

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ Den Haag

Uw brief van  
13 april 2010

Uw kenmerk  
Farmatec/FZ2999687

Datum  
27 augustus 2010

Ons kenmerk  
ZA/2010108502

Behandeld door  
M. van der Graaff

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 29

Onderwerp  
CFH rapport 10/16: eltrombopag (Revolade®)

Geachte heer Klink,

In uw brief van 13 april 2010 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of het middel eltrombopag (Revolade®) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket. De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 10/16 dat als bijlage is toegevoegd. Op basis van dit oordeel van de CFH heeft het CVZ zijn advies over opname van eltrombopag (Revolade®) in het verzekerde pakket vastgesteld. Eltrombopag is geregistreerd voor chronische immuun (idiopatische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn voor andere behandelingen.

Het product is in de handel in de vorm van tabletten van 25 mg.

De CFH heeft geoordeeld dat eltrombopag een gelijke therapeutische waarde heeft als romiplostim bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP), bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie.

Eltrombopag is niet onderling vervangbaar met romiplostim vanwege een verschil in toedieningsweg. Op grond hiervan kan eltrombopag niet worden geplaatst op bijlage 1A. Een opname op lijst 1B is in principe mogelijk mits dit kostenneutraal kan plaatsvinden. Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS. De kosten van eltrombopag voor het farmaciebudget worden geraamd op € 5,7 – 6,8 miljoen per jaar. Deze kosten worden naar verwachting gecompenseerd door substitutie van romiplostim. De kosten van eltrombopag en romiplostim zijn vergelijkbaar. Opname van eltrombopag op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem zal daarom budgetneutraal zijn.

CVZ concludeert dat eltrombopag in aanmerking komt voor opname op lijst 1B.

Hoogachtend,

dr. P.C. Hermans  
Voorzitter Raad van Bestuur

*Rapport*

## **CFH-rapport 10/16**

### **eltrombopag (Revolade®)**

**Vastgesteld in de CFH-vergadering van 23 augustus  
2010**

<b><i>Uitgave</i></b>	College voor zorgverzekeringen Postbus 320 1110 AH Diemen Fax (020) 797 85 00 E-mail info@cvz.nl Internet www.cvz.nl
<b><i>Volgnummer</i></b>	2010078550
<b><i>Afdeling</i></b>	Zorg Advies
<b><i>Auteur</i></b>	Dr. M. van der Graaff
<b><i>Doorkiesnummer</i></b>	Tel. (020) 797 88 92

## Inhoud:

*pag.*

	Samenvatting
1	1. Inleiding
1	2. Nieuwe chemische verbinding
1	2.a. eltrombopag (Revolade®)
1	2.a.1. Voorstel fabrikant
1	2.a.2. Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5. Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling
3	2.a.7. Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.8. Beoordeling doelmatigheid
3	2.b. Kostenconsequentieraming
4	3. Conclusie

### ***Bijlage(n)***

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en sport dd. 13 april 2010
2. Farmacotherapeutisch rapport Revolade®
3. Kostenconsequentieraming Revolade®

## 1. Inleiding

In de brief van 13 april 2010 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport de voorzitter van het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Revolade®.

## 2. Nieuwe chemische verbinding

### **Samenstelling Geregistreerde indicatie**

### **2.a. eltrombopag (Revolade®)**

Tablet 25 mg voor oraal gebruik

- Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines).

- Eltrombopag kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

#### *2.a.1. Voorstel fabrikant*

De fabrikant acht eltrombopag niet onderling vervangbaar met de andere trombopoëtine agonist, romiplostim, en stelt voor om eltrombopag te plaatsen op lijst 1B van de Regeling Zorgverzekering.

#### *2.a.2. Beoordeling opname in het GVS*

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid komt romiplostim in aanmerking.

Eltrombopag en romiplostim zijn beide TPO-receptor agonisten en geïndiceerd als derdelijnstherapie voor patiënten met splenectomie die refractair zijn op andere behandelingen, zoals corticosteroiden en immunoglobulines. Ook zijn beide geregistreerd als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is. Voor deze ITP-patiënten zijn geen andere geregistreerde behandelingen beschikbaar.

#### *2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid*

### **Gelijksoortig indicatiegebied**

Eltrombopag en romiplostim zijn beide geregistreerd voor Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines) en kunnen worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een

chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

*Conclusie:* Het indicatiegebied is gelijksoortig.

***Gelijke toedieningsweg***

Eltrombopag wordt oraal toegediend. Romiplostim wordt door middel van een injectie toegediend, waarbij systemisch het gewenste effect wordt bereikt.

*Conclusie:* De toedieningsweg is verschillend.

***Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie***

Eltrombopag en romiplostim zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie. De middelen zijn niet geregistreerd voor gebruik bij kinderen.

*Conclusie:* Er is sprake van dezelfde leeftijdscategorie.

***Klinische relevante verschillen in eigenschappen***

Voor de klinisch relevante verschillen in eigenschappen wordt verwezen naar het beoordelingsrapport. Deze worden bovendien behandeld onder paragraaf 2.a.6.

***2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid***

Eltrombopag is niet onderling vervangbaar met romiplostim vanwege verschil in toedieningsweg.

***2.a.5. Conclusie plaats in het GVS***

Op grond van bovenstaande kan eltrombopag niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of eltrombopag in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

***2.a.6. Therapeutische waardebeoordeling***

Een uitgebreide beschrijving van de therapeutische waarde bepaling vindt u in het farmacotherapeutisch rapport van eltrombopag.

**Gunstige effecten.** Zowel eltrombopag als romiplostim verhogen de bloedplaatjesaantallen significant in patiënten met refractaire ITP. In patiënten behandeld met eltrombopag nam de incidentie van bloedingen (WHO graad 1-4) af vergeleken met placebo. In de romiplostim studies zijn de bloedingen niet meegenomen als effectiviteitparameter, maar gemeld als bijwerkingen. Er werden geen statistisch significante verschillen in klinisch relevante bloedingen waargenomen in de romiplostim studies. In zowel de eltrombopag als de romiplostimstudies werd een relatie gevonden tussen de hoogte van de bloedplaatjesaantallen en het optreden van bloedingen, alle bloedingen traden op bij trombocytenaantallen  $< 50 \times 10^9/l$ .

**Ongunstige effecten.** Het bijwerkingen- en risicoprofiel van eltrombopag is gelijkwaardig met de profielen van romiplostim. De bijwerkingen die niet overeenkomen zijn bij eltrombopag alopecia, cataract en verhoogde leverenzymen en bij romiplostim aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, pyrexie, duizeligheid, ecchymose en blozen.

Daarnaast is bij eltrombopag een risico op hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico op immunogeniciteit. **Ervaring.** Romiplostim is een jaar eerder geregistreerd dan eltrombopag, echter de ervaring voor beide middelen is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen eltrombopag en romiplostim. Bij patiënten die eltrombopag gebruiken is een regelmatige controle van de leverfunctie noodzakelijk en dient op cataract gecontroleerd te worden. Bovendien zijn een aantal interacties met andere geneesmiddelen of producten mogelijk. Voor romiplostim is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

**Gebruiksgemak.** Eltrombopag tabletten worden éénmaal per dag ingenomen tenminste vier uur voor of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten. Romiplostim wordt éénmaal per week toegediend als subcutane injectie. Het gebruiksgemak van eltrombopag en romiplostim is gelijkwaardig.

#### *2.a.7. Conclusie therapeutische waarde*

Bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft eltrombopag een gelijke therapeutische waarde als romiplostim.

#### *2.a.8. Beoordeling doelmatigheid*

Voor het uitvoeren van een farmaco-economische evaluatie is vrijstelling gegeven door VWS.

### **2.b. Kostenconsequentieraming**

De kosten van eltrombopag voor het farmaciebudget worden geraamd op € 5,7 – 6,8 miljoen per jaar. Deze kosten worden gecompenseerd door substitutie van romiplostim. De kosten van eltrombopag en romiplostim zijn vergelijkbaar. Opname van eltrombopag op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingsstelsel zal daarom budgetneutraal zijn.

### 3. Conclusie

Bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft eltrombopag een gelijke therapeutische waarde als romiplostim. Opname van eltrombopag op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingsstelsel zal daarom budgetneutraal zijn.

De Voorzitter van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie  
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

## Farmacotherapeutisch rapport eltrombopag (Revolade®) bij de indicatie 'Immuun (Idiopathische) trombocytopenische purpura'

**Eltrombopag (Revolade®)** tablet 25 mg voor oraal gebruik.

**Geregistreerde indicatie.** - Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn voor andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines).

- Eltrombopag kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

**Dosering.** Startdosering 50 mg 1x/dag. De dosis aanpassen tot een bloedplaatjesaantal van  $\geq 50 \times 10^9/l$  wordt bereikt. Niet hoger dan 75 mg/dag doseren. De bloedplaatjesaantallen wekelijks controleren totdat een stabiel aantal bloedplaatjes ( $\geq 50 \times 10^9/l$  gedurende 4 weken) is bereikt. Daarna maandelijks controleren.

Onderhoudsdosering: Bloedplaatjesaantal  $< 50 \times 10^9/l$ : verhoog de dagelijkse dosering met 25 mg tot een maximum van 75 mg 1x/dag.

$\geq 50 \times 10^9/l$  tot  $\leq 150 \times 10^9/l$ : Geen dosis aanpassing (gebruik de laagst mogelijke dosering).

$\geq 150 \times 10^9/l$  tot  $\leq 250 \times 10^9/l$ : verlaag de dosering met 25 mg.

$> 250 \times 10^9/l$ : eltrombopag staken en de frequentie van controle op het aantal bloedplaatjes verhogen naar tweemaal per week. Indien  $\leq 100 \times 10^9/l$  hervat de behandeling met een met 25 mg verminderde dagelijkse dosering.

**Werkingsmechanisme.** Eltrombopag is een klein moleculaire (non-peptide) trombopoëetine (TPO) receptor agonist. Eltrombopag bindt aan de TPO receptor op een plaats die verschillend is van endogeen TPO. Door binding aan de TPO-receptor wordt de groei en volwassenheidsfase van megakaryocyten gestimuleerd, resulterend in een toename van bloedplaatjesproductie.

