



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister van Volksgezondheid,  
Welzijn en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 's-GRAVENHAGE

**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

0530.2016120415

Datum 24 november 2016  
Betreft Eltrombopag (Revolade®) bij ITP aanpassing nadere voorwaarde

**Onze referentie**  
2016120415

**Uw referentie**  
CIBG-16-02954

**Uw brief van**  
9 september 2016

Geachte mevrouw Schippers,

In uw brief van 9 september 2016 (CIBG-16-02954) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om de nadere voorwaarde van eltrombopag (Revolade®) aan te passen aangezien er een wijziging heeft plaatsgevonden op de bestaande indicatie chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (cITP). Eltrombopag is momenteel voor o.a. de indicatie cITP opgenomen op bijlage 1B en op bijlage 2 van het Geneesmiddelenvergoedingsstelsel. Aangezien uw verzoek een aanpassing van een reeds bestaande indicatie van eltrombopag betreft, zullen wij deze aanpassing van nadere voorwaarde in de vorm van een briefrapport beantwoorden, aangevuld met een budget impact analyse (zie bijlage).

Bestaande indicatie van eltrombopag bij cITP:

- Chronische ITP bij *volwassenen* die *splenectomie* hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines).
- Eltrombopag kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

Nieuwe indicatie van eltrombopag bij cITP:

Revolade is geïndiceerd voor patiënten met cITP van 1 jaar en ouder die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines)<sup>1</sup>.

Deze nieuwe indicatie voort uit twee recente wijzigingen in de indicatie: Eltrombopag is nu geregistreerd voor patiënten zonder splenectomie (EPAR december 2015)<sup>2</sup> en eltrombopag is nu ook geregistreerd voor kinderen van 1 tot 17 jaar (EPAR januari 2016)<sup>3</sup>. Deze twee wijzigingen worden in deze brief apart behandeld.

## Achtergrond

Het Zorginstituut heeft de bestaande indicatie ITP van eltrombopag in 2010 beoordeeld op basis van twee placebogecontroleerde studies: TRA100773B (Bussel et al 2009)<sup>4</sup> en RAISE<sup>5</sup>. In deze studies had respectievelijk 39% en 36% van de patiënten een splenectomie ondergaan.<sup>6</sup> De patiënten in de studies waren volwassenen. Het Zorginstituut concludeerde dat eltrombopag een gelijke therapeutische waarde heeft als romiplostim bij de behandeling van ITP, bij volwassen patiënten die splenectomie hadden ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie.<sup>6</sup>

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
24 november 2016

**Onze referentie**  
2016120415

## **Uitbreiding indicatie bij ITP patiënten zonder splenectomie**

### *Studiegegevens*

De EMA heeft recent de effectiviteit onderzocht van eltrombopag bij ITP patiënten zonder splenectomie. De EMA baseert deze beoordeling op de twee fase 3 studies uit de eerdere beoordeling (TRA100773B<sup>4</sup> en RAISE studie<sup>5</sup>) en op de nieuwe lange termijn vervolgstudie (EXTEND), waarin de patiënten uit de eerdere eltrombopag studies de gelegenheid kregen de behandeling met eltrombopag voort te zetten.<sup>7,8</sup> Deze open label EXTEND studie was opgezet om de veiligheid van eltrombopag op de lange termijn te onderzoeken. Het percentage patiënten zonder splenectomie in de EXTEND studie (38%) kwam overeen met de fase 3 studies (39% en 36%).

De EMA concludeerde op basis van post-hoc analyses dat eltrombopag de bloedplaatjes aantallen verhoogd tot een level waarbij het risico op bloedingen verminderd wordt zowel in ITP patiënten met splenectomie als patiënten zonder miltverwijdering. Echter, de EMA geeft daarbij duidelijk aan dat splenectomie de standaard tweedelijnsbehandeling blijft bij volwassenen omdat tweederde van de patiënten 5 tot 10 jaar na miltverwijdering in remissie blijft. Daarnaast geven zij aan dat splenectomie de meest effectieve en enige curatieve tweedelijnsbehandeling is.<sup>2</sup>

### *Vergelijkende behandeling*

In feite is de aanpassing van de ITP indicatie een verplaatsing van derdelijnstherapie (na splenectomie) naar tweedelijns therapie (in plaats van splenectomie). Daarbij moet opgemerkt worden dat patiënten met een contra-indicatie voor splenectomie al geïndiceerd waren voor tweedelijnsbehandeling met eltrombopag.

