

Zorginstituut Nederland

> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ DEN HAAG

0530.2014069977

Datum 10 juni 2014
Betreft Beoordeling uitbreiding indicatie 14/13 eltrombopag (Revolade®)

Geachte mevrouw Schippers,

In de brief van 13 januari 2014 heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren met betrekking tot eltrombopag (Revolade®). Het Zorginstituut heeft deze beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in de rapporten die als bijlage zijn toegevoegd.

Eltrombopag is beschikbaar in de vorm van 25, 50 en 75 mg filmomhulde tabletten. Dit product is reeds opgenomen in het Geneesmiddelen Vergoedings Systeem (GVS) voor de volgende indicatie: volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die een splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen. Eltrombopag kan overwogen worden als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontra-indiceerd is. Voor deze indicatie bestaan bijlage 2 voorwaarden.

Geregistreerde indicatie

Het betreft een verzoek van de fabrikant om de bestaande bijlage 2 voorwaarden van eltrombopag uit te breiden voor de indicatie: gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV), voor de behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt.

Farmacotherapeutisch rapport

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft geoordeeld dat eltrombopag een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij de hierboven genoemde indicatie.

Kostenconsequentieraming

De WAR concludeert dat uitbreiding van de nadere voorwaarden van eltrombopag bij volwassen patiënten met een chronische hepatitis C infectie voor de behandeling van trombocytopenie gepaard gaat met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €0,28 miljoen tot maximaal €1,13 miljoen.

Zorginstituut Nederland Pakket

Eekholt 4
1112 XH Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 89 59

Contactpersoon

mw. P. Pasman
T +31 (0)20 797 80 26

Onze referentie

2014069977

Uw referentie

Farma-3176095

Uw brief van

13 januari 2014

Bij de schatting van deze kosten wordt uitgegaan van de verschillende, in de kostenconsequentieraming genoemde, scenario's om de potentiële patiëntenpopulatie te berekenen. Hierbij wordt rekening gehouden met een marktpenetratie van 100% en een therapietrouw van 100%.

Advies over opname in het GVS

Eltrombopag is reeds opgenomen op bijlage 1B. Volgens de systematiek van het GVS is er sprake van meerwaarde en meerkosten en adviseert het Zorginstituut u om de bijlage 2 voorwaarden van eltrombopag met de bovengenoemde indicatie uit te breiden.

Hoogachtend,

Dr. A. Boer
Lid Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Pakket

Datum
10 juni 2014

Onze referentie
2014069977

Farmacotherapeutisch rapport eltrombopag (Revolade) bij de indicatie trombocytopenie bij chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV)

De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel eltrombopag (Revolade®), tablet voor oraal gebruik bij de indicatie chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. Hierbij is zij tot onderstaande conclusies gekomen.

- Bij de behandeling van chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt heeft eltrombopag een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

Eltrombopag 25 mg, 50 mg, 75 mg tablet

Geregistreerde indicatie. "Volwassenen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt."

Dosering. Begindosering 25 mg 1 dd. De dosis elke 2 weken met stappen van 25 mg aanpassen om het beoogde bloedplaatjesaantal te bereiken waarbij begonnen kan worden met de antivirale behandeling. Tijdens de antivirale behandeling zo nodig de dosis eltrombopag aanpassen om de dosisreducties van peginterferon te voorkomen vanwege dalende bloedplaatjesaantallen die voor de patiënt het gevaar van een bloeding kunnen vormen. Het aantal bloedplaatjes wekelijks controleren totdat het bloedplaatjesaantal is gestabiliseerd, tussen $< 50-75 \times 10^9/l$; aantallen bloedplaatjes $> 75 \times 10^9/l$ vermijden. Max. dosis eenmaal daags 100 mg. Dosisverlagingen van 25 mg overwegen als de bloedplaatjes het gewenste aantal overschrijden. Stoppen met eltrombopag: zodra de antivirale behandeling wordt gestaakt en bij een aantal bloedplaatjes $> 150 \times 10^9/l$.

Werkingsmechanisme.

Eltrombopag is een klein moleculaire (non-peptide) trombopoëetine (TPO) receptoragonist. 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 opgenomen in het GVS onder de volgende bijlage 2 voorwaarden: uitsluitend voor een verzekerde van achttien jaar en ouder met chronische idiopathische trombocytopenische purpura die: splenectomie heeft ondergaan en refractair is op andere behandelingen, of een contra-indicatie heeft voor splenectomie en niet meer voldoende reageert op andere behandelingen, waaronder in ieder geval corticosteroiden.

Eltrombopag is geen weesgeneesmiddel meer.

Samenvatting therapeutische waarde

Gunstige effecten. In twee fase III RCT's is bij patiënten met chronische HCV infectie met trombocytopenie, waarbij eltrombopag bleef toegevoegd aan antivirale behandeling, een statistisch significant groter percentage met een blijvende klaring van het hepatitis-C virus (SVR) gevonden ten opzichte van placebo. Het betreft echter een beperkt effect, mede omdat in deze populatie met gecompenseerde cirrose het percentage dat SVR bereikt laag blijft en de relatie met harde eindpunten bij patiënten met cirrose minder duidelijk is dan bij patiënten zonder cirrose.

De evidence voor de in de SmPC beschreven doelgroep en streefwaarden is beperkt, omdat de studieopzet van de beide fase III RCT's niet aansluit bij de Nederlandse behandelpraktijk en de SmPC van eltrombopag. Dit betreft naast de verschillen in populatie en nagestreefde trombocytwaarden ook dat triple therapie met direct werkende antivirale middelen bij patiënten met genotype 1 niet onderzocht is. Echter, het is aannemelijk dat eltrombopag voor een beperkte groep voor wie de mate van trombocytopenie de belangrijkste reden is dat antivirale behandeling op basis van peginterferon niet kan plaatsvinden voordelen heeft als laatste therapeutische optie, omdat een antivirale behandeling op basis van peginterferon anders niet mogelijk is

Ongunstige effecten. Het bijwerkingen- en risicoprofiel van eltrombopag bij patiënten met HCV infecties wordt gekenmerkt door leverdecompensatie, hepatotoxiciteit, een risico op cataract, trombo-embolische complicaties (met name vena portae-trombose), en mogelijk hematologische maligniteiten. Bij de subgroep met een gevorderde chronische leverziekte, gedefinieerd als een lage albuminewaarde (< 35 g/l) of een MELD-score ≥ 10 , was er tijdens behandeling een hoger risico op bijwerkingen, waaronder mogelijk fatale leverdecompensatie en trombo-embolische voorvallen vergeleken met diegenen met een minder gevorderde leverziekte

Ervaring. De ervaring met eltrombopag bij trombocytopenie patiënten met chronische HCV infectie is beperkt.

Toepasbaarheid De toepasbaarheid bij ouderen > 65 jaar wordt niet ondersteund door klinische gegevens.

Gebruiksgemak. Eltrombopag tabletten worden eenmaal per dag ingenomen tenminste vier uur vóór of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten.

Eindconclusie therapeutische waarde.

Bij de behandeling van trombocytopenie bij patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV), waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, heeft eltrombopag een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

1. Aandoening¹

Ontstaanswijze. Hepatitis C Virus (HCV) is een 50 nm groot enkelstrengs RNA-virus met een lipide envelop. Overdracht van HCV vindt hoofdzakelijk plaats via bloed-bloedcontact, bijvoorbeeld door het delen van naalden tijdens injecterend drugsgebruik of blootstelling aan geïnfecteerd bloed, bloedproducten of transplantaten. Sinds 2000 manifesteert HCV zich in toenemende mate als seksueel overdraagbare aandoening bij hivpositieve mannen die seks hebben met mannen (MSM). HCV infecteert hepatocyten (levercellen).

Trombocytopenie is een complicatie van chronische leverziekte en ook een bijwerking van de antivirale behandeling van HCV infectie met interferon. Mogelijke oorzaken van lage trombocytwaarden ($< 80 \times 10^9/l$) bij HCV-infectie zijn een verminderde aanmaak van trombocyten (door een verminderde

trombopoëtiene productie in de lever en virusgeïnduceerde beenmergsuppressie) en een grotere afbraak van trombocyten (zowel immuungemedieerd als door miltvergroting (met name bij levercirrose))^{2,3}.

Symptomen. De acute fase van een HCV-infectie verloopt meestal zonder of met slechts milde specifieke klachten, zoals koorts, misselijkheid, griepierigheid en buikpijn, maar soms ook met icterus. Bij 60-85% van de patiënten blijft het virus na infectie in het lichaam aanwezig, zij worden chronisch drager. Klinische complicaties van chronisch dragerschap ontwikkelen zich vaak pas tientallen jaren na infectie. Een minderheid heeft last van niet-specifieke verschijnselen als moeheid of malaise. Na 20 jaar ontstaat bij 6-25% van de chronisch geïnfekteerde patiënten levercirrose; ook dan blijven symptomen vaak uit. Pas als de ziekte in een vergevorderd stadium is, treden symptomen van leverdysfunctie op (geelzucht, ascites, encefalopathie en gastro-intestinale bloedingen met name van oesofagusvarices). Ten minste 40-74% van de chronisch geïnfekteerden krijgt last van ten minste één van de zogenaamde extrahepatische uitingen van HCV, als auto-immuunziekten of lymfoproliferatieve aandoeningen, zoals cryoglobulinemie, glomerulonefritis, syndroom van Sjögren, huid- en reumatische klachten hypothyroïdie en trombocytopenie (waaronder Immun Trombocytopenische Purpura (ITP)). 20% van de patiënten met ITP blijkt positief voor HCV. Succesvolle behandeling van HCV infectie verhoogt het aantal trombocyten.

Ernst. Soms ontwikkelt levercirrose zich al binnen enkele jaren, bij anderen is er gedurende vele jaren geen progressie. In aanwezigheid van levercirrose komt trombocytopenie vaker voor. Hiv-co-infectie, alcoholmisbruik, hogere leeftijd en mannelijk geslacht zijn de belangrijkste factoren voor een snellere progressie naar leverziekte. Als er eenmaal levercirrose is opgetreden, heeft de patiënt een veel slechtere prognose: een kans van 1-5% per jaar op ernstige complicaties, zoals leverkanker en/of leverfalen. Het normale trombocyten aantal bedraagt 150-450x10⁹/l. Bij een trombocyten aantal < 150x10⁹/l spreekt men van trombocytopenie⁴. Graad 1 bij een trombocyten aantal van 75x10⁹/l -150x10⁹/l; graad 2 bij 50x10⁹/l -75x10⁹/l; graad 3 bij 25x10⁹/l -50x10⁹/l en graad 4 bij <25x10⁹/l. Bij een trombocytenwaarde < 100x10⁹/l is er een verlengde bloedingstijd. Zolang het trombocyten aantal > 20x10⁹/l is het risico op bloedingen beperkt. Ook bij de behandeling van HCV infectie ziet men geen duidelijke relatie met ernstige bloedingen. In een Nederlandse cohortstudie onder 321 patiënten met chronische HCV infectie, die werden behandeld met peginterferon alfa en ribavirine, had geen van de patiënten met ernstige trombocytopenie (<50x10⁹ bloedplaatjes/l) last van ernstige bloedingen (Roemer, 2010)⁵.

Prevalentie/incidentie. Het aantal mensen met chronische HCV-infectie in Nederland wordt geschat op 60.000. De prevalentie is wereldwijd 3%; in Nederland bedraagt deze 0,1-0,3%; voor de relatieve prevalentie van de genotypen zie tabel 1a. Genotype 5 en 6 komen in Nederland niet voor. De prevalentie is hoger bij hivpatiënten, hemodialysepatiënten, hemofiliepatiënten die stollingsconcentraat voor 1992 kregen, gedetineerden en intraveneuze druggebruikers. HCV maakt wereldwijd 20% uit van alle gevallen van acute hepatitis en 70% van chronische hepatitis. HCV is de meest frequente indicatie voor levertransplantatie. In de bovengenoemde studie van Roemer, 2010 kwam ernstige trombocytopenie (<50x10⁹ bloedplaatjes/l) vaker voor bij chronische HCV-patiënten met levercirrose (35,3%) dan bij patiënten zonder levercirrose (2,4%). Naar schatting heeft in Nederland 12% van de hivnegatieve HCV-patiënten levercirrose (Posthouwer, 2007⁶); bij hivpositieve patiënten komt cirrose vaker voor n.l. bij 35,1%.