**Bijzonderheden.** Eltrombopag is geregistreerd als weesgeneesmiddel.

### Samenvatting therapeutische waarde

**Gunstige effecten.** Zowel eltrombopag als romiplostim verhogen de bloedplaatjesaantallen significant in patiënten met refractaire ITP. In patiënten behandeld met eltrombopag nam de incidentie van bloedingen (WHO graad 1-4) af vergeleken met placebo. In de romiplostim studies zijn de bloedingen niet meegenomen als effectiviteitsparameter, maar gemeld als bijwerkingen. Er werden geen statistisch significante verschillen in klinisch relevante bloedingen waargenomen in de romiplostim studies. In zowel de eltrombopag als de romiplostim studies werd een relatie gevonden tussen de hoogte van de bloedplaatjesaantallen en het optreden van bloedingen, alle bloedingen traden op bij trombocytenaantallen  $< 50 \times 10^9/l$ .

**Ongunstige effecten.** Het bijwerkingen- en risicoprofiel van eltrombopag is gelijkwaardig met de profielen van romiplostim. De bijwerkingen die niet overeenkomen zijn bij eltrombopag alopecia, cataract en verhoogde leverenzymen en bij romiplostim aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, pyrexie, duizeligheid, ecchymose en blozen. Daarnaast is bij eltrombopag een risico op hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico op immunogeniciteit.



**Ervaring.** Romiplostim is een jaar eerder geregistreerd dan eltrombopag, echter de ervaring voor beide middelen is beperkt.

**Toepasbaarheid.** Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen eltrombopag en romiplostim. Bij patiënten die eltrombopag gebruiken is een regelmatige controle van de leverfunctie noodzakelijk en dient op cataract gecontroleerd te worden. Bovendien zijn een aantal interacties met andere geneesmiddelen of producten mogelijk. Voor romiplostim is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

**Gebruiksgemak.** Eltrombopag tabletten worden éénmaal per dag ingenomen tenminste vier uur voor of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten. Romiplostim wordt éénmaal per week toegediend als subcutane injectie. Het gebruiksgemak van eltrombopag en romiplostim is gelijkwaardig.

**Eindconclusie.** Bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft eltrombopag een gelijke therapeutische waarde als romiplostim.

## 1. Aandoening

**Ontstaanswijze.** Immuun (idiopathisch) Trombocytopenische Purpura (ITP), ook wel auto-immuun-trombocytopenische purpura genoemd, is een auto-immuunziekte waarbij trombocyten beladen met autoantistoffen worden afgebroken door macrofagen in de milt. Bovendien kan de binding van de autoantistoffen aan het membraan de trombocytenfunctie verminderen en spelen aanmaakstoornissen van trombocyten en T-cel gemedieerde processen een rol. Hierdoor ontstaan lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie) en verhoogde bloedingsneiging. De diagnose ITP wordt per uitsluiting gesteld.

ITP wordt naar de duur van de ziekte ingedeeld in de acute en de chronische vorm. De acute vorm duurt per definitie korter dan 6 maanden (NVvH 2009). In de in 2010 verschenen richtlijn van de NVvH is de nieuwe categorie 'persisterende vorm' toegevoegd: acute ITP, persisterende ITP (3-12 maanden) en chronische ITP (> 12 maanden).<sup>1,2</sup> Acute ITP treedt vooral op bij kinderen in aansluiting op een virale of bacteriële infectie. Meestal duurt de trombopenie slechts enkele weken en vindt er spontane, volledige genezing plaats. Bij volwassenen is spontane remissie zeldzaam en heeft ITP veel vaker een chronisch beloop.

**Symptomen/Ernst.** De ernst van de bloeding is afhankelijk van de mate van trombocytopenie en kan variëren van kleine puntvormige huidbloedingen (petechiën) en slijmvliesbloedingen tot bloedingen in het maagdarmkanaal en hersenbloedingen.

**Prevalentie/incidentie.** Er zijn beperkte Nederlandse gegevens over incidentie en prevalentie van ITP. Volgens de PHARMO database is de prevalentie in Nederland 2,4 per 100.000 personen.<sup>3</sup> Schattingen van de prevalentie bij volwassenen in Duitsland en UK zijn resp. 3,2 en 3,5 per 100.000 per jaar<sup>4</sup>. Bij volwassenen komt ITP 1,7x meer bij vrouwen voor dan bij mannen.<sup>4</sup>

**Behandeling.** Het doel van de behandeling met romiplostim in refractaire ITP patiënten is de trombocyten aantallen te verhogen om bloedingen te voorkomen. Behandeling van ITP patiënten dient overwogen te worden wanneer het trombocytenaantal onder de  $30 \times 10^9/l$  daalt.<sup>5</sup> Onder deze waarde hebben ITP patiënten een verhoogd risico op levensbedreigende bloedingen.<sup>6</sup> Persisterende ITP wordt behandeld als chronische ITP.<sup>1</sup> In januari 2010 is een internationaal consensus rapport voor de behandeling van ITP gepubliceerd (Provan et al.<sup>2</sup>). Eveneens in januari 2010 is een Nederlandse ITP richtlijn verschenen van de Nederlandse Vereniging voor Haematologie (NVvH).<sup>1</sup>

### Eerstelijns therapie

De eerstelijns therapie bij ITP bestaat uit het geven van corticosteroiden.<sup>1,2,7</sup> Corticosteroiden remmen de afbraak van met autoantilichamen beladen trombocyten in de milt door

receptorblokkade en hebben tevens een immuunsuppressief effect.<sup>4,5</sup> Intraveneus immuunglobuline (IVIg) heeft een tijdelijk effect van niet meer dan 3 à 4 weken. Een algemene afspraak is dat IVIg gebruikt wordt in spoedeisende situaties en ter voorbereiding op een operatie.<sup>4</sup> Eerstelijns therapie is slechts in ongeveer 30% van de gevallen effectief op lange termijn.<sup>8</sup>

#### Tweedelijns therapie

Voor patiënten die niet op eerstelijnsbehandeling reageren, is splenectomie de meest effectieve therapie. Het resulteert bij 60-73% van de patiënten in een persisterende remissie<sup>1,2</sup>. Bij ITP worden trombocyten beladen met autoantistoffen afgebroken door macrofagen in de milt, daarom wordt door de milt te verwijderen de afbraak van bloedplaatjes beperkt. 30 % van de bloedplaatjes worden in de milt geproduceerd. Het verwijderen van de milt is de meest effectieve en misschien ook de enige curatieve behandeling en is daardoor geïndiceerd na het falen van de eerstelijns therapie.<sup>6</sup> De respons op splenectomie is moeilijk te voorspellen, 20-34% van de patiënten is refractair na splenectomie.<sup>1,2,8,9</sup> Het verwijderen van de milt heeft nadelen, zoals comorbiditeit, bloedingen, trombose en een verhoogd risico op infecties (pneumokokken, Haemophilus influenzae of meningokokken).

#### Derdelijns therapie

Als derdelijns therapie wordt rescue medicatie toegepast zoals additionele corticosteroiden, immunoglobuline en trombocytransfusies.<sup>10</sup> Sinds februari 2009 is romiplostim (s.c.) geregistreerd voor refractaire chronische ITP. Romiplostim is net als eltrombopag een TPO-receptor agonist. Vaak worden ook off-label therapieën toegepast, zoals rituximab, azathioprine en danazol.<sup>5</sup> De effectiviteit en toxiciteit van verschillende doseringen rituximab worden onderzocht in de HOVON-64 studie.<sup>1</sup> De ITP-richtlijn 2010 geeft aan dat buiten onderzoeksverband de trombopoëtiene-receptor agonisten de voorkeur hebben.<sup>1</sup>

## **2. Beoordelingsmethode**

### **2a Keuze vergelijkende behandeling**

Eltrombopag en romiplostim zijn beide TPO-receptor agonisten en geïndiceerd als derdelijns therapie voor patiënten met splenectomie die refractair zijn op andere behandelingen, zoals corticosteroiden en immunoglobulines. Ook zijn beide geregistreerd als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is. Voor deze ITP-patiënten zijn geen andere geregistreerde behandelingen beschikbaar. Eltrombopag (orale klein moleculaire non-peptide) dient daarom vergeleken te worden met romiplostim s.c. (eiwit geproduceerd door recombinant DNA-technologie).

### **2b Verantwoording literatuuronderzoek**

Bij de beoordeling werd gebruik gemaakt van de 1B-tekst van het registratiedossier, de EPAR en van onderzoeken die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek werd uitgevoerd in de bestanden van *Medline*, *Embase* en *Cochrane* op 15 juni 2010. De volgende zoektermen werden gebruikt: eltrombopag, ITP, romiplostim, idiopathic thrombocytopenic purpura.

Er werden geen relevante trials gevonden die niet in het dossier aanwezig waren.

Tabellen 1-3 geven weer welke van de gevonden studies en andere bronnen zijn gebruikt.