Om te onderzoeken of eltrombopag in aanmerking komt voor uitbreiding van de nadere voorwaarde naar patiënten zonder splenectomie moet vergeleken worden met de volgens de richtlijn standaard tweedelijnsbehandeling. Net als in de eerste beoordeling van eltrombopag in 2010 geldt ook in de huidige gereviseerde richtlijn voor 'Immuungemedieerde trombocytopenie' van de NVvH uit 2013 dat bij patiënten met cITP die refractair zijn op eerstelijnsbehandeling, splenectomie de eerstvolgende behandeloptie is.<sup>9</sup> Tweedelijns therapie van eltrombopag zou daarom vergeleken moeten worden met miltverwijdering. Deze studies waarin eltrombopag wordt vergeleken met splenectomie zijn echter niet beschikbaar. De EMA heeft in aanvulling op de eerdere beoordeling nu alleen onderzocht of eltrombopag werkzaam is ten opzichte van placebo in patiënten waarbij de milt niet verwijderd is.<sup>2</sup>

### *Conclusie*

Het Zorginstituut ziet gezien bovenstaande geen reden om de nadere voorwaarde van eltrombopag te wijzigen naar gebruik als standaard tweedelijns therapie bij ITP. Wel blijven de huidige nadere voorwaarde van eltrombopag bestaan waarin wordt aangegeven dat eltrombopag gebruikt kan worden na falen van de eerstelijnsbehandeling indien de patiënt een contra-indicatie heeft voor splenectomie.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
24 november 2016

**Onze referentie**  
2016120415

### **Uitbreiding nadere voorwaarde van eltrombopag bij kinderen met cITP**

Eltrombopag bij kinderen tussen de 1 en 18 jaar met cITP is nog niet eerder door het Zorginstituut beoordeeld.

### *Behandelrichtlijn kinderen met cITP*

In tegenstelling tot volwassenen is ITP bij kinderen vaak acuut, volgend op een virale infectie of vaccinatie en gaat meestal binnen 6 maanden over.<sup>3</sup> Bij ongeveer 10% van de kinderen met acute ITP wordt de aandoening chronisch.<sup>10</sup> Voor de behandeling van kinderen met ITP wordt in Nederland een terughoudend beleid gevoerd. Het Werkboek Kinderhematologie geeft aan dat behandeling van cITP bij kinderen afhankelijk is van de bloedingsneiging.<sup>11</sup> Wanneer de bloedingsneiging medisch ingrijpen noodzakelijk maakt, of de kwaliteit van leven ernstig beperkt, bestaan er verschillende behandelopties.<sup>11</sup>

### *Behandelopties*

De beroepsgroep en het Werkboek Kinderhematologie (2012) geven aan dat behandeling van eerste keus bij verhoogde bloedingsneiging bij kinderen met cITP corticosteroiden of IVIg is.<sup>11</sup> Voor kinderen die niet reageren op eerdere ITP behandelingen en/of die persistent of chronische ITP hebben, zijn er in kleine, niet-gecontroleerde studies effecten aangetoond met rituximab. Rituximab is echter niet geregistreerd voor kinderen met ITP. Als alternatief worden hoge doseringen dexamethason aanbevolen, gebaseerd op een beperkt aantal niet-gecontroleerde studies,<sup>3</sup> of immuunsuppressiva (o.a. mycofenolaatmofetil).<sup>11</sup> Bij persistente ITP met verhoogde bloedingsneiging bij kinderen >7 jaar kan splenectomie overwogen worden. Splenectomie op jongere leeftijd wordt alleen verricht als genoemde therapeutische opties zonder effect blijven.<sup>11</sup> Vanwege potentieel ernstige complicaties zoals ernstige infecties luidt het advies in behandelrichtlijnen om splenectomie ten minstens 12 maanden vanaf de initiële diagnose ITP uit te stellen, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven.<sup>3</sup>