Tabel 1a. overzicht genotypen van HCV (bron: richtlijn hepatitis C monoïnfectie)

	<i>Relatieve prevalentie in NL</i>	<i>Effect PR op SVR in naïeve patiënten</i>	<i>Effect PR + telaprevir(tripel therapie) op SVR</i>
Type 1	50 %	40-60 %	70-80%
Type 2	10 %	70-80 %	nvt
Type 3	30 %	70-80 %	nvt
Type 4	10 %	40-60 %	nvt
Type 5	0%	nvt	
Type 6	0%	nvt	

SVR= sustained virological response = 24 weken na het einde van de behandeling is geen HCV-RNA meer in het bloed.
PR= combinatietherapie met peginterferon alfa en ribavirine
Nvt=niet van toepassing, want geen indicatie

Behandeling. Het doel van behandeling met eltrombopag is om een optimale behandeling bij patiënten met een chronische HCV infectie op basis van interferon mogelijk te maken en/of voort te zetten als de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze beperkt. In Nederland is de behandeling van HCV voorbehouden aan ongeveer 40 gecertificeerde behandelcentra. De huidige standaardbehandeling (ook voor kinderen) bestaat uit wekelijkse s.c. injecties van peginterferon alfa plus tweemaal daags oraal ribavirine voor een periode van 24 of 48 weken(=PR). De dosis peginterferon-alfa-2b is afhankelijk van het lichaamsgewicht: 1,5 mg/kg/week, de dosis peginterferon-
 Zaaknummer: 2013122507 - DEFINITIEF - Pagina 3
 Volgnummer: 2014003475

alfa-2a is altijd 180 mg/week. Peginterferon remt de aanmaak van bloedplaatjes in het beenmerg en verhoogt de kans op ernstige trombocytopenie. Hierdoor beperkt ernstige trombocytopenie een optimale behandeling van HCV infectie op basis van interferon: bij een trombocyten aantal $< 50 \times 10^9/l$ moet de dosis peginterferon alfa worden gehalveerd bij een trombocyten aantal $< 25 \times 10^9/l$ (graad 4) moet peginterferon alfa worden gestaakt.

De behandeling met PR voor HCV-genotype 1 of 4 duurt in het algemeen 48 weken en 24 weken voor genotypes 2 en 3. Alleen bij hivnegatieve patiënten met een HCV-genotype 1 infectie is aangetoond dat men met triple therapie door toevoeging van de direct werkende (**DAAs**= Directly acting antivirals) HCV-proteaseremmers (telaprevir of boceprevir) aan PR het effect van de behandeling kan verhogen; zie tabel 1a.

De **Nederlandse HIV-richtlijn, 2013** adviseert voor type 1 patiënten met HIV co-infectie afhankelijk van de virale HIV-behandeling ook dezelfde triple behandeling te overwegen als bij de HCV mono-infectie. Bij *type 1 patiënten* kan *de triple therapie met telaprevir of boceprevir + PR nu nog* beschouwd worden als standaardbehandeling. De verwachting is dat deze standaardbehandelingen met de komst van nieuwe DAAs zal veranderen, nl de polymeraseremmer sofosbuvir en later de proteaseremmers simeprevir en faldaprevir en de nieuwe NS5a-remmer daclatasvir. O.a. maken deze middelen interferonvrije behandeling mogelijk, waarmee het probleem van de behandeling bij trombocytopenie kan worden omzeild.

De behandeling van HCV infectie wordt als succesvol beschouwd zodra 24 weken na het einde van de behandeling geen HCV-RNA meer in het bloed kan worden aangetoond. Dit wordt 'sustained virological response' ofwel 'SVR' genoemd; zie ook tabel 1a voor de succespercentages bij de diverse genotypes. Hiv-co-infectie verlaagt de kans op een succesvolle HCV-behandeling aanmerkelijk: in slechts 20-30% van de hiv-positieve patiënten met een chronische HCV infectie van genotype 1 en 4 en 40-60% voor HCV-genotype 2 en 3 is 48 weken combinatietherapie met peginterferon en ribavirine (PR) effectief. De dosis peginterferon-alfa-2b is afhankelijk van het lichaamsgewicht: 1,5 mg/kg/week, de dosis peginterferon-alfa-2a is altijd 180 mg/week.

Bij de keuze om HCV-behandeling te starten moeten *contra-indicaties*, mate van reeds aanwezige fibrose, de kans op SVR (onder meer afhankelijk van HCV-genotype, hiv-status, virale load, leeftijd, ras, fibroestad stadium), de te verwachten bijwerkingen, en de therapietrouw van de patiënt in ogenschouw worden genomen. In afwezigheid van fibrose kan men bij chronische HCV infectie uitstel van behandeling overwegen.

Contra-indicaties. Contra-indicaties voor peginterferon alfa zijn: Ernstige bestaande hartaandoeningen. Auto-immuun hepatitis. Ernstige leverfunctiestoornis of gedecompenseerde levercirrose. Reeds bestaande psychiatrische aandoening (ernstige depressie, suïcidaal gedrag) of een voorgeschiedenis ervan. HCV/hiv-patiënten met een child-pughscore van ≥ 6 , tenzij deze volledig veroorzaakt wordt door een indirecte hyperbilirubinemie door geneesmiddelen (zoals atazanavir, indinavir).

Trombocytopenie. Volgens de **SmPC** van peginterferon alfa is trombocytopenie geen contra-indicatie, maar een vaak gemelde bijwerking, die gevolgen kan hebben voor de antivirale behandeling op basis van interferon. Verder meldt de SmPC dat als het aantal trombocyten daalt naar $< 50 \times 10^9/l$ (graad 3) of het aantal neutrofielen $< 0,75 \times 10^9/l$ de dosis peginterferon alfa moet worden verlaagd (gehalveerd); peginterferon alfa moet worden gestaakt bij een trombocyten aantal $< 25 \times 10^9/l$ (graad 4) of het aantal neutrofielen $< 0,75 \times 10^9/l$.

In de **Nederlandse richtlijn Chronische Hepatitis C infectie uit 2008** raadt men aan om pas bij een trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/l$ de dosis interferon naar 75% te verlagen en pas bij een trombocytenaantal $< 25 \times 10^9/l$ de dosis naar 50% te verlagen. In de update van deze richtlijn '**hepatitis C mono-infectie' uit 2012** worden de grenswaarden uit de SmPC van interferon gevolgd en wordt trombocytopenie $< 90 \times 10^9/l$ een relatieve contra-indicatie genoemd voor behandeling met PR.

In de fase III studies met boceprevir en telaprevir waren patiënten met een trombocytopenie $< 90 \times 10^9/l$ uitgesloten, waardoor men voor deze patiënten geen aanbeveling wil doen. Voor de aanpassing van de dosis peginterferon alfa houdt men in de richtlijn de bovengenoemde waarden uit de SmPC aan. Over eventuele behandeling van de trombocytopenie wordt in deze Nederlandse richtlijnen niet gerept.

In de **Europese richtlijn uit 2011** adviseert men ook dosisreductie bij een trombocytenaantal $< 50 \times 10^9/l$; maar in individuele gevallen kan men ook de dosis peginterferon alfa handhaven (paragraaf 4.9). Onder paragraaf 4.11.4 verwijst men in deze richtlijn naar de studie van Hutchinson, 2007 met eltrombopag, maar is men terughoudend. Men adviseert te wachten totdat er bewijs is voor een gunstig effect op de SVR, omdat men bij lage trombocyten aantallen in het algemeen wel kan starten met PR zonder dat er een toename in bloedingen wordt gezien. Ook zijn er andere overwegingen die een rol spelen voor terughoudendheid: het blijkt zelden nodig de behandeling te staken vanwege lage aantallen trombocyten; ook waarschuwt men voor het risico op poortadertrombose tijdens behandeling met eltrombopag.

In de **Amerikaanse richtlijn uit 2009** adviseert men bij trombocytopenie dosisreductie van interferon en wordt geen trombocytopenie receptor agonist geadviseerd. In de **2011 update** is men duidelijk dat bij genotype 1 chronische HCV infectie de tripeltherapie van boceprevir/telaprevir in combinatie met PR

eerste keus is; bij patiënten met cirrose adviseert men een behandelduur van 48 weken met deze tripeltherapie. In de update staat niets over hoe te handelen bij trombocytopenie. Behandeling van trombocytopenische HCV infectie is gericht op bestrijding van de infectie (tot het aantal trombocyten daalt < 25x10⁹/l), omdat bij succes ook het aantal trombocyten omhoog gaat. De eerste keus behandeling van ITP n.l. corticosteroiden is minder geschikt vanwege negatieve effecten op de lever en op de 'viral load'.

2. Beoordelingsmethode

2a Keuze van de behandeling waarmee wordt vergeleken

Er zijn, buiten eltrombopag, geen geregistreerde behandelingen gericht op verhoging van de bloedplaatjes specifiek bij chronische HCV infectie om starten of voortzetten van een optimale behandeling op basis van interferon behandeling mogelijk te maken, indien de mate van trombocytopenie hiervoor de belangrijkste belemmerende factor is. In de literatuur (incl de SmPC van peginterferon alfa) adviseert men ook bij chronische HCV infectie met trombocytopenie te streven naar behandeling van de HCV infectie en behandeling met peginterferon alfa pas te staken bij een trombocyten aantal < 25x10⁹/l (graad 4). De vergelijkende behandeling bij een trombocyten aantal > 25x10⁹/l is placebo; waarbij beide armen zo optimaal mogelijk worden behandeld met **peginterferon alfa + ribavirine (PR)** bij HCV infectie genotype 2,3,4,5 en 6; Ingeval van genotype 1 met **telaprevir of boceprevir + PR**. Voor patiënten die vanwege een trombocyten aantal < 25x10⁹/l niet in aanmerking komen voor PR zou moeten worden vergeleken met 'best supportive care'.

2b. Relevante uitkomstmaten

Het doel van behandeling met eltrombopag is om door verhoging van het aantal bloedplaatjes optimale behandeling van chronische HCV infectie mogelijk te maken. Om een behandelings-effect te meten is de 'sustained viral response' (SVR), gedefinieerd als percentage patiënten met niet-detecteerbaar hepatitis C virus ribonucleïnezuur (HCV-RNA) 24 weken na het staken van de behandeling, de meest gebruikelijke uitkomstmaat^{7, 8, 9}. Aanvullende richtlijnen voor patiënten met gedecompenseerde leverziekte zijn nodig¹⁰. Secundaire eindpunten zijn niet-detecteerbaar HCV-RNA aan het (geplande) einde van de behandeling ('EOT': end-of-treatment), en 'recidief' dat wil zeggen terugkeer van detecteerbaar HCV-RNA 24 weken na afloop van de behandeling nadat het HCV-RNA eerder niet detecteerbaar was aan het einde van de behandeling.

Verder kan ook gekeken worden naar het aantal ernstige bloedingen.

2c 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* en *Cochrane* op 21 januari 2014. De volgende zoektermen werden gebruikt: eltrombopag en hepatitis C.

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

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

Tabel 1b. Gecontroleerde studies van eltrombopag als therapie bij chronische HCV infectie met trombocytopenie die zijn betrokken in deze beoordeling

<i>1^o auteur en jaar van publicatie</i>	<i>Studie-opzet (niveau van bewijs)</i>	<i>Patiënten</i>	<i>interventie en controle</i>	<i>follo w-up-duur</i>	<i>belangrijkste uitkomstmaten</i>	<i>kans op bias</i>
ENABLE 1 ¹¹ (EPAR) TPL103922 DEEL 1	fase III open studie deel	chronische HCV infectie met trombo-cytopenie* n =715	eltrombopag 2 weken voorbehandeling	Tot 9 wk	Trombocyten > 100x10 ⁹ /l	Mogelijk; eltrombopag werd open label gegeven.
Idem DEEL 2	vervolg fase III RCT-deel ITT	chronische HCV infectie met bloedplaatjesaantal ≥ 90 x 10 ⁹ /l n=682	eltrombopag+PR ^a (alfa-2a) vs placebo+PR ^a (alfa-2a) 24/48 weken ^e	24 wk	SVR	
ENABLE 2 ¹² (EPAR) TPL108390 DEEL 1	fase III open studie deel	chronische HCV infectie met trombo-cytopenie* n = 805	eltrombopag 2 weken voorbehandeling	Tot 9 wk	Trombocyten > 100x10 ⁹ /l	Mogelijk; eltrombopag werd open label gegeven.
Idem	vervolg fase III	chronische HCV infectie met met	eltrombopag+PR ^b (alfa-2b) vs	24 wk	SVR	

DEEL2	RCT-deel ITT	bloed- plaatjesaantal \geq $100 \times 10^9/l$ n=759	placebo+PR ^a (alfa- 2b) 24/48 weken ^e			
McHutchi- son, 2007 ¹³ Studie TPL102357	Fase II	chronische HCV infectie met trombocytopenie# n=74	1 ^e deel: eltrombopag 30, 50, 75 mg placebo 4 weken 2 ^e deel: etrombo ^f +PR ^g placebo+ PR ^g 8 weken	4 wk	Aantal bloed- plaatjes/l	Protocolaanpassin- gen na start van de studie, waardoor o.a. het beoogde patiëntenaantal van 160 niet is gehaald.

SVR=Sustained viral respons= het percentage patiënten bij wie 24 weken na afloop van de behandelperiode geen HCV-RNA kon worden aangetoond.