**Tabel 1. Klinische studies die zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie	onderzoeksoptzet (level of evidence)	patiënten		interventie en controle	duur (wk)	primaire en secundaire uitkomstmaten
		n	kenmerken			
Bussel, 2009 <sup>11</sup>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd (A2)	114	Volwassenen met chronische ITP (min. 6 maanden) en bloedplaatjesaantal < 30 x 10 <sup>9</sup> /l en één of meer eerdere ITP behandelingen (39% splenectomie)	Standaard behandeling plus oraal <b>eltrombopag</b> 50 mg 1x/dag n=76 of placebo n=38. Indien na 3 wk < 50 x 10 <sup>9</sup> /l dosis verhoging 75 mg	6 wk	<i>Primair:</i> Aantal (%) patiënten met bloedplaatjesaantal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l op dag 43 (na 6 weken). <i>Secundair:</i> o.a. totaal bloedplaatjesaantal en incidentie van bloedingen en veiligheid.
RAISE studie (EPAR) <sup>12</sup>	Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd (A2)	197	Volwassenen met chronische ITP (volgens ASH/BCSH* richtlijnen) en bloedplaatjesaantal < 30 x 10 <sup>9</sup> /l en één of meer eerdere ITP behandelingen (36% splenectomie)	Standaard behandeling plus oraal <b>eltrombopag</b> 50 mg 1x/dag of placebo (2:1). Indien na 3 wk < 50 x 10 <sup>9</sup> /l: 75 mg, indien >200 x 10 <sup>9</sup> /l: 25 mg	26 wk	<i>Primair:</i> odds (kans) voor het behalen van bloedplaatjesaantal ≥ 50 x 10 <sup>9</sup> /l en ≤ 400 x 10 <sup>9</sup> /l <i>Secundair:</i> o.a. aantal patiënten met verhogingen of verlagen van rescuetherapie, maximale duur van respons, incidentie van bloedingen en kwaliteit van leven
Kuter, 2008 <sup>13</sup>  Twee studies	<u>Onderzoek 1:</u> Dubbelblind, gerandomiseerd, placebo gecontroleerd (A2)	62	Volwassenen met refractaire chronische ITP (volgens ASH/BCSH* richtlijnen) <u>zonder splenectomie</u> . Bloedplaatjesaantal < 30 x 10 <sup>9</sup> /l	Standaard behandeling plus subcutaan <b>romiplostim</b> begindose-ring 1 µg/kg per week Indien < 50 x 10 <sup>9</sup> /l of >200 x 10 <sup>9</sup> /l: dosis aanpassen met ± 1 µg/kg	24 wk	<i>Primair:</i> Aantal (%) patiënten met duurzame bloedplaatjes respons <i>Secundair:</i> Algehele bloedplaatjesrespons Vermindering van co-medicatie en aantal patiënten met rescuetherapie, veiligheid en kwaliteit van leven.
	<u>Onderzoek 2:</u> idem	63	Refractaire chronische ITP* patiënten <u>met splenectomie</u> en bloedplaatjesaantal < 30 x 10 <sup>9</sup> /l	idem	24 wk	idem

\* Chronische ITP gediagnosticeerd volgens American Society for Hematology/British Committee for Standards in Hematology (ASH/BCSH) richtlijnen<sup>10</sup>

**Tabel 2. Klinische studies die niet zijn betrokken in de beoordeling**

1 <sup>e</sup> auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Eltrombopag: Bussel, 2007 <sup>14</sup>	Fase 2 dose-finding studie
Eltrombopag: REPEAT vervolgstudie	niet gepubliceerde open-label, eenarmige studie
Eltrombopag: EXTEND studie	niet gepubliceerde open-label, eenarmige studie, nog niet afgerond
Romiplostim: Bussel, 2009 <sup>15</sup>	Open-label, eenarmige studie

**Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling**

titel [ref]	uitgevende instantie
EPAR eltrombopag 2010 <sup>12</sup>	EMA, Londen
EPAR romiplostim 2009 <sup>16</sup>	EMA, Londen
ITP richtlijn 10 januari 2010 <sup>1</sup>	Namens werkgroep: niet-oncologische hematologie van de Nederlandse

### 3. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van eltrombopag is beoordeeld op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

#### 3a Gunstige effecten

##### Uitkomstmaten

In een 'concept paper on the need for a guideline on the clinical development of TPO receptor agonists for the treatment of ITP' van juni 2010 geeft de EMA aan dat voor deze nieuwe behandelingsmethode voor ITP het van belang is om een richtlijn te ontwikkelen die beschrijft welke klinische data nodig zijn voor de risk/benefit evaluatie van TPO receptor agonisten. De EMA zal ook aangeven welke primaire uitkomstmaten van belang zijn. De draft richtlijn zal 2Q2011 klaar zijn. Het belang van een richtlijn komt naar voren bij de vergelijking tussen de eltrombopag- en romiplostimstudies. De uitkomstmaten komen niet goed overeen. In dit rapport zal de werkzaamheid beoordeeld worden aan de hand van de verhoging van trombocytenaantallen ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) en het behouden van die toename, en gebruik van rescue medicatie.

De effectiviteit kan worden beoordeeld aan de hand van de vermindering van het aantal bloedingen.

##### Werkzaamheid

**Evidentie.** In tabel 4 worden de primaire uitkomstmaten van de twee fase 3 studies van eltrombopag vermeld (Bussel et al, 2009 en de RAISE studie). Bovendien zijn de secundaire uitkomstmaten die overeenkwamen met die in de romiplostimstudies vermeld in de tabel. Zowel eltrombopag als romiplostim zijn geïndiceerd voor patiënten die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen. Om deze reden zijn ook de gegevens van alleen het aantal patiënten dat splenectomie had ondergaan beschreven in tabel 4.

**Tabel 4. Gunstige effecten van placebogecontroleerde fase 3 studies van eltrombopag bij patiënten met ITP**

	Bussel et al, 2009 <sup>11</sup>		RAISE studie (EPAR) <sup>12</sup>	
	<i>Eltrombopag</i> (n = 73)	<i>Placebo</i> (n = 37)	<i>Eltrombopag</i> (n=135)	<i>Placebo</i> (n=62)
<i>Primair:</i> Aantal patiënten met bloedplaatjesaantal $\geq 50 \times 10^9/l$ op dag 43 (na 6 weken)	43 (59%)	6 (16%)	8.2	-
p-waarde	p < 0.0001		responders na 26 wk	70 (52%) 10 (16%) OR: p<0.001
<i>Primair eindpunt (zie boven):</i> $\geq 50 \times 10^9/l$ op dag 43.			<i>Secundair:</i> Aantal (%) patiënten die rescuetherapieën nodig hadden <sup>a</sup>	24 (18%) 25 (40%)
<u>Stratificatie:</u>				
Zonder splenectomie	18/29 (62%)	2/13 (15%)		
Met splenectomie	25/44 (57%)	4/24 (17%)		
P-waarde	Niet vermeld			p=0.001

<sup>a</sup> Rescuebehandelingen werden gedefinieerd als behandelingen bedoeld om het trombocytenaantal per direct te verhogen: nieuwe ITP medicatie, verhogen van dosis standaard ITP-behandeling, trombocytentransfusies en/of splenectomie

In tabel 5 worden de primaire en secundaire uitkomstmaten van de twee fase 3 studies van romiplostim vermeld (Kuter et al, 2008).<sup>13</sup>

**Tabel 5. Gunstige effecten van placebogecontroleerde fase 3 studies van romiplostim bij patiënten met ITP**

Kuter et al, 2008 <sup>13</sup>	Onderzoek 1 Pat. <u>zonder</u> splenectomie		Onderzoek 2 Pat. <u>met</u> splenectomie		Combinatie onderzoek 1 & 2	
	<i>Romiplostim</i> (n=41)	<i>Placebo</i> (n=21)	<i>Romiplostim</i> (n=42)	<i>Placebo</i> (n=21)	<i>Romiplostim</i> (n=83)	<i>Placebo</i> (n=42)
Aantal patiënten met duurzame bloedplaatjesrespons <sup>a</sup> p-waarde	25 (61%) <0,0001	1 (5%)	16 (38%) 0,0013	0 (0%)	41 (50%) <0,0001	1 (2%)
Aantal patiënten met algehele bloedplaatjesrespons <sup>b</sup> P-waarde	36 (88%) <0,0001	3 (14%)	33 (79%) <0,0001	0 (0%)	69 (83%) <0,0001	3 (7%)
Aantal patiënten die rescuetherapieën nodig hadden <sup>c</sup> P-waarde	8 (20%) 0,001	13 (62%)	11 (26%) 0,0175	12 (57%)	19 (23%) <0,0001	25 (60%)

<sup>a</sup> Duurzame bloedplaatjes respons werd gedefinieerd als  $\geq 50 \times 10^9/l$  gedurende ten minste 6 weken van de laatste 8 weken behandelperiode, zonder toediening van rescuetherapie (behandelperiode van 24 weken)

<sup>b</sup> De algehele bloedplaatjesrespons wordt gedefinieerd als het bereiken van een duurzame of voorbijgaande bloedplaatjesrespons. Voorbijgaande trombocytenrespons werd gedefinieerd als wekelijkse trombocytenaantal  $\geq 50 \times 10^9/l$  voor 4 of meer keer gedurende week 2-25 van het onderzoek maar zonder duurzame trombocytenrespons.

<sup>c</sup> Rescuebehandelingen worden gedefinieerd als behandelingen bedoeld om trombocytenaantal per direct te verhogen. Patiënten die rescuemedicatie nodig hadden werden niet geclassificeerd als patiënten met duurzame plaatjesrespons. Rescuebehandelingen die in het onderzoek werden toegelaten waren IVIg, trombocytentransfusies, antiD-immunoglobuline en corticosteroiden.

### Vergelijking werkzaamheid eltrombopag en romiplostim

De inclusiecriteria van de fase 3 studies van eltrombopag en romiplostim komen grotendeels overeen. Echter bij romiplostim zijn in één studie patiënten met splenectomie en in de andere studie patiënten zonder miltverwijdering onderzocht. In het artikel van Kuter et al. zijn deze twee studies gecombineerd. Deze gecombineerde resultaten zijn te vergelijken met de studies van eltrombopag waar resp. 39% en 36% van de ingesloten patiënten een splenectomie hadden ondergaan. In de RAISE studie van eltrombopag bleef het percentage responders tussen week 6 en week 26 rond de 50%. In de romiplostim studies was na 6 weken een kleine variatie in responders waarneembaar. De metingen van het aantal responders op week 6, week 26 of gedurende 24 weken kunnen hierdoor vergeleken worden. In tabel 6 is om deze reden het aantal responders van de verschillende studies vermeld. Hieruit komt naar voren dat het verschil in het aantal responders tussen de actieve behandeling en placebo voor de eltrombopag studies 43% en 36% is en voor romiplostim 76%. Echter door de verschillende definities van de uitkomstmaten kunnen geen conclusies getrokken worden over een eventueel verschil in het aantal responders.