De EMA geeft aan dat eltrombopag een plaats heeft bij de behandeling van kinderen met cITP die refractair zijn voor anderen behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulinen).<sup>3</sup>

### *Studiegegevens*

Uit het pediatrisch ontwikkelprogramma van eltrombopag voor cITP zijn de resultaten van de PETIT en PETIT2 studies beschikbaar gekomen.<sup>12,13</sup> Deze studies zijn uitgevoerd bij kinderen >1 jaar en <18 jaar met bevestigde refractaire cITP of met relaps na ten minste één voorgaande ITP behandeling, dan wel medisch niet in staat andere ITP-behandelingen te continueren. De PETIT-studies omvatten voor 96% kinderen die geen splenectomie hebben ondergaan. PETIT is een fase 2 studie<sup>12</sup> en dient als ondersteunende data. De PETIT2 is de pivotal fase 3 studie<sup>13</sup> waar de uitbreiding van de indicatie met name op is gebaseerd.

PETIT2 is een tweeledige studie waarin effectiviteit, veiligheid en tolerantie van eltrombopag is onderzocht ten opzichte van placebo bij 92 kinderen van 1 tot 17 jaar met eerder behandelde cITP en bloedplaatjes aantallen lager dan  $30 \times 10^9/L$  bij aanvang. Het eerste deel van de studie was dubbelblind placebogecontroleerd (2:1) gedurende 13 weken, het tweede deel betrof een open label behandeling gedurende 24 weken<sup>13</sup>. In deze PETIT2 studie bereikte een statistisch significant groter deel van de met eltrombopag behandelde kinderen een aanhoudende bloedplaatjesrespons gedurende ten minste 6 van de 8 weken (zonder gebruik van rescue medicatie) in week 5 tot 12 van de dubbelblinde gerandomiseerde periode, vergeleken met placebobehandelde kinderen (40% versus 3%;  $p < 0,001$ ). De aanhoudende respons op eltrombopag in PETIT2 geldt voor alle drie de leeftijdscohorten (patiënten 12-17 jaar; 6-11 jaar en 1-5 jaar) met consistentie tussen de cohorten.

Percentueel minder patiënten die eltrombopag kregen (37% [23 van 63 patiënten]) had WHO graad 1-4 bloedingen aan het eind van de dubbelblinde periode vergeleken met patiënten behandeld met placebo (55% [16 van 29 patiënten]).<sup>13</sup>

Gepoolde data van PETIT en PETIT2 tonen aan 62,0% van de met eltrombopag behandelde kinderen ten minste één keer gedurende week 1 tot 6 een bloedplaatjesaantal  $\geq 50 \times 10^9/L$  bereikt vergeleken met 23,5% van kinderen in de placebo-groep ( $p < 0,001$ ).<sup>3</sup> Dit effect werd ondersteund door resultaten van de secundaire uitkomstmaten, zoals bloedingen en de mogelijkheid voor vermindering van de ITP comedicaatie.<sup>3</sup>

Gegevens over veiligheid betreffen 171 kinderen die in studieverband zijn behandeld met eltrombopag, van wie 128 ten minste 23 weken. Op basis van de studies lijkt het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij volwassenen, zonder nieuwe relevante ongunstige effecten.<sup>12,13,3</sup>

#### Conclusie eltrombopag ter behandeling van cITP bij kinderen

Samenvattend kan worden geconcludeerd dat de klinische studies aantonen dat de effecten van eltrombopag bij kinderen van 1 tot 18 jaar met cITP (voornamelijk kinderen zonder splenectomie) die refractair zijn voor eerstelijnsbehandelingen leidt tot een toename in het aantal bloedplaatjes. Dit effect werd ondersteund door resultaten van de secundaire uitkomstmaten, zoals bloedingen. Op basis van de studies lijkt het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

#### **Budget impact analyse**

In de bijgevoegde budget impact analyse is alleen gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de uitbreiding van de nadere voorwaarde waarbij ook kinderen in aanmerking komen voor eltrombopag.