PR= peginterferon alfa + ribavirine

* patiënten met een trombocytenaantal $< 75 \times 10^9/l$

patiënten met een trombocytenaantal $20-70 \times 10^9/l$

^a Eltrombopag/placebo in combinatie met peginterferon alfa-2a (Pegasys 180 mcg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1200 mg per dag, verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

^b Eltrombopag/placebo in combinatie met peginterferon alfa-2b (Pegintron 1,5 mcg/kg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1400 mg verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

^c Het beoogde aantal bloedplaatjes was $\geq 90.000/\mu l$ bij ENABLE 1, en $\geq 100.000/\mu l$ bij ENABLE 2. Voor ENABLE 1 werden 1.682 patiënten gerandomiseerd in de antivirale behandelingsfase; 2 personen trokken hun toestemming in voordat ze de antivirale behandeling kregen

^d 64% van de deelnemers aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1

^e patiënten met genotype 2/3 werden gedurende 24 weken behandeld en die met genotype non-2/3 gedurende 48 weken

^f de behandeling in de diverse armen is vervolgd als in het eerste deel: eltrombopag in doses van 30, 50 en 75 mg

^g Eltrombopag/placebo in combinatie met peginterferon alfa-2a (Pegasys 180 mcg eenmaal per week plus ribavirine 1000 tot 1200 mg per dag) óf eltrombopag/placebo in combinatie met peginterferon alfa-2b (Pegintron 1,5 mcg/kg eenmaal per week plus ribavirine 800 mg per dag). Na 8-12 weken werd eltrombopag gestopt en werd de antivirale behandeling voortgezet.

Tabel 2. Klinische studies en (met)analyses die niet zijn betrokken in de herbeoordeling

1 ^e auteur en jaar van publicatie [ref]	reden van verwerpen
Kawacuchi, 2012 ¹⁴	Studie gaat over niet geregistreerde toepassing, nl niet bij patiënten met een chronische HCV infectie

Tabel 3. Andere bronnen die zijn gebruikt in de beoordeling

titel	uitgevende instantie
EPAR eltrombopag, 2013 ¹⁵	EMA, Londen
SPC eltrombopag, 2012 ¹⁶	EMA, Londen
Richtlijn Behandeling van chronische Hepatitis-C-virus infectie, 2008 ¹⁷ , 2012 ¹⁸	Werkgroep Chronische hepatitis-C-virus infectie, Nederlandse Vereniging van Maag-darm-leverartsen(NVMDL)
LCI-richtlijn Hepatitis C, 2011 ¹⁹	RIVM. vastgesteld LOI februari 2011, goedgekeurd Gezondheidsraad december 2012
EASL Clinical Practice Guidelines: management of hepatitis C virus infection, 2011 ²⁰	European Association for the Study of the Liver (EASL)/Richtlijn
Amerikaanse richtlijn hepatitis C ²¹ , ²² , ²³	American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA)
Richtlijn HIV ²⁴	Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren
Guideline on clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C.	EMA/CHMP/51240/2011. Draft Guideline
SPC Pegays 2009 ²⁵	EMA, Londen
SPC Pegintron 2009 ²⁶	EMA, Londen
FT rapport boceprevir, 2012	CVZ, 2012
FT rapport telaprevir, 2012	CVZ, 2012

3. Therapeutische waarde

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

3a Gunstige effecten

Evidentie.

Fase III studies: Eltrombopag is in 2 in de Epar, en door Afdhal, 2014²⁷ beschreven fase III RCT's met een vergelijkbare studie opzet, ENABLE 1 en 2, bij trombocytopenie patiënten met een chronische HCV-infectie vergeleken met placebo. Alleen het gebruikte peginterferon in de antivirale behandeling verschilde in de studies. Bij ENABLE 1 was de antivirale behandeling peginterferon alfa-2a plus ribavirine, en bij ENABLE 2 bestond deze uit peginterferon alfa-2b plus ribavirine. In beide studies konden patiënten met een bloedplaatjesaantal van $< 75 \times 10^9/l$ deelnemen, en vond stratificatie plaats op basis van het aantal bloedplaatjes ($< 50 \times 10^9/l$ of $\geq 50 \times 10^9/l$ tot $75 \times 10^9/l$), de HCV-RNA-waarde bij screening (< 800.000 IE/ml en ≥ 800.000 IE/ml), en het HCV-genotype (genotype 2/3, of genotype 1/4/6). Eisen voor inclusie: o.a. Hb ≥ 11 g/dl voor mannen of ≥ 10 g/dl voor vrouwen; absoluut neutrofielen aantal (ANC) $\geq 750/mm^3$.

Exclusies waren o.a.: HIV-co-infectie, gedecompenseerde leverziekte (Child-Pugh score >6) en aanwijzingen voor poortadertrombose in de afgelopen 3 maanden.

De ziektekenmerken in de uitgangssituatie waren voor beide studiepopulaties vergelijkbaar, en duiden op een populatie met HCV-infectie en gecompenseerde levercirrose. 64% van de patiënten had HCV-genotype 1 en 32% genotype 2/3. 95% had een Child-Pugh score 5-6 (A) en 5% een Child-Pugh score 7-9 (B). 80% had een brugvormende fibrose of cirrose (=Metavir-score F3/4). 31% was ook al eerder behandeld voor de HCV-infectie, in de meeste gevallen met peginterferon plus ribavirine. Het mediane bloedplaatjesaantal in de uitgangssituatie was in beide studies $59,5 \times 10^9/l$. 0,8%, 28% en 72% van de patiënten had een bloedplaatjesaantal van respectievelijk $< 20 \times 10^9/l$, $< 50 \times 10^9/l$ en $\geq 50 \times 10^9/l$.

De studies bestonden uit twee fases: een open titratiefase met eltrombopag en na randomisatie een antivirale-behandelingsfase. Tijdens de titratiefase kregen alle patiënten open-label eltrombopag om hun bloedplaatjesaantal te laten stijgen tot $\geq 90 \times 10^9/l$ in de ENABLE 1 studie, en tot $\geq 100.000/\mu l$ in de ENABLE 2 studie. De mediane duur tot het bereiken van het beoogde aantal bloedplaatjes van $\geq 90 \times 10^9/l$ (ENABLE 1) of $\geq 100 \times 10^9/l$ (ENABLE 2) bedroeg 2 weken. Alleen de patiënten met het beoogde aantal bloedplaatjes werden vervolgens gerandomiseerd naar een arm waarin de behandeling met eltrombopag werd voortgezet of werd vervangen voor placebo. Beide armen kregen de antivirale medicatie; zie tabel 1b. Patiënten met genotype 2/3 werden gedurende 24 weken behandeld en die met non-genotype 2/3 gedurende 48 weken. In beide studies was het primaire eindpunt de aanhoudende virologische respons (sustained virologic respons (SVR)). SVR is gedefinieerd als het aandeel patiënten bij wie 24 weken na afloop van de behandelperiode geen HCV-RNA kon worden aangetoond.

Fase II studies. In de 'dose-finding' studie van eltrombopag **McHutchison, 2007** bij patiënten met HCV infectie, gecompenseerde leverziekte en bloedplaatjesaantal van $20-70 \times 10^9/l$ vond stratificatie plaats op basis van het aantal bloedplaatjes, nl $20-50 \times 10^9/l$, of $\geq 50 \times 10^9/l$ tot $50 \times 10^9/l$. Het mediane bloedplaatjesaantal in de uitgangssituatie was $55 \times 10^9/l$. 35%, 58% en 7% van de patiënten had een bloedplaatjesaantal van respectievelijk $20-50 \times 10^9/l$, $< 50-70 \times 10^9/l$ en $\geq 70 \times 10^9/l$. In het eerste deel van de studie zijn 3 doses eltrombopag (30, 50 of 75 mg/dag) gedurende 4 weken vergeleken met placebo. Het primaire eindpunt was het percentage patiënten met een bloedplaatjesaantal $\geq 100 \times 10^9/l$ na 4 weken.

Het tweede deel bestond uit een 8-12 weken durend vervolg van eltrombopag of placebo toegevoegd aan antivirale behandeling met PR.

Bij een interimanalyse van het eerste studiedeel bleek dat de plasmaconcentratie eltrombopag veel hoger was dan verwacht en dan eerder was gezien bij gezonde vrijwilligers. Na 4 weken was de verandering in het aantal bloedplaatjes $-3,5 \times 10^9/l$ in de placebo arm en $119,9 \times 10^9/l$, $152,7 \times 10^9/l$ en $186,450 \times 10^9/l$ voor resp 30, 50 en 75 mg eltrombopag. Door dit grote effect is men gestopt met verdere instroom van patiënten in de studie. In het eerste studiedeel bereikten 75-95% van de patiënten in de armen met eltrombopag het primaire eindpunt, een trombocytewaarde $>100 \times 10^9/l$ na 4 weken. Verder maakten in de placebogroep slechts 6% van de patiënten de 4 weken durende behandeling af, vergeleken met 36%, 53% en 65% in de armen met resp. 30 mg, 50 mg en 75 mg eltrombopag.

In het 2^e deel van de studie werden de patiënten met het beoogde aantal bloedplaatjes vervolgens gerandomiseerd naar een arm waarin de behandeling met eltrombopag werd voortgezet of een placebo-arm. Beide armen kregen de antivirale medicatie; zie tabel 1b. Patiënten werden gedurende 8-12 weken behandeld.

Kritiekpunt op deze fase II studie:

1. slechts 35% van de patiënten had op baseline een aantal bloedplaatjes tussen $20-50 \times 10^9/l$. De meesten hadden een hoger aantal bloedplaatjes.

Tabel 4. Gunstige effecten van eltrombopag in fase III RCT's bij HCV patiënten met trombocytopenie, na 48 weken antivirale behandeling [SmPC; EPAR]

	ENABLE 1			ENABLE 2		
	eltrombopag 680/715 (95%)			eltrombopag 759/805 (94%)		
Open-labelfase: N die het beoogde aantal bloedplaatjes ^c bereikten en begonnen met antivirale behandeling						
Dubbelblinde fase	<i>eltrombopag^a</i> (n=450)	<i>placebo^a</i> (n=232)	<i>p</i>	<i>eltrombopag^b</i> (n = 506)	<i>placebo^b</i> (n=253)	<i>p</i>
<i>primaire eindpunt</i>						
SVR (%)	23	14	0,006	19	13	0,02
% verschil (BI)	7,9 (2,4-13,4)			6,0 (1,2-10,9)		
- Genotype 2/3	35	24		34	25	
% verschil (BI)	9,2 (-3,0-21,5)			10,4 (-2,4-23,3)		
- Genotype 1/4/6 ^d	18	10		13	7	
% verschil (BI)	7,6 (1,4-13,7)			5,3 (0,1-10,6)		

SVR=Sustained viral respons= het percentage patiënten bij wie 24 weken na afloop van de behandelperiode geen HCV-RNA kon worden aangetoond

^a Eltrombopag/placebo in combinatie met peginterferon alfa-2a (180 mcg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1200 mg per dag, verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

^b Eltrombopag in combinatie met peginterferon alfa-2b (1,5 mcg/kg eenmaal per week gedurende 48 weken bij genotype 1/4/6; gedurende 24 weken bij genotype 2/3) plus ribavirine (800 tot 1400 mg verdeeld over 2 doses, oraal toegediend)

^c Het beoogde aantal bloedplaatjes was $\geq 90 \times 10^9/l$ bij ENABLE 1, en $\geq 100 \times 10^9/l$ bij ENABLE 2. Voor ENABLE 1 werden 682 patiënten gerandomiseerd in de antivirale behandelphase; 2 personen trokken hun toestemming in voordat ze de antivirale behandeling kregen

^d 64% van de deelnemers aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1

p in vergelijking met controlearm (placebo).

Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

Tabel 5. Gepoolde gegevens bij HCV patiënten in studie ENABLE 1 en ENABLE 2 na 48 weken behandeling (EPAR; SmPC)

	<i>eltrombopag</i> (n = 956)	<i>placebo</i> (n=485)	<i>p</i>
Dubbelblinde fase			
<i>primaire eindpunt</i>			
SVR (%)	21	13	< 0,05
<i>Stratificaties:</i>			
- Genotype 2/3	35	25	
- Genotype 1/4/6 ^a	15	8	
Albuminewaarden			
- $\leq 35g/l$	11	8	
- $> 35g/l$	25	16	
MELD waarde ^b			
- ≥ 10	18	10	
- < 10	23	17	

SVR=Sustained viral respons= het percentage patiënten bij wie 24 weken na afloop van de behandelperiode geen HCV-RNA kon worden aangetoond

MELD= Model for End-Stage Liver Disease. De MELD score wordt berekend uit de serum bilirubine-, creatinine- en de INR-waarden om overleving te voorspellen. Een score van 40 of meer betekent 71% kans op sterfte; een score van 20-29 betekent 20% kans op sterfte; een score van een score van 10-19 betekent 6% kans op sterfte, een score van < 2 voorspelt 2% kans op sterfte. MELD heeft bij toewijzen voor levertransplantatie de oudere Child-Pugh score vervangen.

p in vergelijking met placebo. ns= niet statistisch significant

^a 64% van de deelnemers aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1

^b post-hoc analyses.