**Tabel 6. Aantal responders van placebogecontroleerde fase 3 studies van eltrombopag en romiplostim bij patiënten met ITP**

	Bussel et al, 2009 <sup>11</sup>		RAISE studie (EPAR) <sup>12</sup>		Kuter et al, 2008 <sup>13</sup> combinatie studie 1 & 2	
	<i>Eltrombopag</i> (n = 73)	<i>Placebo</i> (n = 37)	<i>Eltrombopag</i> (n=135)	<i>Placebo</i> (n=62)	<i>Romiplostim</i> (n=83)	<i>Placebo</i> (n=42)
Aantal responders*	43 (59%)	6 (16%)	70 (52%)	10 (16%)	69 (83%)	3 (7%)
verschil p-waarde	43% <0,0001		36% Niet vermeld		76% <0,0001	

\*bloedplaatjesaantal  $\geq 50 \times 10^9/l$  op week 6 (Bussel et al.), op week 26 (RAISE studie) of gedurende minimaal 4x tijdens de behandel periode van 24 weken (duurzame of voorbijgaande respons, Kuter et al.)

### Splenectomie vs non-splenectomie patiënten (tabel 4 en 5)

In de studie van Kuter et al. wordt een significant hoger ( $p=0.036$ ) responspercentage van de duurzame respons voor de patiënten zonder splenectomie waargenomen (verschil tussen romiplostim en placebo 56%) vergeleken met patiënten met splenectomie (verschil tussen

romiplostim en placebo 38%). Kuter et al. verklaart dit doordat de patiënten met splenectomie bij aanvang van de studie ernstigere ITP hadden, meer (co-)medicatie voor ITP gebruikten en hogere dosis romiplostim nodig waren voor een eerste respons. In de studie met eltrombopag is geen significant verschil gevonden in het responspercentage tussen de patiënten met en zonder splenectomie. Beide middelen zijn geregistreerd voor patiënten die splenectomie hebben ondergaan. Bij patiënten met miltverwijdering is het verschil in respons ten opzichte van placebo voor beide middelen vergelijkbaar 38% (romiplostim) vs 40% (eltrombopag; tabel 4 en 5).

#### Gebruik van rescuemedicatie (tabel 4 en 5)

Zowel in de eltrombopag RAISE studie als in de romiplostim studies hadden significant minder patiënten rescuetherapieën nodig ten opzichte van placebo. In de patiënten behandeld met romiplostim had 23% van de patiënten rescuetherapie nodig vergeleken met 60% patiënten behandeld met placebo ( $p < 0.0001$ ). In de RAISE studie met eltrombopag was dit resp. 18% vs 40% ( $p = 0.001$ ).

**Extrapolatie.** Het lijkt dat romiplostim wat betreft het aantal responders effectiever is dan eltrombopag (tabel 6). Echter, door de verschillende definities van de uitkomstmaten kunnen geen conclusies getrokken worden over een eventueel verschil in het aantal responders. In een artikel in het tijdschrift *Prescrire* wordt echter wel gesuggereerd dat bij een indirecte vergelijking romiplostim effectiever blijkt te zijn dan eltrombopag.<sup>17</sup> Uit de gegevens in de tabellen komt naar voren dat zowel eltrombopag als romiplostim de bloedplaatjesaantallen significant verhogen in patiënten met refractaire ITP. In het internationale consensus rapport van Provan et al. 2010<sup>2</sup> worden de gegevens van de fase 2 studie van eltrombopag (Bussel et al. 2007)<sup>14</sup> vergeleken met de gegevens van de romiplostim studies. In dit artikel worden eltrombopag en romiplostim als vergelijkbare behandelingen beschreven en wordt aangegeven dat de TPO-receptor agonisten de enige behandelingen voor refractaire ITP zijn waarbij in gerandomiseerde klinische studies is aangetoond dat zij effectief zijn.<sup>2</sup>

#### Effectiviteit (bloedingen)

**Evidentie.** In de **eltrombopag** studies is de incidentie van bloedingen als secundaire uitkomstmaat onderzocht. Daarbij werd gebruik gemaakt van de WHO bleeding scale:<sup>1</sup>

Graad 0: geen bloeding

Graad 1: petechiën

Graad 2: mild bloedverlies (klinisch significant)

Graad 3: ernstig bloedverlies waarbij bloedtransfusie nodig is

Graad 4: bloedverlies met ernstige klinische consequenties

Bussel et al 2009<sup>11</sup>: In de eltrombopag groep hadden op dag 43 minder patiënten bloedingen volgens de WHO schaal 1-4 dan in de placebo groep: resp. 20 (39%) vs 18 (60%) [95% BI 0.09-0.88],  $p = 0.029$ ; tabel 7. Ook op elk moment tijdens de behandelingsperiode: 46 (61%) vs 30 (79%) [95% BI 0.26-0.89],  $p = 0.021$ . Er werden geen klinisch significante bloedingen gemeld indien de bloedplaatjesaantallen boven de  $50 \times 10^9/l$  waren.

RAISE studie (EPAR)<sup>12</sup>: Het aantal patiënten met bloedingssymptomen (WHO graad 1-4) en klinisch relevante bloedingen (WHO graad 2-4) was afgenomen met ongeveer 50% ten opzichte van de uitgangswaarde vanaf dag 15 tot aan het einde van de 6 maanden behandelduur met eltrombopag. Patiënten die gedurende 6 maanden een bloeding WHO graad 1-4 hadden werden gemeld in 79% van de eltrombopag behandelde patiënten en 93% in de patiëntengroep met placebo,  $p = 0.012$  (zie tabel 7). Voor de klinisch significante bloedingen WHO graad 2-4 was dit respectievelijk 33% en 53%,  $p = 0.002$  (1B-tekst en EPAR).

**Tabel 7. Resultaten WHO bleeding scale in placebogecontroleerde fase 3 studies van eltrombopag bij patiënten met ITP**

	Bussel et al, 2009 <sup>11</sup>		RAISE studie (EPAR) <sup>12</sup>	
	<i>Eltrombopag</i> <i>50 mg</i> <i>n=51</i>	<i>Placebo</i> <i>n=30</i>	<i>Eltrombopag</i> <i>n=135</i>	<i>Placebo</i> <i>n=62</i>
<i>Secundair: Aantal (%) patiënten met bloedingen (WHO schaal 1-4) op dag 43 (na 6 weken)</i>	20 (39%)	18 (60%)	106 (79%)	56 (93%)
<i>P-waarde</i>	$p = 0.029$		$p = 0.012$	

In de **romiplostim** studies zijn de bloedingen niet meegenomen als effectiviteitendpunt, maar werden gemeld bij de veiligheidssectie. De bloedingen werden gemeld als bijwerkingen en werden ingedeeld volgens de ernst (Common Toxicity Criteria Adverse Events):

Graad 1: mild,

Graad 2: matig,

Graad 3: ernstig (klinisch significant)

Graad 4: levensbedreigend,

Graad 5: fataal.

Kuter et al. 2008<sup>13</sup> In de twee placebo gecontroleerde fase 3 studies van romiplostim werden klinisch significante bloedingen (ernstig, levensbedreigend of fataal) gemeld in 5 van de 41 (12%) patiënten in de placebo groep en 6 van de 84 (7%) in de romiplostim groep. In alle gevallen waren de trombocyten minder dan  $20 \times 10^9/l$  (tabel 8).

In de fase 3 ITP studies werden geen statistisch significante verschillen in de overall incidentie van bloedingen tussen met romiplostim en placebo behandelde patiënten waargenomen (61% placebo vs 57% romiplostim).<sup>16</sup> In een post hoc analyse kwam naar voren dat bloedingen van graad 2 of hoger werden gemeld door 15% van de met romiplostim behandelde patiënten en 34% van de met placebo behandelde patiënten (Odds Ratio;[romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0,14; 0,85)). Echter, een effect van romiplostim in de afname van bloedingen kan hieruit niet geconcludeerd worden.<sup>16</sup>

**Tabel 8. Resultaten van klinisch significante bloedingen gemeld als bijwerking in placebogecontroleerde fase 3 studies van romiplostim bij patiënten met ITP**

	Kuter et al, 2009	
	<i>Romiplostim</i>	<i>Placebo</i>
	<i>n=84</i>	<i>n=41</i>
klinisch significante bloedingen (gemeld als ernstige, levensbedreigende of fatale bijwerking)	6 (7%)	5 (12%)
p-waarde	p=0.36	

### Extrapolatie.

De bloedingen gemeld in de eltrombopag en de romiplostim studies zijn gemeten volgens twee verschillende schalen en zijn niet onderling vergelijkbaar.

Uit de eltrombopag studies komt naar voren dat er een associatie is tussen eltrombopag en vermindering van het aantal bloedingen.<sup>12</sup> Volgens de EPAR van romiplostim werd over het gehele klinische ITP-programma een omgekeerde relatie tussen het optreden van bloedingen en trombocytenaantallen waargenomen.<sup>16</sup> Alle klinisch significante ( $\geq$  graad 3) bloedingen traden op bij trombocytenaantallen  $< 30 \times 10^9/l$ . Alle bloedingen  $\geq$  graad 2 traden op bij trombocytenaantallen  $< 50 \times 10^9/l$ . Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante bloedingen ( $\geq$  graad 3) gevonden in de gerandomiseerde studies bij deze kleine patiëntenaantallen. Door de relatie tussen het optreden van bloedingen en een laag trombocytenaantal zou geconcludeerd kunnen worden dat verhogen van de bloedplaatjesaantallen door TPO-receptor agonisten baat kan hebben voor ITP patiënten.

**Conclusie.** Zowel eltrombopag als romiplostim verhogen de bloedplaatjesaantallen significant in patiënten met refractaire ITP. In patiënten behandeld met eltrombopag nam de incidentie van bloedingen (WHO graad 1-4) af vergeleken met placebo. In de romiplostim studies zijn de bloedingen niet meegenomen als effectiviteitparameter, maar gemeld als bijwerkingen. Er werden geen statistisch significante verschillen in klinisch relevante bloedingen waargenomen in de romiplostim studies. In zowel de eltrombopag als de romiplostimstudies werd een relatie gevonden tussen de hoogte van de bloedplaatjesaantallen en het optreden van bloedingen, alle bloedingen traden op bij trombocytenaantallen  $< 50 \times 10^9/l$ .