Rekening houdend met ongeveer 28 nieuwe chronische ITP patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor eltrombopag en een responspercentage van ongeveer 60% zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarde gepaard gaan met meerkosten tussen de €0,3 en €1,6 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de behandelduur bij responders.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
24 november 2016

**Onze referentie**  
2016120415

### **Advies van Zorginstituut Nederland**

Eltrombopag is reeds opgenomen op bijlage 1B met nadere voorwaarden voor cITP bij volwassenen. Op basis van bovengenoemde overwegingen adviseren wij u om de bijlage 2 voorwaarde van eltrombopag bij de indicatie cITP te wijzigen door de voorwaarde voor kinderen toe te voegen zoals hieronder geformuleerd onder 'b'. Deze wijziging van de nadere voorwaarde gaat gepaard met meerkosten.

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
24 november 2016

**Onze referentie**  
2016120415

### **Voorwaarde**

Uitsluitend voor een verzekerde

- a. van achttien jaar en ouder met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (cITP) die:
  1. splenectomie heeft ondergaan en refractair is op andere behandelingen, of
  2. een contra-indicatie heeft voor splenectomie en niet meer voldoende reageert op andere behandelingen, waaronder in ieder geval corticosteroiden.
  
- b. van 1 tot 17 jaar met cITP die refractair zijn voor andere behandelingen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp  
Voorzitter Raad van Bestuur

## LITERATUUR

---

- <sup>1</sup> Summary of Product Characteristics Revolade®. 17 augustus 2016
- <sup>2</sup> CHMP Variation II assessment report Revolade eltrombopag EMA/CHMP/38474/2016. 17 december 2015. EMA, Londen.
- <sup>3</sup> CHMP Variation II assessment report Revolade eltrombopag EMA/CHMP/722220/2015. 28 januari 2016. EMA, Londen.
- <sup>4</sup> Bussel JB, Provan D, Shansi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2009 373(9664): 641-8.
- <sup>5</sup> Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):393-402. doi: 10.1016/S0140-6736(10)60959-2. Epub 2010 Aug 23. Erratum in *Lancet*. 2011 Jan 29;377(9763):382.
- <sup>6</sup> CFH-rapport 10/16: eltrombopag (Revolade®). College voor zorgverzekeringen. Diemen. 27 augustus 2010. [www.zorginstituutnederland.nl](http://www.zorginstituutnederland.nl)
- <sup>7</sup> Saleh MN, Bussel JB, Cheng G et al. Safety and efficacy of eltrombopag for treatment of chronic immune thrombocytopenia: results of the long-term, open-label EXTEND study. *Blood*. 2013 Jan 17;121(3):537-45. doi: 10.1182/blood-2012-04-425512. Epub 2012 Nov 20.
- <sup>8</sup> Brynes RK, Orazi A, Theodore D et al. Evaluation of bone marrow reticulin in patients with chronic immune thrombocytopenia treated with eltrombopag: Data from the EXTEND study. *Am J Hematol*. 2015 Jul;90(7):598-601. doi: 10.1002/ajh.24011.
- <sup>9</sup> Schipperus MR, Fijnheer R, Koene HR. Immuungemedieerde trombocytopenie (herziening NVvH-richtlijn ITP 2010). *Ned. Tijdsch v Hematologie*. 2013;4: 122-31.
- <sup>10</sup> Expert opinion Dr. C.H. van Ommen, kinderhematoloog. Rotterdam, 6 juni 2016
- <sup>11</sup> Werkboek Kinderhematologie. Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK). September 2012.
- <sup>12</sup> Bussel JB, de Miguel PG, Despotovic JM et al. Eltrombopag for the treatment of children with persistent and chronic immune thrombocytopenia (PETIT): a randomised, multicentre, placebo-controlled study. *Lancet Haematol*. 2015 Aug;2(8):e315-25. doi: 10.1016/S2352-3026(15)00114-3. Epub 2015 Jul 28. Erratum in *Lancet Haematol*. 2015 Oct;2(10):e407
- <sup>13</sup> Grainger JD, Locatelli F, Chotsampancharoen T et al. Eltrombopag for children with chronic immune thrombocytopenia (PETIT2): a randomised, multicentre, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1649-58. doi: 10.1016/S0140-6736(15)61107-2. Epub 2015 Jul 28. Erratum in *Lancet*. 2015 Oct 24;386(10004):1630