Alle analyses van klinische eindpunten waren intent-to-treat.

Resultaten fase III studies.

In de gepoolde 2 fase III studies bereikte in het 1e, open studiedeel ongeveer 3% van de patiënten het beoogde aantal bloedplaatjes niet; ongeveer 1% is gestopt met eltrombopag vanwege bijwerkingen; deze patiënten (5,2%) zijn niet begonnen aan het gerandomiseerde deel van de studie.

In het 2^e deel van de studie was het percentage patiënten dat SVR bereikte in de arm met vervolgbehandeling met eltrombopag statistisch significant groter dan die in de placebo-arm (zie tabel 4). Dit effect in het voordeel van eltrombopag zag men bij alle randomisatiestrata-subgroepen: baseline bloedplaatjestelling ($< 50 \times 10^9/l$ vs. $> 50 \times 10^9/l$), virale lading (< 800.000 IE/ml vs. ≥ 800.000 IE/ml) en genotype (2/3 vs. 1/4/6)).

Verder stopten statistisch significant minder eltrombopag-gebruikers dan placebogebruikers voortijdig met hun antivirale behandeling (45% t.o.v. 60%; $p = < 0,0001$). Ook hadden eltrombopag-gebruikers minder vaak een dosisverlaging van de antivirale medicatie dan de placebogebruikers (55% t.o.v. 73%). Behandeling met eltrombopag resulteerde in uitstel van en in minder verlagingen van de dosis peginterferon.

Uit subgroepanalyse (tabel 5) blijkt dat het effect van eltrombopag geringer is bij trombocytopenische patiënten met gevorderde chronische leverziekte met een veel slechtere prognose (gekenmerkt door albuminewaarde < 35 g/l of MELD score ≥ 10) dan bij patiënten met een betere prognose. Met name bij diegenen met een albuminewaarde ≤ 35 g/l bij de start is het voordeel van de eltrombopag behandeling, gemeten in het percentage dat SVR bereikte vergeleken met placebo, gering vergeleken met de totale groep.

Extrapolaties.

Er zijn diverse beperkingen en exclusies in de fase III studies, waardoor de gevonden effecten niet vanuit deze fase III studies direct geëxtrapoleerd kunnen worden naar de groep patiënten met chronische trombocytopenische HCV infectie, die vanwege de trombocytopenie niet met interferon behandeld kunnen worden.

- Patiënten met HIV co-infectie waren uitgesloten. Dit betekent dat het effect niet is aangetoond bij patiënten met HIV co-infectie.
- Geen van de patiënten met genotype 1 zijn behandeld met direct werkzame antivirale middelen als boceprevir of telaprevir. Dit betekent dat de uitkomst niet geëxtrapoleerd kan worden naar de optimale behandeling van genotype 1 patiënten met deze antivirale middelen. In de EPAR van eltrombopag (p. 60/112) wordt gebruik van eltrombopag bij patiënten die worden behandeld met deze direct werkzame antivirale middelen afgeraden.
- 64% van de deelnemers aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1. Uit tabel 4 blijkt dat voor de subgroep met genotype 2/3 het effect van eltrombopag op het percentage dat SVR bereikte niet statistisch significant verschillend is van placebo. Dit betekent dat het effect niet is aangetoond bij patiënten met genotype 2/3.
- Op dit moment is de behandeling van chronische HCV infectie nog op basis van interferon. De verwachting is dat de nieuwe behandelingen, die op de markt komen, ook zonder een interferon component zullen zijn. Extrapolatie naar deze behandelgroep is niet mogelijk.
- 72% van de patiënten in de fase III studies had voorafgaand aan de eerste, open behandelfase een bloedplaatjesaantal van $\geq 50 \times 10^9/l$ tot $75 \times 10^9/l$ en zou nog wel met interferon behandeld kunnen worden.
- Patiënten die in het eerste studiedeel het beoogde aantal bloedplaatjes van $\geq 90 \times 10^9/l$ of $\geq 100 \times 10^9/l$ niet haalden, zijn van het gerandomiseerde deel van de studie uitgesloten.
- In een reactie²⁸ op het fase II onderzoek van McHutchison, 2007 wordt gesteld dat zelfs bij patiënten met cirrose de aanwezigheid van trombocytopenie maar bij 2% van de patiënten een reden vormt om de behandeling met PR te staken. In de Nederlandse cohortstudie van Roomer, 2010 wordt aangegeven dat behandeling met PR ook bij een aantal bloedplaatjes $< 50 \times 10^9/l$ veilig is gebleken. Dit betekent dat de studiepopulatie in de fase III studie verschilt van de populatie in de praktijk die vanwege de mate van trombocytopenie niet optimaal met interferon behandeld kan worden, wat de indicatie is waarvoor eltrombopag is geregistreerd. De uitkomsten van de fase III studies kunnen alleen door extrapolatie een ondersteuning vormen voor de Nederlandse populatie.
- Voor inclusie van patiënten met een absoluut neutrofielen aantal (ANC) $< 1500/mm^3$ en voor mannen met een Hb < 13 g/dl of < 12 g/dl voor vrouwen was speciale toestemming en aanvullend onderzoek nodig. In de SmPC van peginterferon alfa 2a wordt onder bijwerkingen verwezen naar een studie met vergelijkbare patiënten als de doelgroep in de geregistreerde indicatie van eltrombopag: 'In een andere klinische studie werden non-responder patiënten, met gevorderde fibrose of cirrose (Ishak score van 3 tot 6) en een bloedplaatjes aantal bij aanvang zo laag als $50.000/mm^3$, behandeld gedurende 48 weken. Abnormale hematologische laboratoriumwaarden die werden gezien tijdens de eerste 20 weken van de studie waren anemie (26% van de patiënten ervaarden een hemoglobine waarde van < 10 g/dl), neutropenie (30% ervaarden een ANC $< 750/mm^3$) en trombocytopenie (13% ervaarden een bloedplaatjes aantal van $< 50.000/mm^3$).' Het is de vraag of anemie en een laag ANC niet ook of wellicht grotere beperkingen vormen voor antivirale behandeling met PR. Uit door de fabrikant overlegde

aanvullende gegevens bleek dat er in beide ENABLE studies er relatief weinig patiënten (2%) met anemie of een laag ANC ingesloten waren waardoor geen goede uitspraak gedaan kan worden over de effectiviteit van eltrombopag in deze subgroepen.

Discussie.

Behandeling met PR kan trombocytopenie veroorzaken, waardoor stoppen of dosisverlaging van de interferoncomponent nodig is en HCV patiënten niet of niet optimaal behandeld kunnen worden.

Eltrombopag behandeling zorgt voor verhoging van het aantal trombocyten, waardoor een (optimale) antivirale behandeling mogelijk is. In studies is een verhoging van het aantal trombocyten aangetoond. Ook is in 2 studies aangetoond dat voorzetting van een succesvolle behandeling met een eltrombopag een statistisch significant hoger percentage met een SVR geeft, dan als bij de start van de antivirale therapie de behandeling met eltrombopag wordt gestopt en vervangen door placebo. Echter er zijn een aantal discussie punten:

1. De 2 fase III studies sluiten op diverse punten niet aan bij de klinische praktijk en bij de geregistreerde indicatie van eltrombopag.

1.a. Ten eerste is het voor de vergelijkende arm niet gebruikelijk om bij patiënten met trombocytopenie vóór de start van de antivirale behandeling het aantal bloedplaatjes te verhogen tot een niveau $\geq 90 \times 10^9/l$ of $\geq 100 \times 10^9/l$ zoals in de fase III studies is gedaan. 72% van de patiënten in de fase III studies had voorafgaand aan de eerste, open behandelfase al een bloedplaatjesaantal van $\geq 50 \times 10^9/l$ tot $75 \times 10^9/l$.

1.b. De populatie in de fase III studies sluit niet aan bij de populatie die in de SmPC wordt beoogd. Ook het aantal bloedplaatjes waarnaar tijdens behandeling wordt gestreefd is verschillend. De SmPC zegt "Het doel van een behandeling met eltrombopag is om het minimale bloedplaatjesaantal te bereiken dat nodig is voor het starten van antivirale therapie, in overeenstemming met de aanbevelingen voor de klinische praktijk. Gedurende de antivirale therapie is het doel van de behandeling om het bloedplaatjesaantal op een niveau te houden dat een risico op bloedingcomplicaties voorkomt, meestal rond $50-75 \times 10^9/l$. Aantallen bloedplaatjes $> 75 \times 10^9/l$ moeten worden vermeden." De SPC richt zich daarmee op een populatie met een veel lager aantal bloedplaatjes dan in de fase III studies is onderzocht, waar patiënten pas in de dubbelblinde fase werden ingesloten als het aantal bloedplaatjes was verhoogd tot $\geq 90 \times 10^9/l$ of $\geq 100 \times 10^9/l$.

2. De in de ENABLE studies gebruikte antivirale behandeling was voor het merendeel van de patiënten niet de huidige meest optimale behandeling. 64% van de deelnemers aan ENABLE 1 en ENABLE 2 had genotype 1. Deze type 1 patiënten zijn niet optimaal behandeld met de huidige antivirale standaardbehandeling voor type 1, nl triple therapie met PR + een directe virusremmer (DAA) als telaprevir of boceprevir. Het blijft de vraag of de verschillen tussen de eltrombopag arm en placebo anders zouden zijn als de type 1 patiënten wel de optimale standaardbehandeling hadden gehad. Hierbij moet wel de kanttekening worden gemaakt dat de effectiviteit van telaprevir of boceprevir niet onderzocht is in trombocytopenische HCV patiënten.

3. De ENABLE studies voldoen niet geheel aan de eisen die worden gesteld aan studies voor nieuwe middelen bij HCV infectie in de EMA in de draft richtlijn uit 2011: de werkzaamheid bij genotype 1 en type 2/3 moet in aparte studies worden onderzocht.

De achtergrond voor deze eis zijn de grote verschillen van PR in werkzaamheid op de SVR tussen type 1/4 en type 2/3. In de studies is alleen gestratificeerd op genotypen..

4. De belangrijkste resultaten in ENABLE 1 en 2. zijn die op de primaire uitkomstmaat de SVR, n.l. een verbetering met absoluut 8% resp. 6%. In EPAR wordt dit getypeerd als een "modest treatment effect" -4a. De SVR is geen echt harde uitkomstmaat, zoals totale en ziektevrije overleving. De SVR is een intermediair eindpunt, maar wordt gezien als een goede afspiegeling van harde eindpunten: In eerder onderzoek is aangetoond dat de SVR is gecorreleerd met een lagere incidentie van hepatocellulair carcinoom en met lagere sterfte^{29,30,31}. Gezien het beloop van chronische HCV infectie zou het vele jaren vervolgonderzoek in beslag nemen om gegevens te verzamelen. Trombocytopenie komt vaker voor bij cirrose. De relatie SVR met levercancinoom en sterfte geldt echter niet tot veel minder voor patiënten met cirrose, zoals bij deze beoordeling het geval is. Bij patiënten met cirrose blijft een risico op levensbedreigende complicaties als hepatocellulair carcinoom bestaan ondanks een effectieve bestrijding van de HCV infectie. Het is daarom de vraag wat de klinische relevantie van het beperkte effect op de SVR is.

-4b. In een populatie die meer lijkt op de Nederlandse populatie en waarin ook patiënten met co-morbide HIV-infectie zijn ingesloten, is het percentage met een SVR waarschijnlijk nog lager, omdat de respons bij co-morbide HIV-infectie in het algemeen lager is.

-4c. Het verschil op de SVR kan men toeschrijven aan de grotere blootstelling aan peginterferon in de eltrombopagarm vergeleken met die in de placebo arm. Als men in de studieopzet niet de strikte, conservatieve afkappunten had gehanteerd, maar volgens de dynamiek van de praktijk de dosering had aangepast, dan zouden patiënten in de placebo cumulatief waarschijnlijk meer peginterferon hebben

gekregen. Daardoor valt er in de placebo arm bij een meer dynamische opzet een relatief hogere SVR te verwachten³².

-4d. Het aantal ernstige bloedingen lijkt ook een relevante uitkomstmaat, maar deze is niet in de studies als uitkomstmaat meegenomen. Dit is ook moeilijk omdat ook in de open fase in de placebo-arm het aantal trombocyten is verhoogd tot $\geq 90 \times 10^9/l$ of $\geq 100 \times 10^9/l$. Vanuit de bijwerkingen blijkt eltrombopag door de grotere kans op leverdecompensatie meer aanleiding tot oesofagus-maagdarm-varicesbloedingen te geven, maar treden minder andere bloedingen (met name bloedneus, tandvleesbloedingen) op.