### 3b Ongunstige effecten

#### Evidentie.

#### Verschillen in bijwerkingen

De bijwerkingen die 'zeer vaak' en 'vaak' gemeld zijn bij patiënten behandeld met eltrombopag en romiplostim komen grotendeels overeen (tabel 9). De verschillen beperken zich tot alopecia, cataract en verhoogde leverenzymen die bij patiënten behandeld met eltrombopag 'vaak' zijn



gemeld en aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, pyrexie, duizeligheid, ecchymose en blozen die bij patiënten behandeld met romiplostim 'vaak' zijn gemeld.

**Tabel 9. Bijwerkingen en risico's van eltrombopag en romiplostim bij patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) (1B-teksten)**

	<b>eltrombopag</b>	<b>romiplostim</b>
Zeer vaak	hoofdpijn	hoofdpijn
Vaak	slapeloosheid, paresthesie, cataract, misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn, verhoogt ALT, AST of bilirubine, huiduitslag, pruritus, alopecia, artralgie, myalgie, spierspasmen, botpijn, vermoeidheid, perifere oedeem	slapeloosheid, paresthesie, misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn, dyspepsie, huiduitslag, pruritus, ecchymose, artralgie, myalgie, pijn in ledematen, spierspasmen, rugpijn, botpijn, vermoeidheid, perifere oedeem, aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, duizeligheid, blozen
Risico's	cataract trombo-embolische complicaties bloedingen na staken van behandeling reticulinevorming in beenmerg hematologische maligniteiten hepatotoxiciteit	immunogeniciteit trombo-embolische complicaties bloedingen na staken van behandeling reticulinevorming in beenmerg hematologische maligniteiten

#### Risico's (tabel 9)

Zowel eltrombopag als romiplostim kunnen het risico verhogen op ontwikkeling of toename van reticulinevezels in het beenmerg. Hoewel er geen gegevens over bestaan kan het resultaat van reticulinedepositie beenmergfibrose zijn.<sup>12,16</sup>

Verdere risico's die bij zowel eltrombopag als romiplostim voorkomen zijn trombo-embolische complicaties, bloedingen na staken van behandeling, en hematologische maligniteiten.

#### Verschillen in risico's

Bij eltrombopag is een risico op cataract en hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico op immunogeniciteit.

**Conclusie.** Het bijwerkingen- en risicoprofiel van eltrombopag is gelijkwaardig met de profielen van romiplostim. De bijwerkingen die niet overeenkomen zijn bij eltrombopag alopecia, cataract en verhoogde leverenzymen en bij romiplostim aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, pyrexie, duizeligheid, ecchymose en blozen. Daarnaast is bij eltrombopag een risico op hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico op immunogeniciteit.

### 3c1 Ervaring

**Tabel 10. Ervaring met eltrombopag en romiplostim bij patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP)**

	<b>eltrombopag</b>	<b>romiplostim</b>
<i>beperkt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	[2010]	[2009]
<i>voldoende</i> : ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren		
<i>ruim</i> : > 10 jaar op de markt		

\*Bron: CFH-criteria voor beoordeling therapeutische waarde; www.fk.cvz.nl.

Op het moment van registratie van de beide producten waren in de klinische onderzoeken 271 patiënten behandeld met romiplostim en 446 patiënten met eltrombopag.

**Conclusie.** Romiplostim is een jaar eerder geregistreerd dan eltrombopag, echter de ervaring voor beide middelen is beperkt.



### 3c2 Toepasbaarheid

*Contra-indicaties:* In de 1B-teksten worden geen contra-indicaties vermeld.

*Specifieke groepen:* Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van eltrombopag en romiplostim bij ouderen. Bij kinderen jonger dan 18 jaar worden deze middelen niet aanbevolen vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst kan overwogen worden te beginnen met een verlaagde dosering van eenmaal daags 25 mg eltrombopag, omdat op basis van farmacokinetische analyses Oost-Aziatische ITP-patiënten een 87% hogere plasma eltrombopag AUC<sub>(0-24)</sub> waarde hadden in vergelijking met niet-Oost-Aziatische patiënten. Eltrombopag en romiplostim dienen niet tijdens zwangerschap gebruikt te worden. Uitscheiding in de moedermelk is voor beide middelen waarschijnlijk en een risico voor de zuigeling kan niet worden uitgesloten.

Bij patiënten met *lever- en nierinsufficiëntie* zijn geen klinische onderzoeken met romiplostim uitgevoerd. Patiënten met verminderde nierfunctie moeten eltrombopag onder nauwkeurige controle gebruiken, bijvoorbeeld door het bepalen van serumcreatinine en/of door een analyse van de urine. Eltrombopag mag niet worden toegediend aan patiënten met matig tot ernstig verminderde leverfunctie (Child-Pugh score  $\geq 7$ ) tenzij het verwachte voordeel groter is dan het aanwezige risico op vena-portatrombose.

*Interacties:* Voor romiplostim is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd. Mogelijk omdat romiplostim analoog is aan het lichaamseigen eiwit trombopoëetine. De potentiële interacties van romiplostim met gelijktijdig toegediende geneesmiddelen door binding aan plasma-eiwitten, zijn niet bekend.

Eltrombopag is een remmer van het transporteiwit OATP1B1 en remt een borstkankerresistent eiwit (BCRP)-substraat en -remmer. Eltrombopag verhoogt de plasmaconcentraties van rosuvastatine. Wanneer HMG-CoA reductase remmers worden gegeven als comedicaatie met eltrombopag dient overwogen te worden de statinedosering te verlagen en moet nauwkeurige controle op statinebijwerkingen plaatsvinden.

Gelijktijdige toediening van eltrombopag met OATP1B1- en BCR-substraten, zoals methotrexaat en topotecan moet met voorzichtigheid gebeuren.

Maagzuurremmers, zuivelproducten en andere polyvalente kationen-bevattende middelen moeten tenminste 4 uur voor of na inname van eltrombopag worden toegediend (zie paragraaf 3c3).

Toediening van eltrombopag met een standaard, calorierijk, vetrijk ontbijt dat zuivelproducten bevat verlaagt de plasmaconcentraties van eltrombopag. Ook gelijktijdige toediening van eltrombopag met lopinavir/ritonavir kan een verlaging veroorzaken van de eltrombopagconcentratie. De bloedplaatjes moeten bij gelijktijdige toediening zorgvuldig gecontroleerd worden.

*Overig:* Toediening van eltrombopag kan afwijkingen in de leverfunctie veroorzaken. Een regelmatige controle van de leverfunctie is noodzakelijk bij gebruik van eltrombopag. Ook dienen patiënten die eltrombopag gebruiken regelmatig op cataract gecontroleerd te worden.

Eltrombopag en romiplostim dienen niet toegepast te worden voor de behandeling van trombocytopenie als gevolg van Myelodysplastische Syndromen (MDS) of voor de behandeling van trombocytopenie met een andere oorzaak dan ITP. In theorie kunnen de producten de progressie van hematopoëtische maligniteiten of MDS stimuleren.

Bij een verlies van respons of het onvermogen een bloedplaatjesrespons te behouden dient verder onderzoek naar de oorzaak daarvan (bv. immunogeniciteit bij romiplostim of een toename van reticuline) uitgevoerd te worden.

Bij bloedplaatjesaantallen boven de normaalwaarden dienen de richtlijnen voor aanpassing van de dosering gevolgd te worden om het theoretische risico op trombotische/trombo-embolische complicaties te vermijden. Na staken van de behandeling is het waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt en is er een verhoogd risico op bloedingen wanneer tegelijkertijd wordt behandeld met anticoagulantia of bloedplaatjesremmers

**Conclusie.** Er zijn verschillen in toepasbaarheid tussen eltrombopag en romiplostim. Bij patiënten die eltrombopag gebruiken is een regelmatige controle van de leverfunctie noodzakelijk en dient op cataract gecontroleerd te worden. Bovendien zijn een aantal interacties met andere geneesmiddelen of producten mogelijk. Voor romiplostim is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

### 3c3 Gebruiksgemak

**Tabel 11. Gebruiksgemak van eltrombopag en romiplostim bij patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP)**

	<b>eltrombopag</b>	<b>romiplostim</b>
toedieningswijze	oraal	subcutaan
toedieningsfrequentie	1x/dag	1x/week

Volgens de 1B-tekst moet eltrombopag worden ingenomen tenminste vier uur voor of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten (of andere calcium bevattende voedingsmiddelen), of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten (bijvoorbeeld ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink) om te voorkomen dat er een significante verlaging van de eltrombopag-absorptie optreedt als gevolg van chelatie. Zowel bij eltrombopag als bij romiplostim dient de dosering aangepast te worden aan de hand van de trombocytenaantallen die wekelijks worden bepaald. De dosering dient te worden verhoogd totdat de patiënt een bloedplaatjesaantal van  $\geq 50 \times 10^9/l$  bereikt. Bij een stabiel bloedplaatjesaantal ( $\geq 50 \times 10^9/l$ ) gedurende minstens vier weken zonder aanpassing van de dosering dient het bloedplaatjesaantal bij gebruik van zowel eltrombopag al romiplostim maandelijks te worden bepaald.

In de open-label extensie studie met romiplostim werden patiënten getraind om zelf de injecties toe te dienen.<sup>15</sup>

**Conclusie.** Eltrombopag tabletten worden éénmaal per dag ingenomen tenminste vier uur voor of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten. Romiplostim wordt éénmaal per week toegediend als subcutane injectie. Het gebruiksgemak van eltrombopag en romiplostim is gelijkwaardig.

#### 3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft eltrombopag een gelijke therapeutische waarde als romiplostim.

## 4. Claim van de fabrikant en oordeel van de CFH

### 4a Claim van de fabrikant

“- Voor patiënten die splenectomie hebben ondergaan is het responspercentage bij behandeling met eltrombopag identiek aan die bij patiënten zonder miltverwijdering. Voor romiplostim geldt echter dat de respons significant lager is bij de groep patiënten die splenectomie hebben ondergaan (ten opzichte van de patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan).

