-RA, alternativt rituximab eller splenektomi. TPO-RA rekommenderas före rituximab och splenektomi genomförs mycket sällan.

Företaget har valt att jämföra Doptelet med Revolade, som är ett av de två alternativa läkemedlen inom samma klass (TPO-RA) som finns godkända i Sverige idag. TLV har tidigare bedömt Revolade som kostnadseffektivt och TLV anser att Revolade är det relevanta jämförelsealternativet till Doptelet för den aktuella patientgruppen.

TLV har inte kännedom om några direkt jämförande studier mellan de två preparaten, men utifrån befintliga studier och nätverksmetaanalyser som redovisats bedömer TLV att båda läkemedlen har god effekt vad gäller att öka trombocytantalet hos patienter med kronisk ITP och TLV bedömer att det är rimligt att anta att effekten av Doptelet och Revolade är jämförbar.

TLV bedömer att Revolade är det relevanta jämförelsealternativet till Doptelet. TLV bedömer, i enlighet med företaget att den kliniska effekten är jämförbar mellan Doptelet och Revolade. Mot bakgrund av detta gör TLV en kostnadsjämförelse som baseras på en läkemedelskostnad per dag. Eftersom indikationerna för Doptelet och Revolade avser ett kroniskt tillstånd gör TLV därför antagandet om att behandlingen är kontinuerlig.

TLV anser att det råder osäkerheter i antagandet gällande dosering för Doptelet och Revolade. Enligt produktresumé för Doptelet och Revolade dosjusteras både upp och ner beroende på behandlingssvar. TLV har ingen kännedom om det finns underlag som kan visa hur doserna av Doptelet och Revolade motsvarar varandra. Det är också osäkert vilken dosering av Doptelet och Revolade som kommer att användas i svensk klinisk praxis.

TLV noterar dock att enligt data från studie 302 för Doptelet att 53 procent av patienterna får en daglig dos på upp till 20 mg, samt att mediandosens är 19,4 mg. Företaget har inkommit med studieunderlag som visar att genomsnittsdosen för Revolade är 50,2 mg. TLV:s klinisk expert uppskattar att hälften av patienterna får en behandling om 50 mg Revolade dagligen.

Mot bakgrund av expertutlåtandet samt att den rekommenderade dosen för Doptelet och Revolade är i nivå med studiedoserna anser TLV att det är rimligt att utgå den rekommenderade startdosen för Doptelet och Revolade i TLV:s analys, samt anta att den samlade användningen av Doptelet 20 mg ligger på en jämförbar nivå med Revolade 50 mg.

TLV:s kostnadsjämförelse visar att kostnaden för Doptelet om 20 mg en gång om dagen är lägre i jämförelse med Revolade 50 mg en gång om dagen. Kostnaden per dag för de ansökta förpackningarna är 582,63 kronor till 585,72 kronor beroende på förpackningsstorlek, vilket ska jämföras med en kostnad per dag för Revolade på 664,58 kronor eller 666,27 kronor beroende på förpackning.

Eftersom företaget inom ramen för denna ansökan endast ansökt om subvention för behandling av vuxna patienter med primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner) begränsas subventionen för Doptelet till att endast avse denna patientgrupp.

Sammantaget bedömer TLV att kriterierna i 15 § förmånslagen är uppfyllda till det ansökta priset endast om subventionen förenas med begränsningar och villkor i enlighet med 11 § förmånslagen. Ansökan ska därför bifallas med följande begränsningar och villkor. Subventioneras endast för behandling av primär kronisk immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna patienter som är refraktära mot andra behandlingar (t.ex. kortikosteroider, immunglobuliner). Företaget ska tydligt informera om ovanstående begränsning i all sin marknadsföring och annan information om läkemedlet.

7 Referenser

- [1] European Medicines Agency (EMA). (2021) *EPAR Doptelet - Bilaga I Produktresumé* Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_sv.pdf
- [2] Immunologisk trombocytopeni (ITP) hos vuxna. Nationella rekommendationer för diagnostik och behandling. Available: https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwilzsOMvqXwAhVlsYsKHcmnAUcQFjADegQIBRAD&url=http%3A%2F%2Fwww.sfhem.se%2Fupl%2Ffiles%2F113992.pdf&usg=AOvVawojHb7nh_SiWiqr58phi22p.
- [3] Y. C. Cohen, B. Djulbegovic, O. Shamai-Lubovitz, and B. Mozes, "The bleeding risk and natural history of idiopathic thrombocytopenic purpura in patients with persistent low platelet counts," *Arch Intern Med*, vol. 160, no. 11, pp. 1630-8, Jun 12 2000, doi: 10.1001/archinte.160.11.1630.
- [4] H. Al-Samkari and D. J. Kuter, "Immune Thrombocytopenia in Adults: Modern Approaches to Diagnosis and Treatment," *Semin Thromb Hemost*, vol. 46, no. 3, pp. 275-288, Apr 2020, doi: 10.1055/s-0039-1700512.
- [5] S. Jönsson, B. Olsson, and H. Wadenvik, "Nya behandlingsmöjligheter vid kronisk ITP hos vuxna," *Läkartidningen*, vol. 106, no. 21-22, pp. 1476-1479, 2009.
- [6] C. Neunert *et al.*, "American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia," *Blood Adv*, vol. 3, no. 23, pp. 3829-3866, Dec 10 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966.
- [7] D. Provan *et al.*, "Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia," *Blood Adv*, vol. 3, no. 22, pp. 3780-3817, Nov 26 2019, doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812.
- [8] R. Yang, L. Lin, H. Yao, O. Ji, and Q. Shen, "Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia - a systematic review and network meta-analysis," *Hematology*, vol. 24, no. 1, pp. 290-299, Dec 2019, doi: 10.1080/16078454.2019.1568659.
- [9] SOBI, 2020.
- [10] Socialstyrelsen, 2020.

Bilagor

Bilaga 1 - Utdrag ur lagen (2002:160) om läkemedelsförmåner m.m.

8 § första stycket

Den som marknadsför ett läkemedel eller en vara som avses i 18 § får ansöka om att läkemedlet eller varan ska ingå i läkemedelsförmånerna enligt denna lag. Sökanden ska visa att villkoren enligt 15 § är uppfyllda och lägga fram den utredning som behövs för att fastställa inköpspris och försäljningspris.

10 § Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket får på eget initiativ besluta att ett läkemedel eller en annan vara som ingår i läkemedelsförmånerna inte längre ska ingå i förmånerna.

11 § Om det finns särskilda skäl får Tandvårds- och läkemedelsförmånsverket besluta att ett läkemedel eller en annan vara ska ingå i läkemedelsförmånerna endast för ett visst användningsområde. Myndighetens beslut får förenas med andra särskilda villkor.

15 § Ett receptbelagt läkemedel ska omfattas av läkemedelsförmånerna och inköpspris och försäljningspris ska fastställas för läkemedlet under förutsättning att

1. kostnaderna för användning av läkemedlet, med beaktande av bestämmelserna i 3 kap. 1 § hälso- och sjukvårdslagen (2017:30), framstår som rimliga från medicinska, humanitära och samhällsekonomiska synpunkter, och
2. det inte finns andra tillgängliga läkemedel eller behandlingsmetoder som enligt en sådan avvägning mellan avsedd effekt och skadeverkningar som avses i 4 kap. 1 § första stycket läkemedelslagen (2015:315) är att bedöma som väsentligt mer ändamålsenliga.