Volgens de EPAR achtte de Scientific Advisory Group (SAG) over HIV/virale ziekten dat de plaats van eltrombopag bij trombocytopenie HCV-patiënten met een gevorderde chronische leverziekte erg beperkt is. Alleen een klein, beperkt aantal patiënten voor wie de mate van trombocytopenie de belangrijkste reden is dat antivirale behandeling op basis van peginterferon niet kan plaatsvinden, kan voordeel hebben van eltrombopag als daardoor wel een optimale antivirale behandeling mogelijk wordt gemaakt. Voor de subgroep met de slechtste prognose (gekenmerkt door een albuminewaarde < 35 g/l of een MELD score ≥ 10) achtte de SAG het mogelijke voordeel kleiner en de risico's groter, maar de uiteindelijke balans voor-, nadeel toch nog positief. Dit heeft de EMA in haar conclusie overgenomen. Ook de WAR meent dat het aannemelijk is dat eltrombopag voor een beperkte groep voor wie de mate van trombocytopenie de belangrijkste reden is dat antivirale behandeling op basis van peginterferon niet kan plaatsvinden voordelen heeft als laatste therapeutische optie, omdat een antivirale behandeling op basis van peginterferon anders niet mogelijk is.

Conclusie.

In twee fase III RCT's is bij patiënten met chronische HCV infectie met trombocytopenie, waarbij eltrombopag bleef toegevoegd aan antivirale behandeling, een statistisch significant groter percentage met een blijvende klaring van het hepatitis-C virus (SVR) gevonden ten opzichte van placebo. Het betreft echter een beperkt effect, mede omdat in deze populatie met gecompenseerde cirrose het percentage dat SVR bereikt laag blijft en de relatie met harde eindpunten bij patiënten met cirrose minder duidelijk is dan bij patiënten zonder cirrose.

De evidence voor de in de SmPC beschreven doelgroep en streefwaarden is beperkt, omdat de studie-opzet van de beide fase III RCT's niet aansluit bij de huidige Nederlandse behandelpraktijk van eltrombopag. Dit betreft naast de verschillen in populatie en nagestreefde trombocytenwaarden ook dat triple therapie met direct werkende antivirale middelen bij patiënten met genotype 1 niet onderzocht is. Echter, het is aannemelijk dat eltrombopag voor een beperkte groep voor wie de mate van trombocytopenie de belangrijkste reden is dat antivirale behandeling op basis van peginterferon niet kan plaatsvinden voordelen heeft als laatste therapeutische optie, omdat een antivirale behandeling op basis van peginterferon anders niet mogelijk is.

3b Ongunstige effecten

Tabel 6. Ongunstige effecten van eltrombopag uit studies met HCV infectie (SmPC)

	<i>eltrombopag</i>
meest frequent*	Zeer vaak ($> 10\%$): hoofdpijn, anemie, verminderde eetlust, insomnie, hoesten, misselijkheid, diarree, alopecia, pruritus, myalgie, pyrexie, vermoeidheid, influenza-achtige ziekte, asthenie, koude rillingen en perifeer oedeem. Vaak (1-10): o.a. urineweginfectie, bovenste luchtweginfectie, bronchitis, orale herpes, gastro-enteritis, maligne leverneoplasma, lymfopenie, hemolytische anemie, hyperglykemie, depressie, angst, verwarde toestand, agitatie, duizeligheid, dysgeusie, hepatische encefalopathie, geheugenvermindering, paresthesie, cataract, retinaexsudaten, droog oog, icterus van het oog, retinabloeding, vertigo, hartkloppingen, hemorrhoiden, overige maag-darmklachten, varices in de slokdarm, oesofaguspataderenbloeding, hyperbilirubinemie, geelzucht, vena-portatrombose, leverfalen, rash, erytheem, hyperhidrose, artralgie, spierspasmen, bloedbilirubine verhoogd, neutrofielentelling verlaagd, QT verlengd.
Ernstig/ risico's	Levertoxiciteit, leverdecompensatie cataract trombotische/trombo-embolische voorvallen, vena portae-trombose maagdarmbloedingen na staken van behandeling reticulinevorming in beenmerg hematologische maligniteiten

* uit de studies met HCV patiënten

Evidentie.

In de 2 fase III studies (ENABLE) bij trombocytopenie patiënten met een HCV-infectie zijn leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding, spontane bacteriële peritonitis) vaker gemeld in de eltrombopag-groep (11%) dan in de placebogroep (6%); voor ernstige bijwerkingen met leverdecompensatie is dit resp. 8% vs. 4%. Er is geen duidelijke relatie met de gebruikte dosering. In de eltrombopag-groep had 8% vs. 6% in de placebogroep een toename van 2 of meer punten op de Child Pugh score. Er waren 30 fatale gevallen van leverdecompensatie: 23 in de eltrombopag-groep (2,4%) en 7 in de placebogroep (1,4%). Daarnaast traden er 5 gevallen van letale maagdarmbloeding op, alleen in de eltrombopag-groep.

8% van de patiënten uit de eltrombopag-groep en 5% van de patiënten uit de placebogroep had last van progressie van al in de uitgangssituatie bestaande cataract of van incidentie cataract.

Verder kreeg in de eltrombopag-groep 4% en in de placebogroep 1% last van trombotische/trombo-embolische voorvallen (TEE's); dit betreft zowel veneuze als arteriële voorvallen. Het merendeel was niet ernstig. Vena portae-trombose was de meest voorkomende bijwerking (2% bij eltrombopag en < 1% bij placebo). Patiënten met lage albuminewaarden (≤ 35 g/l) of een MELD-score ≥ 10 hadden een tweemaal zo hoog risico op TEEs dan degenen met hogere albuminewaarden; personen van ≥ 60 jaar hadden een tweemaal zo hoog risico op TEEs vergeleken met jongere patiënten. Verder traden bij ouderen > 65 jaar minder oesofagus-maagdarm-varicesbloedingen op, maar meer andere bloedingen en cataract.

De meeste patiënten die eltrombopag in combinatie met peginterferon/ribavirine ontvangen, zullen last krijgen van indirecte hyperbilirubinemie. In totaal werd in de eltrombopag- en de placebogroepen bij resp. 76% en 50% een totale hoeveelheid bilirubine van $\geq 1,5$ x ULN gemeld.

Bij de subgroep met een gevorderde chronische leverziekte, gedefinieerd als een lage albuminewaarde (< 35 g/l) of een MELD-score ≥ 10 , was er tijdens behandeling met eltrombopag in combinatie met interferon behalve een hoger risico op TEE, ook een verhoogd risico op bijwerkingen, waaronder mogelijk fatale leverdecompensatie. De kans op leverdecompensatie was met een factor 3 maal verhoogd vergeleken met diegenen met een minder vergevorderde leverziekte. In de SmPC raadt men aan bij deze patiënten de behandeling alleen te beginnen na een zorgvuldige afweging door artsen met ervaring met HCV in een gevorderd stadium en de patiënt nauwlettend te controleren op symptomen van leverdecompensatie.

Ernstige bijwerkingen en risico's

In de 2 fase III studies traden 3% fatale bijwerkingen op in de eltrombopag arm en 2% in de placebo arm; het betrof meestal patiënten met een MELD score ≥ 10 . 11 doden werden door de onderzoeker toegeschreven aan een van de geneesmiddelen; al deze gevallen traden op in de eltrombopag-groep. Slechts 1 van deze gevallen werd toegeschreven aan alleen eltrombopag, nl plotselinge dood bij een patiënt met hepatitis B, cirrose, diabetes mellitus type 2 en portale hypertensie op dag 104 met studie medicatie.

In klinische studies bij patiënten met een HCV-infectie is na staken van het gebruik van peginterferon, ribavirine en eltrombopag een hogere incidentie van maagdarmbloedingen gemeld, waaronder ernstige en fatale gevallen. Verdere risico's die bij eltrombopag voorkomen zijn hepatotoxiciteit, een risico op cataract, trombo-embolische complicaties, en mogelijk hematologische maligniteiten. Er is een aanname dat TPO-receptoragonisten, als eltrombopag de progressie van bestaande maligne hemopoïetische afwijkingen, zoals myelodysplastische syndromen (MDS), zouden stimuleren. Eltrombopag kan het risico verhogen op ontwikkeling of toename van reticulinevezels in het beenmerg; de relevantie is nog niet vastgesteld. Ook is verlenging van QTc interval gemeld; de klinische relevantie hiervan is ook onbekend.

Conclusie. Het bijwerkingen- en risicoprofiel van eltrombopag bij patiënten met HCV infecties wordt gekenmerkt door leverdecompensatie, hepatotoxiciteit, een risico op cataract, trombo-embolische complicaties (met name vena portae-trombose), en mogelijk hematologische maligniteiten. Bij de subgroep met een gevorderde chronische leverziekte, gedefinieerd als een lage albuminewaarde (< 35 g/l) of een MELD-score ≥ 10 , was er tijdens behandeling een hoger risico op bijwerkingen, waaronder mogelijk fatale leverdecompensatie en trombo-embolische voorvallen vergeleken met diegenen met een minder vergevorderde leverziekte.

3c1 Ervaring

Tabel 7. Ervaring met eltrombopag bij trombocytopenie patiënten met chronische HCV infectie

	<i>eltrombopag</i>
<i>bepikt</i> : < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)	[2010] ^a
<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.

^a eltrombopag is al sinds 2010 op de markt bij patiënten met immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP)

Conclusie. De ervaring met eltrombopag bij trombocytopenie patiënten met chronische HCV infectie is beperkt.

3c2 Toepasbaarheid

Contra-indicaties:

Niet specifiek.

Specifieke groepen:

Kinderen: Niet gebruiken bij kinderen < 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over de veiligheid en werkzaamheid.

Ouderen: Volgens de SmPC zijn er weinig gegevens over het gebruik van eltrombopag bij HCV-patiënten ouder dan 75 jaar. In de subgroepanalyse van de gepoolde fase III studies is bij ouderen > 65 jaar het effect van eltrombopag numeriek iets geringer dan van placebo: in de eltrombopag-arm werd een SVR bereikt bij 19% (12 van de 64) vergeleken bij 23% (8 van de 35) in de placebo-arm.

Zwangerschap: Gebruik wordt niet aanbevolen voor gebruik bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Er zijn onvoldoende gegevens bij mensen. Bij dieren is reproductietoxiciteit gebleken.

Interacties: Eltrombopag ten minste **vier uur** voor of na andere geneesmiddelen of producten innemen zoals antacida, melkproducten (of andere calciumbevattende voedingsmiddelen), of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten (bijvoorbeeld ijzer, calcium, magnesium, aluminium, selenium en zink).

Eltrombopag is een remmer van CYP2C8 en CYP2C9 en van de transporteiwitten OATP1B1 en BCRP. Het verhoogt via deze mechanismen de plasmaconcentraties van rosuvastatine en mogelijk ook van pravastatine en simvastatine. Bij combinatie met HMG-CoA reductaseremmers wordt aangeraden de dosering statine te verlagen en nauwkeurig te controleren op bijwerkingen van de statine.

Voorzichtigheid is geboden bij gelijktijdige toediening van eltrombopag met andere OATP1B1- en/of BCRP-substraten, zoals methotrexaat en topotecan.

Eltrombopag is een substraat voor BCRP, CYP1A2, CYP2C8, UGT1A1 en UGT1A3. Geneesmiddelen die meerdere enzymen remmen, kunnen de plasmaspiegel van eltrombopag verhogen (zoals fluvoxamine) of verlagen (zoals rifampicine). Comedicatie met lopinavir/ritonavir kan de concentratie eltrombopag verlagen.

Waarschuwingen en voorzorgen:

Voorzichtigheid is geboden bij een verminderde leverfunctie vanwege het risico op vena portae-trombose. Men dient serum ALAT, ASAT en bilirubine te controleren bij alle patiënten vóór start van de behandeling en iedere 2 weken gedurende dosisaanpassingen, daarna maandelijks. Na het staken van de behandeling de patiënten controleren op klachten of symptomen van een maagdarmlaeding. Voorafgaand aan en tijdens de behandeling een volledig bloedbeeld met een differentiële witte bloedcel telling uitvoeren. Voorzichtigheid is geboden bij (extra) erfelijke of verworven risicofactoren voor trombo-embolische complicaties zoals factor V leiden, antitrombine III-deficiëntie, antifosfolipidensyndroom, ouderdom, langdurige immobiliteit, maligniteiten, behandeling met bepaalde geneesmiddelen, operatieve ingrepen/trauma, obesitas en roken. Routinematige oogcontrole wordt aangeraden.

Conclusie.

De toepasbaarheid bij ouderen > 65 jaar wordt niet ondersteund door klinische gegevens. Er zijn diverse interacties met andere geneesmiddelen mogelijk.

3c3 Gebruiksgemak

Tabel 8. Gebruiksgemak van eltrombopag

	<i>eltrombopag</i>
Toedieningswijze	oraal
Toedieningsfrequentie	1x/dag
controles	-Leverfunctietesten 1x/2weken en later 1x/maand; -vooraf, vóór en tijdens antivirale behandeling wekelijks een volledig bloedbeeld totdat een stabiel aantal bloedplaatjes ($50-75 \times 10^9/l$) is bereikt, daarna maandelijks volledig bloedbeeld bepalen; -routinematig oogcontrole

Volgens de SmPC 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. De dosering dient aangepast te worden aan de hand van de trombocytenaantallen die vóór en aan het begin tijdens de antivirale therapie wekelijks worden bepaald. De dosering dient te worden verhoogd totdat een stabiel aantal bloedplaatjes ($50-75 \times 10^9/l$) is bereikt. Daarna maandelijks volledig bloedbeeld bepalen.