- De geplande interim analyse van de EXTEND studie laat een consistente respons zien bij behandeling met eltrombopag.

- In de eltrombopag RAISE studie is een significantie vermindering van ongeveer 50% in bloedingen gezien op de parameter ‘enigerlei bloeding’ (WHO graad 1-4) en klinisch significante bloeding (WHO graad 2-4).

- De kans op het instellen van rescue-medicatie was in vergelijking met placebo significant lager in de groep patiënten, die met eltrombopag werden behandeld.

- Eltrombopag verbeterde de kwaliteit van leven. Bij romiplostim-behandeling was geen significant verschil te zien in kwaliteit van leven.

- Bij eltrombopag waren de bijwerkingen relatief mild. De prevalentie van hoofdpijn was bij romiplostim-behandeling belangrijk hoger dan bij eltrombopag. Daarnaast traden vaak bijwerkingen op die gerelateerd waren aan de subcutane toediening.

- Behandeling met eltrombopag biedt door de orale toedieningsvorm meer gebruiksgemak voor de patiënt en arts dan de parenterale behandeling met romiplostim.

- De ervaring in klinische studies met eltrombopag heeft geresulteerd in de grootste database voor behandeling van ITP.

Op basis van de hierboven vermelde bevindingen blijkt dat eltrombopag voor de gehele populatie een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van romiplostim.”

#### 4b Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

- De responspercentages van patiënten die splenectomie hebben ondergaan (de geregistreerde indicatie) is voor eltrombopag en romiplostim behandelde patiënten vergelijkbaar (resp. 40% vs 38% verschil ten opzichte van placebo). Juist het responspercentage van de duurzame respons van romiplostimpatiënten zonder miltverwijdering is significant hoger (verschil t.o.v. placebo 57%) dan de duurzame respons bij patiënten met splenectomie (38%). Overigens is in de romiplostim studies geen significant verschil waarneembaar in de algehele respons. Deze laatste uitkomstmaat is beter te vergelijken is met de respons in de eltrombopag studies.
- De EXTEND studie is een open-label eenarmige studie en is nog niet afgesloten. Deze studie is daarom niet meegenomen in de beoordeling.
- Het aantal patiënten met bloedingsymptomen (WHO graad 1-4) en klinisch relevante bloedingen (WHO graad 2-4) was significant afgenomen met ongeveer 50% ten opzichte van de uitgangswaarde vanaf dag 15 tot aan het einde van de 6 maanden behandelduur met eltrombopag.
- Zowel in de eltrombopag RAISE studie als in de romiplostim studies hadden significant minder patiënten rescuetherapieën nodig ten opzichte van placebo. In de patiënten behandeld met romiplostim had 23% van de patiënten rescuetherapie nodig vergeleken met 60% patiënten behandeld met placebo ( $p < 0.0001$ ). In de RAISE studie met eltrombopag was dit resp. 18% vs 40% ( $p = 0.001$ ).
- In de eltrombopagstudie van Bussel et al. wordt aangegeven dat er geen significante verschillen zijn in kwaliteit van leven tussen de verschillende behandelgroepen. In de RAISE studie kan net als bij de romiplostim studie geconcludeerd worden dat ondanks verbeteringen in enkele onderdelen van de kwaliteit van leven vragenlijst het niet is aangetoond dat het verhogen van de bloedplaatjesaantallen de kwaliteit van leven verbetert.
- Volgens de 1B-teksten komt hoofdpijn bij zowel eltrombopag als romiplostim zeer vaak voor. De bijwerkingen die frequent gemeld zijn bij patiënten met eltrombopag en romiplostim komen grotendeels overeen. Echter, bij eltrombopag zijn alopecia, cataract en verhoogde leverenzymen vaak gemeld en bij romiplostim aandoeningen op injectieplaats, influenza, asthenie, pyrexie, duizeligheid, ecchymose en blozen.
- Eltrombopag tabletten worden éénmaal per dag ingenomen tenminste vier uur voor of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten. Romiplostim wordt éénmaal per week toegediend als subcutane injectie. Het gebruiksgemak van eltrombopag en romiplostim is gelijkwaardig.
- Op het moment van registratie van de beide producten waren in de klinische onderzoeken 271 patiënten behandeld met romiplostim en 446 patiënten met eltrombopag. Romiplostim is een jaar eerder geregistreerd dan eltrombopag. De ervaring voor beide middelen is beperkt. Bij de behandeling van patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) heeft eltrombopag een gelijke therapeutische waarde als romiplostim.

#### 5. Literatuur

- <sup>1</sup> ITP richtlijn 2010 namens werkgroep : niet-oncologische hematologie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) 10 januari 2010. [www.hematologienederland.nl/node/365](http://www.hematologienederland.nl/node/365)
- <sup>2</sup> Provan D, Stasi R, Newland AC et al. International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. 2010 Blood 115(2): 168-86.
- <sup>3</sup> Satia J.A. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the United Kingdom, Germany, and the Netherlands. 2005, Amgen data
- <sup>4</sup> Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Present strategy, guidelines, and new insights. Netherlands Journal of Medicine. 2006;64(10): 356-363
- <sup>5</sup> Koene HR. Nieuwe behandelmethoden voor auto-immuuntrombocytopenie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2007 Nov 24;151(47):2609-14.
- <sup>6</sup> Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. May 1 2001;97(9):2549-2554
- <sup>7</sup> Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
- <sup>8</sup> Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in Adults. Current opinion Hematology. 2007;14:535-556

- <sup>9</sup> Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004 104(9):2623-34.
- <sup>10</sup> George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40
- <sup>11</sup> Bussel JB, Provan D, Shansi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2009 373(9664): 641-8
- <sup>12</sup> RAISE studie: EPAR eltrombopag 2010, EMA Londen
- <sup>13</sup> Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- <sup>14</sup> Bussel JB, Cheng G, Saleh MN et al. Eltrombopag for the treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *N. Engl J Med*, 2007 357(22):2237-47.
- <sup>15</sup> Bussel JB, Kuter, DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; Mar 5; 113(10):2161-71.
- <sup>16</sup> EPAR romiplostim 2009, EMA Londen
- <sup>17</sup> Prescrire: Idiopathic thrombocytopenic purpura after treatment failure: romiplostim is a better option. Translated from *Rev Prescrire* November 2009; 29 (313): 815

*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van [Klik hier en typ Datum] .*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk ... van het Farmacotherapeutisch Kompas.*

## Bijlage

### Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch kompas

#### Kosten

Apotheekinkooprijzen excl. BTW (Z-index, Taxe april 2010)

	eltrombopag	romiplostim
prijs	€ 38,02 voor een tablet van 25mg* € 76,04 voor een tablet van 50mg	€ 602,50 per flacon van 250 µg**
kosten per jaar	€ 33.660	€ 31.300

\* bedragen opgegeven door fabrikant  
\*\*uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75 kg en een gemiddelde dosering van 3 µg/kg per week is gemiddeld één injectieflacon van 250 µg per week nodig.

#### CFH-advies

Eltrombopag (oraal 1x/dag) en romiplostim (s.c. 1x/week) kunnen worden toegepast als derdelijns therapie bij patiënten met Immun (Idiopathische) Trombocytopenische Purpura die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobuline). Eltrombopag en romiplostim kunnen worden overwogen als tweedelijns behandeling bij ITP patiënten waarbij splenectomie is gecontra-indiceerd. Het voornaamste risico bij de behandeling met eltrombopag en romiplostim is verhoogd reticuline in het beenmerg. Het lange termijn effect van deze reticuline toename is nog niet bekend. Verder dient rekening te worden gehouden met de mogelijkheid op het ontwikkelen van trombotische/trombo-embolische complicaties en hematologische maligniteiten. Daarnaast is bij eltrombopag een risico op cataract en hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico op immunogeniciteit.

#### Preparaattekst

**Hoofdstuk:** 4D Bloed Haemostatica

**Stofnaam:** eltrombopag (als olamine)

**Merknaam:** Revolade

**Fabrikant:** GSK

**Samenstelling:** tablet 25 mg of 50 mg voor oraal gebruik

**ATC-code:** B02BX05

**Vergoedingsstatus:** nog niet vastgesteld

**bijlage 2:** nog niet vastgesteld

**Eigenschappen:** Eltrombopag is een klein moleculaire (non-peptide) trombopoëetine (TPO) receptor agonist. Eltrombopag bindt aan de TPO receptor op een plaats die verschillend is van endogeen TPO. Door binding aan de TPO-receptor wordt de groei en volwassenheidsfase van megakaryocyten gestimuleerd, resulterend in een toename van bloedplaatjesproductie. Eltrombopag wordt waarschijnlijk in de dunne darm bij een splitsingsreactie gevormd uit eltrombopagoleamine. Werking: na 1-2 weken.

**Kinetische gegevens:**  $T_{max}$  = 2-6 uur. Plasma-eiwit binding: >99,9% (albumine) Metabolisering: uitgebreid in de lever door CYP1A2 en CYP2C8. Eliminatie: ca. 60% met de feces, ca. 30% met de urine.  $T_{el1/2}$  = 21-32 uur.

**Indicaties:** Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn voor andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines) en kan worden overwogen als tweedelijns behandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

#### Zwangerschap:

**Teratogenese:** Bij de mens onvoldoende gegevens, bij dieren alleen bij toxische doseringen voor het moederdier schadelijk gebleken. **Advies:** Gebruik ontraden. Overig: Vrouwen in de vruchtbare leeftijd dienen adequate anticonceptie toe te passen.

**Borstvoeding:**

Overgang in moedermelk: Onbekend (bij de mens), waarschijnlijk (bij dieren).

Advies: Het geven van borstvoeding ontraden.

**Bijwerkingen:**

Zeer vaak (> 10%): hoofdpijn.