Conclusie. Eltrombopag tabletten worden eenmaal per dag ingenomen tenminste vier uur vóór of na andere geneesmiddelen of producten zoals maagzuurremmers, melkproducten, of minerale voedingssupplementen die polyvalente kationen bevatten.

3d Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, heeft eltrombopag een therapeutische meerwaarde ten opzichte van placebo.

4. Claim van de fabrikant en oordeel van de WAR

4a Claim van de fabrikant

“Behandeling van trombocytopenie bij HCV patiënten maakt succesvolle antivirale peginterferon-alfa plus ribavirine therapie mogelijk. Tevens leidt ondersteunende eltrombopag behandeling tijdens antivirale therapie in blijvend betere klaring van het hepatitis-C virus. Voor de behandeling van trombocytopenie bij HCV patiënten is momenteel geen ander geneesmiddel opgenomen in het Geneesmiddelvergoedingssysteem (GVS). GlaxoSmithKline (GSK) verzoekt dan ook om eltrombopag voor deze indicatie op te nemen in het GVS en wel door uitbreiding van bijlage 2 bij bijlage 1B van de regeling zorgverzekering”

4b Oordeel WAR over de claim van de fabrikant

In twee fase III RCT's is bij patiënten met chronische HCV infectie met trombocytopenie, waarbij eltrombopag bleef toegevoegd aan antivirale behandeling, een statistisch significant groter percentage met een blijvende klaring van het hepatitis-C virus (SVR) gevonden ten opzichte van placebo. Echter, deze twee fase III studies sluiten op diverse punten niet aan bij de klinische praktijk en bij de geregistreerde indicatie: zie discussie onder gewenste effecten. Ten eerste is het voor de vergelijkende arm niet gebruikelijk om bij patiënten met trombocytopenie vóór de start van de antivirale behandeling het aantal bloedplaatjes te verhogen tot een niveau als in de fase III studies is gedaan. Een tweede punt is dat de in de fase III studies ingezette antivirale behandeling voor de meeste patiënten (62% was genotype 1) niet de meest optimale gebruikelijke behandeling betrof omdat een directe virusremmer als telaprevir of boceprevir niet in de behandeling was opgenomen. De verschillen gevonden in de studies betreft een beperkt effect, mede omdat de SVR bij deze populatie met gecompenseerde cirrose laag blijft. De toegenomen kans op (mogelijk fatale) leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding) en trombotische/trombo-embolische complicaties beperkt de toepassing met name bij patiënten met meer gevorderde chronische leverziekte. Ook dient men rekening te houden met hepatotoxiciteit, cataract en mogelijk hematologische maligniteiten.

De verwachting is echter dat de huidige standaardbehandelingen (allen op basis van interferon) met de komst van nieuwe proteaseremmers sofosbuvir, simeprevir en faldaprevir en de nieuwe NS5a-remmer daclatasvir al op de korte termijn zal veranderen. O.a. maken deze middelen interferonvrije behandeling mogelijk, waarmee in de meeste gevallen het probleem van de behandeling met peginterferon bij ernstige trombocytopenie mogelijk geen issue meer zal zijn. Echter, voor de huidige standaard behandeling is het aannemelijk dat eltrombopag voor een beperkte groep voor wie de mate van trombocytopenie de belangrijkste reden is dat antivirale behandeling op basis van peginterferon niet kan plaatsvinden voordelen heeft als laatste therapeutische optie, omdat een antivirale behandeling op basis van peginterferon anders niet mogelijk is.

5. Literatuur

Zie eindnoten

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2014.

De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 4D van het Farmacotherapeutisch Kompas.

Bijlage

Wijzigingen voor Farmacotherapeutisch Kompas

Huidig FK-advies eltrombopag:

Eltrombopag (oraal 1×/dag) en romiplostim (s.c. 1×/week) kunnen worden toegepast als derdelijnstherapie bij patiënten met Immuun (Idiopathische) Trombocytopenische Purpura die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobuline). Eltrombopag en romiplostim kunnen worden overwogen als tweedelijnsbehandeling 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 van cataract en hepatotoxiciteit aanwezig. Bij romiplostim is er een risico van immunogeniciteit.

Voorstel om toe te voegen aan dit advies voor de nieuwe indicatie:

Bij patiënten met chronische HCV infectie met trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste belemmerende factor is voor het starten of voortzetten van een optimale behandeling op basis van interferon, kan eltrombopag worden toegepast als een laatste therapeutische optie bij patiënten die op een antivirale behandeling met interferon zijn aangewezen. Het betreft echter een beperkt effect met een lage bewijsgraad. De toegenomen kans op (mogelijk fatale) leverdecompensatie (ascites, leverencefalopathie, varicesbloeding) en trombotische/trombo-embolische complicaties beperkt de toepassing met name bij patiënten met meer gevorderde chronische leverziekte.

- ¹ LCI richtlijn Hepatitis C, 2011. www.rivm.nl. Laatste update mei 2013, geraadpleegd op 21 januari 2014.
- ² Afdhal N, McHutchison J, Brown R, et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008;48:1000-1007.
- ³ Danish FA, Koul SS, Subhani FR, et al. Considerations in the management of hepatitis C virus-related thrombocytopenia with eltrombopag. *Saudi J Gastroenterol.* 2010;16:51-6.
- ⁴ Sekhon SS, Roy V. Thrombocytopenia in adults: a practical approach to evaluation and management. *South Med J* 2006; 99: 491-8.
- ⁵ Roomer R, Hansen BE, Janssen HLA et al. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010;53: 455-9.
- ⁶ Posthouwer D, Makris M, Yee, TT et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood* 2007; 109: 3667-71.
- ⁷ Draft guideline Clinical evaluation of medicinal products for the treatment of chronic hepatitis C. 20 January 2011. EMEA/CHMP/51240/2011. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- ⁸ CHMP/EMA. Guideline on the clinical evaluation of direct acting antiviral agents intended for treatment of chronic hepatitis C. EMEA/CHMP/EWP/30039/2008. Londen: CHMP/EMA, 2008.
- ⁹ Veldt BJ, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147: 677-84.
- ¹⁰ Concept paper. Need for revision of the guideline on the clinical development of medicinal products for the treatment of hepatitis C. 22 April 2010. EMA/CHMP/EWP/825749/2009. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- ¹¹ Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014;146:442-52. En: Clinical Study Report: Randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin) ENABLE 1 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C Related Liver Disease). March 2012. Ref 28 definitief dossier
- ¹² Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014;146:442-52. En: Clinical Study Report: Randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2b plus ribavirin) ENABLE 2 (Eltrombopag to INitiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C Related Liver Disease). April 2012. Ref 29 definitief dossier.
- ¹³ McHutchison JG, Dusheiko G, Shiffman ML, et al.; TPL102357 Study Group. Eltrombopag for thrombocytopenia in patients with cirrhosis associated with hepatitis C. *N Engl J Med.* 2007;357:2227-36.
- ¹⁴ Kawaguchi T, Komori A, Seike M, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in Japanese patients with chronic liver disease and thrombocytopenia: a randomized, open-label, phase II study. *J Gastroenterol.* 2012;47:1342-51.
- ¹⁵ EMA. Assessment Report (EPAR) Extension Revolade. 15/10/2013. CHMP group of an extension of Marketing Authorisation and variations assessment report. 25 July 2013. EMA/491212/2013. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP).
- ¹⁶ SPC Revolade 15/10/2013. Revolade -EMA/H/C/001110 -X/12G
- ¹⁷ Bruijine J de, Buster EHCJ, Gelderblom HC et al, for the Netherlands Association of Gastroenterologists and Hepatologists. Treatment of chronic hepatitis C virus infection Dutch national guidelines. *Neth J Med* 2008; 66: 311-22. De Nederlandse versie Geraadpleegd 7 februari 2013 via http://www.kwaliteitskoepel.nl/kwaliteitsbibliotheek/richtlijnen/behandeling_van_chronische_hepatitis_c.html
- ¹⁸ Richtlijn hepatitis C monoïnfectie, 2012=Update van de Nederlandse uit 2008. Nederlandse Vereniging voor Maag-darm-leverartsen. Geraadpleegd 7 februari 2013 via <http://www.kwaliteitskoepel.nl/kwaliteitsbibliotheek/richtlijnen/hepatitis-c-monoïnfectie.html>.
- ¹⁹ LCI richtlijn Hepatitis C, 2011. www.rivm.nl. Laatste update mei 2013, geraadpleegd op 21 januari 2014.
- ²⁰ European Association for the study of the liver. EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatitis C virus infection. *J Hepatol* 2011;155: 245-64.
- ²¹ American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD) & Infectious Diseases Society of America (IDSA). Recommendations for Testing, Managing, and Treating Hepatitis C. 2014. via <http://www.hcvguidelines.org/>.
- ²² Ghany MG, et al. AASLD practice guidelines Diagnosis, Management, and Treatment of Hepatitis C: An Update. *HEPATOLOGY* 2009; 49: 1335-1374.
- ²³ Ghany MG, et al. An update on treatment of genotype 1 chronic hepatitis C virus infection: 2011 practice guideline by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2013; 54: 1433-44.
- ²⁴ Nederlandse Vereniging van HIV-behandelaren. Richtlijn HIV. 2013. via <http://www.nvhb.nl/richtlijn/hiv/index.php/Hoofdpagina>.
- ²⁵ SPC Pegasys (peginterferon alfa-2a) 16/11/2009. Last updated 10/10/2013
- ²⁶ SPC Pegintron (peginterferon alfa-2b) 17/09/2009. Last updated 20/01/2014
- ²⁷ Afdhal NH, Dusheiko GM, Giannini EG, et al. Eltrombopag increases platelet numbers in thrombocytopenic patients with HCV infection and cirrhosis, allowing for effective antiviral therapy. *Gastroenterology.* 2014;146:442-52.
- ²⁸ Lawson A. Eltrombopag in thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2008; 6;358:1072.
- ²⁹ Pearlman BL, Traub N. Sustained virologic response to antiviral therapy for chronic hepatitis C virus infection: a cure and so much more. *Clin Infect Dis* 2011;52:889-900.
- ³⁰ Veldt BJ, Heathcote EJ, Wedemeyer H, et al. Sustained virologic response and clinical outcomes in patients with chronic hepatitis C and advanced fibrosis. *Ann Intern Med* 2007;147:677-84.
- ³¹ Maruoka D, Imazeki F, Arai M, et al. Long-Term Cohort Study of Chronic Hepatitis C according to Interferon Efficacy. *J Gastroenterol Hepatol* 2011;
- ³² Leber A, Feld JJ. Editorial. Does eltrombopag really ENABLE SVR? *Gastroenterology.* 2014;146:339-42

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

1. Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als de nadere voorwaarden van eltrombopag (Revolade®) wordt uitgebreid op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten zijn hierbij de geregistreerde indicatie, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling en marktpenetratie.

Eltrombopag (Revolade®) is geregistreerd voor 'volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis-C virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste belemmerende factor is voor het starten of voortzetten van een optimale behandeling op basis van interferon'.

Er zijn geen geregistreerde behandelingen voor patiënten met deze aandoening. De Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) heeft vastgesteld dat eltrombopag bij de behandeling van volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis-C virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste belemmerende factor is voor het starten of voortzetten van een optimale behandeling op basis van interferon een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

De potentiële patiëntenpopulatie bestaat uit volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) en trombocytopenie, die voor een behandeling met interferon in aanmerking komen. De huidige standaardbehandeling (ook voor kinderen) bestaat uit wekelijkse subcutane injecties van peginterferon alfa plus tweemaal daags oraal ribavirine voor een periode van 24 of 48 weken. Een behandeling met peginterferon remt de aanmaak van bloedplaatjes in het beenmerg is de kans op ernstige trombocytopenie verhoogd. Over het algemeen duurt de behandeling met peginterferon voor HCV-genotype 1 of 4 duurt 48 weken en 24 weken voor genotypes 2 en 3.

In Nederland worden jaarlijks 625 patiënten gediagnosticeerd met hepatitis C, waarvan 96,5% van de patiënten chronische hepatitis C dus circa 600 patiënten.¹ Trombocytopenie komt in totaal bij 3,7% van de chronische hepatitis C patiënten voor.² Dat zal betekenen dat er 22 patiënten met chronische hepatitis C met trombocytopenie zouden zijn.

Er bestaat echter veel onzekerheid over het exacte aantal hepatitis C patiënten met trombocytopenie. Trombocytopenie komt vaker voor bij HCV patiënten met levercirrose (35,3%) dan bij HCV patiënten zonder levercirrose (2,4%).² Het percentage HIV negatieve HCV patiënten met levercirrose wordt geschat op 12% tot 20%.^{2,3} Verder gaat chronische hepatitis C veelal gepaard met andere infecties (co-infecties) en ongeveer 25% van de chronische hepatitis C patiënten zijn gecombineerd met HIV.³ Het percentage patiënten met levercirrose ligt hoger bij HIV positieve HCV patiënten, namelijk op 35,1%.³ Hierdoor is ook het risico op trombocytopenie bij HIV positieve HCV patiënten hoger. Eltrombopag is echter nog niet geïndiceerd voor behandeling van trombocytopenie bij HIV positieve patiënten.⁴ Volgens de aanvrager kan het gebruik van eltrombopag bij HIV gecombineerde trombocytopenische patiënten niet worden uitgesloten. Daarom worden deze patiënten ook meegenomen in de kostenconsequentieraming. Verder blijkt volgens de aanvrager uit de dagelijkse praktijk dat medisch specialisten geneigd zijn om trombocytopenische HCV patiënten door te behandelen met antivirale middelen (PR).²

Daarbij wordt onderscheid gemaakt in verschillende genotypes, vanwege verschil in effectiviteit van de behandeling, waardoor ook de behandelduur verschilt tussen de verschillende genotypes. In Nederland heeft 48% van de patiënten HCV genotype 2/3 en 52% van de patiënten HCV genotype 1/4.² Uit de klinische studies bleek dat de effectiviteit van de behandeling bij patiënten met HCV genotype 1/4 kleiner is.^{5,6} De behandelduur met peginterferon is daardoor verschillend.

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met chronische hepatitis C (HCV) infectie met trombocytopenie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met eltrombopag

	Scenario 1 - Base case	Scenario 2 – Hoge schatting levercirrose	Scenario 3 – Risico trombocytopenie onafhankelijk van cirrose	Scenario 4 – zonder co-infectie met HIV	Scenario 5 – worst case scenario
Incidentie HCV	600 ¹	600 ¹	600 ¹	600 ¹	600 ¹
HCV patiënten – HIV positief	-	-	-	25% ³	-
Incidentie HCV – HIV negatief	-	-	-	450	-
HCV genotype 1/4 HIV negatief	52% ²	52% ²	52% ²	52% ²	52% ²
HCV genotype 2/3 HIV negatief	48% ²	48% ²	48% ²	48% ²	48% ²

2014002928 definitief eltrombopag (Revolade®)

HCV patiënten met levercirrose	12% ³	35% ³	12% ³	12% ³	35% ³
Risico trombocytopenie non-cirrotische patiënten	2,4% ²	2,4% ²	3,7% ²	2,4% ²	3,7% ²
Risico trombocytopenie cirrotische patiënten	35,3% ²	35,3% ²	3,7% ²	35,3% ²	35,3% ²
Non-cirrotische patiënten HCV 1/4	$600 \cdot 52\% \cdot (1-12\%) \cdot 2,4\% = 6,6$	$600 \cdot 52\% \cdot (1-35\%) \cdot 2,4\% = 4,9$	$600 \cdot 52\% \cdot (1-12\%) \cdot 3,7\% = 10,2$	$450 \cdot 52\% \cdot (1-12\%) \cdot 2,4\% = 5,0$	$600 \cdot 52\% \cdot (1-35\%) \cdot 3,7\% = 7,5$
Non-cirrotische patiënten HCV 2/3	$600 \cdot 48\% \cdot (1-12\%) \cdot 2,4\% = 6,1$	$600 \cdot 48\% \cdot (1-35\%) \cdot 2,4\% = 4,5$	$600 \cdot 48\% \cdot (1-12\%) \cdot 3,7\% = 9,4$	$450 \cdot 48\% \cdot (1-12\%) \cdot 2,4\% = 4,6$	$600 \cdot 48\% \cdot (1-35\%) \cdot 3,7\% = 6,9$
Cirrotische patiënten HCV 1/4	$600 \cdot 52\% \cdot 12\% \cdot 35,3\% = 12,7$	$600 \cdot 52\% \cdot 35\% \cdot 35,3\% = 38,5$	$600 \cdot 52\% \cdot 12\% \cdot 3,7\% = 1,3$	$450 \cdot 52\% \cdot 12\% \cdot 35,3\% = 9,5$	$600 \cdot 52\% \cdot 35\% \cdot 35,3\% = 38,5$
Cirrotische patiënten HCV 2/3	$600 \cdot 48\% \cdot 12\% \cdot 35,3\% = 11,7$	$600 \cdot 48\% \cdot 35\% \cdot 35,3\% = 35,6$	$600 \cdot 48\% \cdot 12\% \cdot 3,7\% = 1,2$	$450 \cdot 48\% \cdot 12\% \cdot 35,3\% = 8,8$	$600 \cdot 48\% \cdot 35\% \cdot 35,3\% = 35,6$
Potentiële patiëntenpopulatie	37,1	83,5	22,2	27,8	88,56

Vanwege de verschillende onzekerheden over het exacte aantal hepatitis C patiënten met trombocytopenie zijn er een vijftal verschillende scenario's doorgerekend. Scenario 1 is de zogenaamde base case scenario. In deze base case scenario wordt er geen onderscheid gemaakt tussen co-infectie met HIV of niet, een lage schatting van aantal HCV patiënten met levercirrose en een verhoogd risico op trombocytopenie bij patiënten met levercirrose. Het tweede scenario verschilt met scenario 1 in het percentage HCV patiënten met levercirrose en in dit scenario is een hoge schatting gebruikt. In scenario 3 wordt er geen onderscheid gemaakt op de kans op trombocytopenie tussen patiënten met en zonder levercirrose. In scenario 4 is er onderscheid gemaakt tussen patiënten met en zonder co-infectie met HIV en zijn alleen patiënten zonder co-infectie met HIV meegenomen in de berekening. Dit is gedaan omdat eltrombopag nog niet is geïndiceerd voor behandeling van trombocytopenie bij HIV positieve HPC patiënten. Voor scenario 5 is er gebruik gemaakt van een zogenaamde worstcase scenario waarin is gekeken naar het hoogst mogelijke potentiële patiëntenpopulatie. Het aantal patiënten met trombocytopenie tussen de scenario's varieert tussen de 22 (scenario 3) en 89 (scenario 5) patiënten.

Off-label gebruik

Volgens de aanvrager is het niet aannemelijk dat eltrombopag off-label voorgeschreven gaat worden vanwege de huidige bijlage 2 restricties. Op dit moment is eltrombopag niet geregistreerd voor de behandeling van trombocytopenie bij hepatitis C met een HIV co-infectie. Als eltrombopag wel in deze populatie wordt gebruikt dan zal het aantal patiënten die in aanmerking komen voor behandeling toenemen. Dit vanwege het verhoogde risico op levercirrose bij HIV-positieve hepatitis C patiënten en daardoor ook het verhoogde risico op trombocytopenie.

Substitutie en Marktpenetratie

Voor de behandeling van trombocytopenie bij hepatitis C patiënten is op dit moment geen ander geneesmiddel geregistreerd. Patiënten met zeer ernstige trombocytopenie worden in de dagelijkse praktijk behandeld met een trombocytentransfusie.² De kosten van een trombocytentransfusie bedragen volgens de aanvrager €457 per transfusie. Echter deze kosten zijn niet te controleren, omdat deze kosten niet zijn terug te vinden in de bijgeleverde referentie. De meeste trombocytopenische hepatitis C patiënten zijn uiteindelijk aangewezen op een levertransplantatie. De kosten van een levertransplantatie bedragen €17.047,15 tot €42,805 per transplantatie.⁷ In deze kostenconsequentieraming wordt niet aangenomen dat door de behandeling met eltrombopag het aantal transfusies of transplantaties wordt verlaagd.

De aanvrager verwacht dat over 3 jaar 85% van de trombocytopenische hepatitis C patiënten behandeld zullen worden met eltrombopag. In de berekeningen wordt aangenomen dat alle trombocytopenische patiënten (100%) zullen worden behandeld met eltrombopag. De aanvrager gaat hierbij uit dat er sprake is van trombocytopenie als er sprake is van plaatjes aantal lager dan $<80 \times 10^9/L$. Het gaat hierbij dus om de maximale budgetimpact. Daarnaast geeft de aanvrager aan dat er vanwege nieuwe behandelingen voor hepatitis C na verloop van tijd een situatie zal ontstaan waarbij er een lagere aanwas van nieuwe patiënten zal ontstaan dan de huidige potentiële patiëntenpopulatie.

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De aanvrager gaat uit van een marktpenetratie van 100% in de berekeningen.
- Behandeling met eltrombopag zal niet leiden tot een vermindering van het aantal trombocytentransfusies of levertransplantaties.
- De therapietrouw is bij de patiënten 100%.
- Bij de berekeningen is uitgegaan van de incidentie van chronische hepatitis C.

Kosten, dosering en duur van gebruik

De apotheekinkoopprijs (AIP) is voor eltrombopag vastgesteld op €1,46 per mg.

Patiënten worden gedurende ongeveer drie weken (gemiddeld 24 dagen) behandeld met eltrombopag. Daarna wordt eltrombopag als ondersteunende therapie toegevoegd aan de antivirale therapie gedurende 24 weken of 168 dagen (hepatitis genotype 2/3) of 48 weken of 336 dagen (hepatitis genotype 1/4). De dosering is gemiddeld 32 mg per dag. Deze gegevens zijn gebaseerd op de klinische fase III studies.^{5, 6}

Uit die studies blijkt ook dat het toevoegen van eltrombopag aan de huidige standaard antivirale behandeling leidt tot een verhoogde klaring (SVR) van het hepatitis C virus in vergelijking met placebo. Van de patiënten die werden behandeld met antivirale therapie plus eltrombopag werd het intermediaire klinische 'early virological response' (EVR) eindpunt gedurende de pivotal studies gehaald door respectievelijk 83% en 84% van de HCV genotype 2/3 patiënten en door 53% en 58% van de HCV genotype 1/4 patiënten.^{5, 6} Het niet behalen van EVR is een reden om de antivirale therapie te staken. De kosten per patiënt per jaar hangt dus af van het HCV genotype vanwege verschillen in behandelduur. De kosten voor genotype 2/3 zijn: $24 + 168 * (\text{€}1,46 * 32 \text{ mg}) = \text{€}8970,24$ per patiënt per jaar. De kosten per patiënt per jaar voor genotype 1/4 zijn: $24 + 336 * (\text{€}1,46 * 32 \text{ mg}) = \text{€}16819,20$

Tabel 2: Kosten per HCV-patiënt voor toepassing van eltrombopag bij trombocytopenie

	<i>Eltrombopag – HCV genotype 2/3</i>	<i>Eltrombopag – HCV genotype 1/4</i>
Aantal mg/dag	32	32
Inkoopkosten per 1 mg (A.I.P.)	€1,46	€1,46
Initiatiefase aantal dagen	24	24
Behandelduur eltrombopag als ondersteunende therapie bij antivirale therapie	168	336
Totale behandelduur eltrombopag	24 + 168 = 192	24 + 168 = 360
Totale kosten per jaar	€ 8.970,24	€ 16.189,20

3. Kostenconsequentieraming

In Tabel 3 staat een overzicht van de geraamde kosten ten laste van het farmaciebudget, wanneer eltrombopag aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie 'volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis-C virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste belemmerende factor is voor het starten of voortzetten van een optimale behandeling op basis van interferon'.

In de tabel zijn alleen kosten ten laste van het farmaciebudget meegenomen, mogelijke kosten of besparingen ten laste van het gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van eltrombopag aan het behandelarsenaal voor volwassen patiënten met een chronische hepatitis C infectie ter behandeling van trombocytopenie

Jaar	Markt-penetratie	Aantal patiënten	Totale kosten/jaar eltrombopag genotype 2/3 ^a	Totale kosten /jaar eltrombopag genotype 1/4 ^a
2014	100	22	48% * 22 * €8.970,24 = €94.725,73	52% * 22 * €16.189,20 = €185.204,45
	100	89	48% * 89 * €8.970,24 = €383.208,65	52% * 89 * €16.189,20 = €749.236,18
2015	100	22	48% * 22 * €8.970,24 = €94.725,73	52% * 22 * €16.189,20 = €185.204,45
	100	89	48% * 89 * €8.970,24 = €383.208,65	52% * 89 * €16.189,20 = €749.236,18
2016	100	22	48% * 22 * €8.970,24 = €94.725,73	52% * 22 * €16.189,20 = €185.204,45
	100	89	48% * 89 * €8.970,24 = €383.208,65	52% * 89 * €16.189,20 = €749.236,18
Lage schatting aantal patiënten			€94.725,73 + €185.204,45 = €279.929,88	
Totale kosten (genotypes tezamen)			Hoge schatting aantal patiënten €383.208,65 + €749.236,18 = €1.132.444,83	

^a 48% van de patiënten heeft genotype 2/3; ^b 52% patiënten heeft genotype 1/4

4. Conclusies

Rekening houdend met de incidentie van chronische hepatitis C in plaats van de prevalentie, een marktpenetratie van 100% en een therapietrouw van 100%, zal uitbreiding van de nadere voorwaarden van eltrombopag (Revolade®) bij volwassenen patiënten met een chronische hepatitis C infectie ter behandeling van trombocytopenie gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van €280 duizend tot maximaal €1,13 miljoen.