Vaak (1-10%): slapeloosheid, vermoeidheid, paresthesie. Cataract, droge ogen. Misselijkheid, diarree, verstopping, buikpijn. Verhoogde ALAT, ASAT of bilirubine. Jeuk, alopecia. Artralgie, myalgie, spierspasmen. Botpijn. Perifeer oedeem.

Soms (0,1-1%): luchtweginfecties, orale herpesinfectie. (Draai)duizeligheid, slaperigheid, tremor, migraine, perifere neuropathie, hypoesthesie, smaakstoornis. Spierzwakte, zwaar gevoel.

Gestoorde visus, bloeding van de retina of conjunctiva, blefaritis, keratoconjunctivitis sicca.

Bloedneus. Tandvlesbloeding, dyspepsie, braken, anorexie. Diep veneuze trombose, tromboflebitis, embolie. Bloedbeeldveranderingen. Ecchymose, hyperhydrose, erytheem, urticaria, dermatose, huidexfoliatie, gezichtsoedeem. Cholestase, hepatitis. Lupus nefritis, verminderde nierfunctie, nierfalen. Pijn op de borst, hypertensie, hartkloppingen, tachycardie, cyanose, acuut myocardiinfarct. Angst, onrust, stemmingsveranderingen, apathie, depressie.

**Interacties:** Eltrombopag is een remmer van de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Eltrombopag verhoogt via deze mechanismen de plasmaconcentraties van rosuvastatine en mogelijk ook van lovastatine, pravastatine en simvastatine. Bij combinatie met HMG-CoA reductase remmers de statinedosering verlagen en nauwkeurig controleren op statinebijwerkingen.

Gelijktijdige toediening van eltrombopag met andere OATP1B1- en/of BCR-substraten, zoals methotrexaat en topotecan, moet met voorzichtigheid gebeuren.

Polyvalente kationen zoals ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink binden eltrombopag en verminderen daarmee aanzienlijk de absorptie van eltrombopag uit het maag-darmkanaal; geneesmiddelen met een substantiële hoeveelheid van deze kationen zoals antacida tenminste 4 uur vóór of na inname van eltrombopag innemen. Er is een verlaging geconstateerd van de eltrombopagconcentratie (tot ca. 25%) bij comediatie met lopinavir/ritonavir.

**Waarschuwingen/Voorzorgen:** Toediening van eltrombopag met een ontbijt dat zuivelproducten bevat, verlaagt in belangrijke mate de plasmaconcentraties van eltrombopag. Grote voorzichtigheid is geboden bij bestaande leverziekten. Serum ALAT, ASAT en bilirubine controleren voor start van de behandeling en iedere 2 weken gedurende dosis aanpassingen, daarna maandelijks. De behandeling staken wanneer de ALAT-waarden progressief stijgen, de verhoogde waarden 4 weken of langer aanhouden, de verhoogde waarden vergezeld gaan met verhoogde directe bilirubine waarde of met klinische verschijnselen van leverschade of tekenen van leverdecompensatie, of wanneer de waarde  $\geq 3 \times \text{ULN}$  is. Voorafgaand en gedurende de behandeling eveneens testen op cellulaire morfologische afwijkingen met behulp van een perifeer bloeduitstrijkje en een complete bloedtelling (CBC). Bij morfologische afwijkingen en verlies van werkzaamheid eltrombopag staken en een beenmergbiopsie met geschikte kleuring voor reticuline overwegen. Toename van reticuline in het beenmerg wordt verondersteld een gevolg te zijn van TPO receptorstimulatie.

Bij een verlies van respons of het onvermogen een bloedplaatjesrespons te behouden dient verder onderzoek naar de oorzaak daarvan uitgevoerd te worden (b.v. toename van reticuline). Na staken van de behandeling is het waarschijnlijk dat trombocytopenie opnieuw optreedt en is er een verhoogd risico op bloedingen wanneer tegelijkertijd wordt behandeld met anticoagulantia of bloedplaatjesremmers; de bloedplaatjes aantallen gedurende 4 weken wekelijks controleren en de ITP behandeling opnieuw starten conform de huidige behandelrichtlijnen.

Voorzichtigheid is geboden bij (extra) risicofactoren voor trombo-embolische complicaties. Bij bloedplaatjesaantallen boven de normaalwaarden dienen de richtlijnen voor aanpassing van de dosering gevolgd te worden. Het is theoretisch mogelijk dat eltrombopag de progressie van hematopoëtische maligniteiten zoals MDS stimuleert.

Tijdens behandeling regelmatig op ontwikkeling of verergering van cataract controleren. Er zijn weinig gegevens bekend over het gebruik van eltrombopag bij ouderen. Eltrombopag wordt niet aanbevolen bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid. De werkzaamheid en veiligheid zijn niet aangetoond voor toepassing bij andere trombocytopenische aandoeningen zoals trombocytopenie als gevolg van chemotherapie en myelodysplastische syndromen.

**Dosering:** Het doel van de behandeling is het aantal bloedplaatjes boven het niveau van het bloedingsrisico te houden ( $>50 \times 10^9/l$ ). De bloedplaatjesaantallen wekelijks controleren totdat een stabiel aantal bloedplaatjes ( $\geq 50 \times 10^9/l$  gedurende 4 weken) is bereikt. Daarna maandelijks controleren.

**Begindosering:** 50 mg 1x/dag. Bij patiënten van Oost-Aziatische afkomst of bij patiënten met matig tot ernstig gestoorde leverfunctie starten met 25 mg 1x/dag. De dosis aanpassen in stappen van 25 mg op geleide van het aantal bloedplaatjes. Maximaal 75 mg/dag.

**Richtlijn:** bloedplaatjesaantal  $< 50 \times 10^9/l$ : verhoog de dagelijkse dosering met 25 mg tot een maximum van 75 mg 1x/dag;

$\geq 50 \times 10^9/l$  tot  $\leq 150 \times 10^9/l$ : geen dosis aanpassing (gebruik de laagst mogelijke dosering).

$\geq 150 \times 10^9/l$  tot  $\leq 250 \times 10^9/l$ : verlaag de dosering met 25 mg.

$> 250 \times 10^9/l$ : eltrombopag staken en de frequentie van controle op het aantal bloedplaatjes verhogen naar tweemaal per week. De behandeling hervatten met een 25 mg verminderde dagelijkse dosering zodra het aantal bloedplaatjes  $\leq 100 \times 10^9/l$ .

De tabletten éénmaal per dag innemen tenminste vier uur vóór of na geneesmiddelen, producten of voedingsmiddelen met een substantiële hoeveelheid van polyvalente kationen zoals antacida, melkproducten, of sommige minerale voedingssupplementen.

## Kostenconsequentieraming van opname van eltrombopag (Revolade®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

### 1. Inleiding

Eltrombopag is geïndiceerd voor volwassen patiënten met chronische immuun (ideopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn op andere behandelingen. Eltrombopag kan overwogen worden als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische behandeling gecontraïndiceerd is.

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is een auto-immuunziekte waarbij trombocytopenie ontstaat doordat met autoantistoffen beladen trombocyten vroegtijdig worden afgebroken. De eerstelijns behandeling bestaat momenteel uit het geven van corticosteroiden. Deze behandeling is echter maar in ongeveer 30% van de gevallen effectief op lange termijn<sup>1</sup>. In geval van een onvoldoende respons op corticosteroiden kan worden gekozen voor het verwijderen van de milt. De respons op splenectomie is nauwelijks te voorspellen<sup>2</sup> en patiënten hebben na de ingreep een verhoogd risico op infecties en septische shock<sup>3</sup>. Ongeveer 30% van de patiënten is refractair na splenectomie<sup>1</sup>. Refractaire ITP is moeilijk te behandelen. Sinds 2008 is voor deze patiënten het geneesmiddel romiplostim op de markt. Eltrombopag en romiplostim komen beide in aanmerking voor deze patiëntenpopulatie. Andere behandelingen voor deze patiënten zijn intraveneuze immunoglobuline (IVIg), off-label rituximab, danazol en immunosuppressiva<sup>4,5</sup>. De effectiviteit van deze behandelingen is echter laag<sup>6,7,8</sup>.

### 2. Uitgangspunten

#### Aantal patiënten

Er zijn geen gepubliceerde data over de prevalentie van chronische ITP bij volwassenen in Nederland beschikbaar. De fabrikant geeft aan dat de prevalentie in Nederland rond 2,4 / 100.000 ligt, gebaseerd op gegevens uit de PHARMO database. Omdat deze gegevens alleen betrekking hebben op patiënten die opgenomen zijn in een ziekenhuis is dit getal waarschijnlijk een onderschatting. Voor het Verenigd Koninkrijk en Duitsland geeft de fabrikant een prevalentie van respectievelijk 3,2 en 3,5 per 100.000 aan, inclusief patiënten die niet opgenomen zijn in een ziekenhuis. Deze getallen komen overeen met een gepubliceerde Deense studie waar de prevalentie van ITP bij volwassenen op 3,2 /100.000 geschat wordt<sup>9</sup>.

In de literatuur zijn ook hogere prevalenties van respectievelijk 6 en 9,5 per 100.000 te vinden. Één van deze onderzoeken dateert echter uit 1972<sup>10</sup>. De andere studie, gebaseerd op recent onderzoek in de Verenigde Staten, maakt geen onderscheid tussen ITP bij kinderen en volwassenen<sup>11</sup>. Daarom is voor deze kostenconsequentieraming uitgegaan van een prevalentie van 3,2/ 100.000<sup>9</sup>. Bij een populatie van 12,9 miljoen volwassenen komt dit neer op 413 patiënten in Nederland. Behandeling is alleen geïndiceerd bij patiënten met een trombocytengehalte van minder dan  $30 \times 10^9$  per l bloed. Omdat echter geen gegevens beschikbaar zijn over het aandeel patiënten waarbij dit van toepassing is wordt in deze KCR ervan uitgegaan dat alle patiënten met chronische ITP behandeld worden.

Eltrombopag is geregistreerd als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een splenectomie en als 3<sup>e</sup> lijnsbehandeling voor patiënten die na een splenectomie refractair zijn. De eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden is bij 30% van de patiënten langdurig effectief, bij de overige 70% is andere behandeling nodig. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het percentage patiënten met chronische ITP in Nederland dat een splenectomie ondergaat. Volgens onderzoek uit de Verenigde Staten heeft 45% van de patiënten met chronische ITP een splenectomie ondergaan<sup>12</sup>. Voor Nederland zijn hierover geen gegevens beschikbaar. In een enquête onder Nederlandse Internisten gaf gemiddeld 44% van de internisten aan voor splenectomie te kiezen als behandeling met corticosteroiden faalt<sup>4</sup>. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 44% van de patiënten waarbij eerstelijns therapie faalt in aanmerking komt voor splenectomie. Van de patiënten die splenectomie ondergaan blijft 30% refractair. In verband met de lage effectiviteit en ernstige bijwerkingen van de huidige therapieën voor refractaire ITP wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten met refractaire ITP behandeld gaan worden met eltrombopag. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat door behandeling met eltrombopag bij 59% van de patiënten een duurzame respons bereikt wordt<sup>13</sup>. Hierbij is geen verschil gevonden tussen patiënten die wél of geen splenectomie ondergaan hadden. Bij de overige patiënten wordt óf geen respons bereikt, óf de concentratie trombocyten zakt na een aanvankelijke stijging weer terug



naar het oorspronkelijke niveau. In deze patiënten zal behandeling met eltrombopag niet voortgezet worden. Zie Tabel 1 voor een overzicht van het aantal patiënten.

**Tabel 1: Aantal patiënten dat in aanmerking komt voor behandeling met eltrombopag**

ITP patiënten in Nederland	413
Aantal patiënten falend op 1e lijn (in aanmerking voor splenectomie of eltrombopag) (70%)	289
Aantal patiënten in aanmerking voor splenectomie (44%)	127
Aantal patiënten die falen op 1e lijn en niet in aanmerking komen voor splenectomie	162
Refractair na splenectomie (30%)	38
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor eltrombopag	200
<b>Aantal responders (gedurende het hele jaar behandeld) 59%</b>	<b>118</b>
<b>Aantal non-responders (6 weken behandeling) 41%</b>	<b>82</b>

#### Off-Label gebruik

Gezien de moeilijk voorspelbare respons op splenectomie, de onomkeerbaarheid van de ingreep en de risico's die ermee gepaard gaan is het aannemelijk dat eltrombopag ook toegepast zal worden als 2<sup>e</sup>lijns behandeling voor patiënten die anders in aanmerking zouden komen voor een splenectomie. Patiënten zien vaker af van een splenectomie als er alternatieven beschikbaar zijn<sup>5</sup>. Het percentage patiënten waarbij eltrombopag splenectomie als 2e-lijnsbehandeling vervangt, wordt geschat op 50% tot 90%. Zie Tabel 2 voor een overzicht van het geschatte aantal patiënten dat eltrombopag off-label als tweede lijn in plaats van splenectomie gaat gebruiken.

**Tabel 2: Aantal patiënten bij off-label gebruik van eltrombopag als 2<sup>e</sup> lijnsbehandeling**

Geschatte patiëntenaantallen bij gedeeltelijke vervanging van splenectomie door eltrombopag als tweedelijns behandeling			
% patiënten waarbij eltrombopag splenectomie als 2e-lijnsbehandeling vervangt	Aantal patiënten	waarvan responders (59%)	waarvan non-responders (41%)
50%	64	38	26
90%	114	67	47

#### Dosering en duur van gebruik

Vanwege de chronische aard van de aandoening wordt ervan uitgegaan dat patiënten waar behandeling met eltrombopag een duurzame respons oplevert gedurende het gehele jaar behandeld worden.

Volgens de SPC van eltrombopag wordt de behandeling begonnen met 50mg/dag. Afhankelijk van de respons wordt de dosis bijgesteld naar de laagst mogelijke effectieve dosering (25-75 mg per dag). Bij onvoldoende respons na 4 weken 75mg/dag dient de behandeling gestaakt te worden<sup>14</sup>. Voor patiënten die onvoldoende respons bereiken wordt daarom uitgegaan van 2 weken 50mg/dag gevolgd door 4 weken 75mg per dag. Volgens de EPAR van eltrombopag wordt 20% van de patiënten uiteindelijk ingesteld op 25mg per dag. Bij ongeveer 46% van de patiënten wordt de dosis verhoogd naar 75mg per dag. Hieruit volgt dat ongeveer 34% de dosering van 50mg per dag aanhouden<sup>15</sup>.

#### Substitutie en Marktpenetratie

Voor patiënten die refractair zijn na splenectomie of niet voor splenectomie in aanmerking komen, komt behandeling met romiplostim of eltrombopag in aanmerking. Het is niet voorspelbaar hoe zich de marktaandelen van beide middelen gaan ontwikkelen. Voor deze KCR worden de kosten van eltrombopag afgezet tegen die van romiplostim.

#### Kosten

De apotheekinkoopprijs van eltrombopag bedraagt € 76,04 voor 1 tablet van 50mg en € 38,02 voor een tablet van 25mg. De kosten per patiënt zijn afhankelijk van de gebruikte dosering. Uitgaande van de bovengenoemde verdeling over de verschillende doseringen bedragen de gemiddelde kosten per patiënt €33.600 per jaar (zie Tabel 3). Voor non-responders bedragen de kosten eenmalig € 4.515 (twee weken 50mg/dag + vier weken 75mg/dag).

**Tabel 3: Gemiddelde kosten van eltrombopag**

Dosering	percentage patiënten	Kosten per patiënt per jaar
25 mg/dag	20%	€ 14.899
50 mg/dag	46%	€ 29.794
75 mg/dag	34%	€ 44.658
<b>gewogen gemiddelde</b>		<b>€ 33.660</b>

De jaarlijkse kosten van behandeling met romiplostim bedragen per patiënt € 33.300 (responders)<sup>16</sup>. Voor patiënten waarbij behandeling met romiplostim niet aanslaat en na 6 weken gestaakt wordt bedragen de kosten € 3.800 in totaal.

Er bestaat enige onzekerheid over de werkelijke kosten per patiënt voor beide geneesmiddelen. Dit komt doordat de werkelijke verdeling over de verschillende doseringen van eltrombopag en niet met zekerheid te voorspellen is, en omdat de werkelijke kosten per patiënt van romiplostim mede afhankelijk zijn van het lichaamsgewicht van de patiënten. Daarnaast kunnen de kosten van romiplostim door spillage in de praktijk hoger uitvallen. Bij de berekening zijn de afwijkende doseringen in de titratiefase van beide middelen niet meegenomen. De hierboven gepresenteerde jaarlijkse kosten per patiënt kunnen daarom in werkelijkheid enigszins afwijken. De kosten van eltrombopag en romiplostim zijn vergelijkbaar.

### 3. Kostenconsequentieraming

Doorrekening van de hierboven gepresenteerde aannames en uitgangspunten resulteert in kosten zoals gepresenteerd in Tabel 4. De kosten zijn opgesplitst in de kosten van gebruik voor de geregistreerde indicaties en de kosten van off-label gebruik. De patiëntenaantallen hebben betrekking op de patiënten waarbij behandeling met eltrombopag effectief is en die langdurig eltrombopag gaan gebruiken.

**Tabel 4: Overzicht kostenconsequentie**

		Aantal patiënten	Kosten per patiënt	Totale kosten per jaar
Eltrombopag alleen voor geregistreerde indicaties	responders	118	€ 33.660	€ 3.970.000
	non-responders	82	€ 4.515	€ 370.000
	totaal	200		€ 4.340.000
Eltrombopag vervangt splenectomie gedeeltelijk als 2 <sup>e</sup> lijn (off-label gebruik)	responders	38 - 67	€ 33.660	€ 1.280.000 - 2.260.000
	non-responders	26 - 47	€ 4.515	€ 120.000 - 210.000
	totaal	64 - 114		€1.400.000 - 2.470.000
				€ 5.740.000 - 6.810.000

### 4. Conclusies

De kosten van eltrombopag voor het farmaciebudget worden geraamd op € 5,7 - 6,8 miljoen per jaar. Deze kosten worden gecompenseerd door substitutie van romiplostim. De kosten van eltrombopag en romiplostim zijn vergelijkbaar. Opname van eltrombopag op lijst 1B van het geneesmiddelenvergoedingssysteem zal daarom budgetneutraal zijn.

## 5. Referenties

---

- <sup>1</sup> Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in Adults. *Current opinion Hematology*. 2007;14:535-556
- <sup>2</sup> Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004 104(9):2623-34
- <sup>3</sup> Brandenburg JJ, de Jong VM, Oostenbroek RJ et al. Splenectomie in een groot algemeen ziekenhuis: vaak iatrogeen letsel als oorzaak, veel complicaties tot gevolg; naleving postoperatieve richtlijnen voor vaccinatie en profylaxe gebrekkig. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde* 2008; 152:1164-8
- <sup>4</sup> Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Present strategy, guidelines, and new insights. *Netherlands Journal of Medicine*. 2006;64(10): 356-363
- <sup>5</sup> Koene HR. Nieuwe behandelmethoden voor auto-immuuntrombocytopenie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2007 Nov 24;151(47):2609-14.
- <sup>6</sup> British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. *British Journal of Haematology* 2003 Feb;120(4):574-96
- <sup>7</sup> George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- <sup>8</sup> Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
- <sup>9</sup> Fredrikssen H and Schmidt K, The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. *Blood* 1999 94: 909-913
- <sup>10</sup> Bottiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. *Acta Med Scand*. 1972; 191:535-40.
- <sup>11</sup> Segal JB and Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2006 4: 2377-2383.
- <sup>12</sup> Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective Screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *American Journal of Hematology* 2004; 76(3):205-213
- <sup>13</sup> Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2009;373:641-48
- <sup>14</sup> Marketing Authorization eltrombopag – Summary of Product Characteristics
- <sup>15</sup> EPAR eltrombopag (Revolade®). EMEA 2010
- <sup>16</sup> Kostenconsequentieraming van opname van romiplostim (Nplate®) in het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel. College voor Zorgverzekeringen, 2009