Deze tekst is door de Commissie Geneesmiddelen vastgesteld in haar vergadering van 26 mei 2014

5. Referenties

¹ Op de Coul E, Bosman A, van de Laar M. Surveillance van hepatitis C in Nederland, 1992-2001. Aangiftesysteem voor HCV moet beter. *Infectieziektenbulletin* 2003; 14(9):323-28.

² Roomer R, Hansen BE, Janssen HL, de Knecht RJ. Thrombocytopenia and the risk of bleeding during treatment with peginterferon alfa and ribavirin for chronic hepatitis C. *J Hepatol* 2010; 53(3):455-9.

³ Posthouwer D, Makris M, Yee TT, Fischer K, van Veen JJ, Griffioen A, et al. Progression to end-stage liver disease in patients with inherited bleeding disorders and hepatitis C: an international, multicenter cohort study. *Blood* 2007; 109(9):3667-71.

⁴ SmPC eltrombopag (Revolade®)

⁵ Clinical Study Report. Study Title: Randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin) ENABLE 1 (Eltrombopag to Initiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C Related Liver Disease). Date of report: March 2012.

⁶ Clinical Study Report. Study Title: Randomised, placebo-controlled, multicentre study to assess the efficacy and safety of eltrombopag in thrombocytopenic subjects with hepatitis C virus (HCV) infection who are otherwise eligible to initiate antiviral therapy (peginterferon alfa-2a plus ribavirin) ENABLE 2 (Eltrombopag to Initiate and Maintain Interferon Antiviral Treatment to Benefit Subjects with Hepatitis C Related Liver Disease). Date of report: April 2012.

⁷ Nederlandse Zorgautoriteit (NZA). DBC tarieven voor levertransplantaties. Bekeken op 16 januari 2014 <http://dbc-zorgproducten-tarieven.nza.nl/nzaZpTarief/ZoekfunctieDot.aspx>

Passages uit de notulen van de WAR-CG vergaderingen

Product: Revolade®

Besproken op: 24 maart 2014 en 26 mei 2014

Eerste bespreking

24 maart 2014

eltrombopag (Revolade®), 1B

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Eltrombopag is nu ook geregistreerd voor trombocytopenie bij hepatitis C patiënten. Het gaat om een uitbreiding van de nadere voorwaarden op 1B.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. De effectiviteit van eltrombopag is in twee fase III klinische onderzoeken bepaald. Het betrof alleen placebo-gecontroleerde onderzoeken zonder een actieve arm, die alleen in de EPAR zijn gepubliceerd.

Discussie

De commissie is het eens met de vragen die aan de fabrikant worden voorgelegd omdat deze gegevens niet in het dossier terug te vinden zijn:

- Kunt u aangeven hoeveel patiënten met comorbiditeit zijn ingesloten? Hoeveel % met HIV-co-infectie? Wat zijn de uitkomsten voor deze subgroepen?
- Hoeveel patiënten met een absoluut neutrofielen aantal (ACN) < 1500 mm³ en hoeveel patiënten met een Hb voor mannen < 13 g/dl of < 12 g/dl voor vrouwen zijn ingesloten? Wat zijn de uitkomsten voor deze subgroepen?

Het tweede kritiekpunt op de fase II studie vindt een commissielid te gedetailleerd. In het rapport staat dat al bij een aantal bloedplaatjes van 50-80x10⁹ /l de dosis peginteron

(peginterferon alfa 2b) werd gehalveerd; dit sluit niet aan bij de SmPC van peginteron, waarin dosishalvering pas nodig is bij een aantal bloedplaatjes van 25-50x10⁹ /l. In de praktijk wordt niet op deze wijze gewerkt, maar gaat het om de dynamiek en niet om de afkappunten.

Een commissielid geeft aan dat het middel effect heeft op de intermediaire uitkomstmaat met daarbij de kanttekening dat dit effect met name bij de categorie minder ernstige patiënten is. Bij ernstigere patiënten met hepatitis C is de respons geringer.

Verder merkt het commissielid op dat de type 1 hepatitis C patiënten in de studies niet conform de richtlijnen zijn behandeld. Volgens de richtlijn wordt een triple therapie gegeven.

Een heel groot deel van de patiënten die geïnccludeerd zijn in de studie hadden bloedplaatjes ver boven de 50x10⁹ /l. Dit is niet de categorie waarvoor dit middel geïndiceerd is.

Ook de bijwerkingen van trombo-embolische aard komen met name meer bij de categorie ernstige patiënten voor. Een commissielid is van mening dat hier ook een kanttekening bij geplaatst moet worden.

Overall is het commissielid het eens met alle kanttekeningen die gemaakt zijn, maar dit komt onvoldoende tot uitdrukking in het eindadvies. Welke patiëntencategorie komt in aanmerking voor een behandeling met eltrombopag en op basis van welke afwegingen wordt deze beslissing genomen? Deze vraag zal bij de consultatieronde aan de beroepsgroepen worden gesteld.

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HVC) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, eltrombopag een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Kostenconsequentieraming Inleiding

De uitbreiding van de nadere voorwaarden zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Bij de berekening is er uitgegaan van de incidentie van chronische hepatitis C in plaats van de prevalentie en is er aangenomen dat zowel de marktpenetratie als de therapietrouw 100% bedraagt. De geschatte meerkosten van de uitbreiding van de nadere voorwaarden zijn 3 jaar na de uitbreiding tussen € 280 duizend en € 1,05 miljoen. Kostenconsequentieraming

Discussie

Er volgt een uitgebreide discussie of bij het schatten van de kosten uitgegaan moet worden van incidentie van chronische hepatitis C of van de prevalentie. Besloten wordt om uit te

gaan van de incidentie omdat patiënten eenmalig behandeld worden. Wanneer zij opnieuw chronische hepatitis C krijgen, wordt dit als een nieuwe episode gezien. Er wordt nu uitgegaan van 600 personen per jaar die chronische hepatitis C hebben. Voor het berekenen van het aantal patiënten, dat in aanmerking komen voor behandeling zijn vier verschillende scenario's doorgerekend. Bij deze scenario's wordt de worst-case scenario gemist. Het voorstel is om dit als vijfde scenario uit te werken.

Besluit

De commissie oordeelt dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden van eltrombopag gepaard gaat met meerkosten tussen € 280 duizend en € 1,05 miljoen. Het rapport komt terug op de agenda van de commissie.

Tweede bespreking

26 mei 2014

eltrombopag (Revolade®), 1B

FT-rapport

Inleiding

Het betreft de tweede bespreking. De aangepaste rapporten met aanvullende vragen zijn aan de fabrikant en de relevante veldpartijen voorgelegd. Op de patiëntenvereniging na, die niet heeft gereageerd, zijn de geconsulteerde partijen het eens met de concept conclusie van de WAR dat bij de behandeling van trombocytopenie bij patiënten met chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV), waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, eltrombopag een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

FT-rapport

Discussie

De antwoorden van de geconsulteerde partijen op de gestelde vragen en verdere opmerkingen zijn verwerkt in het FT-rapport. De WAR kan zich vinden in de wijzigingen in het rapport en de brieven aan de fabrikant en de veldpartijen. Een commissielid geeft aan dat duidelijker in het rapport naar voren moet komen dat patiënten met HIV en levercirrose niet zijn geïncludeerd in de studie.

FT-rapport

Besluit

De WAR oordeelt dat bij de behandeling van trombocytopenie bij patiënten met chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV), waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, eltrombopag een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

KCR

Inleiding

Geen van de geconsulteerde partijen had commentaar op de kostenconsequentieraming.

KCR

Discussie

In de vorige vergadering is besloten dat bij de berekening wordt uitgegaan van de incidentie. De zin 'Hierbij bestaat onzekerheid over of voor deze KCR moet worden uitgegaan van de incidentie van chronische hepatitis C of van de prevalentie.' kan daarom uit het rapport worden weggelaten. De WAR heeft verder geen opmerkingen of aanvullingen op de kostenconsequentieraming.

KCR

Besluit

De WAR oordeelt dat uitbreiding van de nadere voorwaarden zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. De geschatte meerkosten van de uitbreiding van de nadere voorwaarden zijn 3 jaar na de uitbreiding tussen de € 0,28 miljoen tot maximaal € 1,3 miljoen.

eltrombopag (Revolade®), 1B

Inleiding

Het betreft de eerste bespreking. Eltrombopag is nu ook geregistreerd voor trombocytopenie bij hepatitis C patiënten. Het gaat om een uitbreiding van de nadere voorwaarden op 1B.

Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met placebo. De effectiviteit van eltrombopag is in twee fase III klinische onderzoeken bepaald. Het betrof alleen placebo-gecontroleerde onderzoeken zonder een actieve arm, die alleen in de EPAR zijn gepubliceerd.

Discussie

De commissie is het eens met de vragen die aan de fabrikant worden voorgelegd omdat deze gegevens niet in het dossier terug te vinden zijn:

- Kunt u aangeven hoeveel patiënten met comorbiditeit zijn ingesloten? Hoeveel % met HIV-co-infectie? Wat zijn de uitkomsten voor deze subgroepen?
- Hoeveel patiënten met een absoluut neutrofielen aantal (ACN) < 1500 mm³ en hoeveel patiënten met een Hb voor mannen < 13 g/dl of < 12 g/dl voor vrouwen zijn ingesloten? Wat zijn

de uitkomsten voor deze subgroepen?

Het tweede kritiekpunt op de fase II studie vindt een commissielid te gedetailleerd. In het rapport staat dat al bij een aantal bloedplaatjes van $50-80 \times 10^9 / l$ de dosis pegintron

(peginterferon alfa 2b) werd gehalveerd; dit sluit niet aan bij de SmPC van pegintron, waarin dosishalvering pas nodig is bij een aantal bloedplaatjes van $25-50 \times 10^9 / l$. In de praktijk wordt niet op deze wijze gewerkt, maar gaat het om de dynamiek en niet om de afkappunten.

Een commissielid geeft aan dat het middel effect heeft op de intermediaire uitkomstmaat met daarbij de kanttekening dat dit effect met name bij de categorie minder ernstige patiënten is. Bij ernstigere patiënten met hepatitis C is de respons geringer.

Verder merkt het commissielid op dat de type 1 hepatitis C patiënten in de studies niet conform de richtlijnen zijn behandeld. Volgens de richtlijn wordt een triple therapie gegeven.

Een heel groot deel van de patiënten die geïncludeerd zijn in de studie hadden bloedplaatjes ver boven de $50 \times 10^9 / l$. Dit is niet de categorie waarvoor dit middel geïndiceerd is.

Ook de bijwerkingen van trombo-embolische aard komen met name meer bij de categorie ernstige patiënten voor. Een commissielid is van mening dat hier ook een kanttekening bij geplaatst moet worden.

Overall is het commissielid het eens met alle kanttekeningen die gemaakt zijn, maar dit komt onvoldoende tot uitdrukking in het eindadvies. Welke patiëntencategorie komt in aanmerking voor een behandeling met eltrombopag en op basis van welke afwegingen wordt deze beslissing genomen? Deze vraag zal bij de consultatieronde aan de beroepsgroepen worden gesteld.

Besluit

De commissie oordeelt dat bij de behandeling van een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HVC) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt, eltrombopag een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo.

Kostenconsequentieraming Inleiding

De uitbreiding van de nadere voorwaarden zal leiden tot meerkosten ten laste van het farmaciebudget. Bij de berekening is er uitgegaan van de incidentie van chronische hepatitis C in plaats van de prevalentie en is er aangenomen dat zowel de marktpenetratie als de therapietrouw 100% bedraagt. De geschatte meerkosten van de uitbreiding van de nadere voorwaarden zijn 3 jaar na de uitbreiding tussen € 280 duizend en € 1,05 miljoen. Kostenconsequentieraming

Discussie

Er volgt een uitgebreide discussie of bij het schatten van de kosten uitgegaan moet worden van incidentie van chronische hepatitis C of van de prevalentie. Besloten wordt om uit te

gaan van de incidentie omdat patiënten eenmalig behandeld worden. Wanneer zij opnieuw chronische hepatitis C krijgen, wordt dit als een nieuwe episode gezien. Er wordt nu uitgegaan van 600 personen per jaar die chronische hepatitis C hebben. Voor het berekenen van het aantal patiënten, dat in aanmerking komen voor behandeling zijn vier verschillende scenario's doorgerekend. Bij deze scenario's wordt de worst-case scenario gemist. Het voorstel is om dit als vijfde scenario uit te werken.

Besluit

De commissie oordeelt dat de uitbreiding van de nadere voorwaarden van eltrombopag gepaard gaat met meerkosten tussen € 280 duizend en € 1,05 miljoen. Het rapport komt terug op de agenda van de commissie.