**Zorginstituut Nederland**  
Pakket

**Datum**  
24 november 2016

**Onze referentie**  
2016120415



Zorginstituut Nederland

## Budget impact analyse eltrombopag (Revolade®) bij de behandeling van chronische idiopathische trombocytopenische purpura

onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor  
opname in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum        14 oktober 2016  
Status       Definitief





## Colofon

Zaaknummer	2016079847
Volgnummer	2016107501
Contactpersoon	mevr. drs. P. Pasman, plv. secretaris +31 (0)20 797 80 26
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket



## Inhoud

### **Colofon—1**

### **Inleiding—5**

<b>1</b>	<b>Uitgangspunten—7</b>
1.1	Aantal patiënten—7
1.1.1	Uitbreiding volwassen patiënten zonder splenectomie—7
1.1.2	Uitbreiding kinderen—7
1.2	Indicatieverbreding—9
1.3	Substitutie—9
1.4	Kosten per patiënt per jaar—9
1.5	Marktpenetratie & overzicht aannames—10
<b>2</b>	<b>Budget impact analyse—11</b>
<b>3</b>	<b>Conclusie—15</b>
<b>4</b>	<b>Referenties—17</b>



## Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan bij de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarde van eltrombopag (Revolade®). Uitgangspunten bij de berekening zijn de nieuw geregistreerde indicaties, het potentieel aantal patiënten, geneesmiddelenkosten, substitutie met de huidige behandeling, en marktpenetratie.

### **Geregistreerde indicatie**

Eltrombopag is geregistreerd en wordt momenteel vergoed voor de behandeling van trombocytopenie, ernstige aplastische anemie en chronische idiopathische trombocytopenische purpura (cITP). In de bijlage 2 voorwaarde staat beschreven dat eltrombopag alleen voor cITP vergoed wordt wanneer de patiënt refractair is voor de behandeling met corticosteroiden of gecontra-indiceerd is voor splenectomie.<sup>1</sup>

Naar aanleiding van de recente wijziging en uitbreiding van de geregistreerde indicaties van eltrombopag door de EMA<sup>1</sup> heeft de registratiehouder een verzoek ingediend om de bijlage 2 voorwaarde aan te passen c.q. uit te breiden. Het betreft de uitbreiding van de indicatie ITP:

- chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (cITP) bij volwassenen zonder splenectomie (wijziging in de toepassing);
- chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura bij kinderen vanaf 1 jaar (uitbreiding toepassing bij kinderen).

### **Patiëntenpopulatie**

Het Zorginstituut adviseert de bijlage 2 voorwaarde uit te breiden zodat eltrombopag ook vergoed wordt voor kinderen met cITP. Het Zorginstituut adviseert om de bijlage 2 voorwaarde met betrekking tot de contra-indicatie voor splenectomie niet aan te passen.



## 1 Uitgangspunten

### 1.1 Aantal patiënten

Het verzoek tot aanpassing van de bijlage 2 voorwaarde betreft dus 2 groepen patiënten:

- 1) volwassen patiënten met cITP die bij wijziging van de bijlage 2 voorwaarde ook zonder (contra-indicatie voor) splenectomie in aanmerking komen voor eltrombopag;
- 2) kinderen van 1 tot 18 jaar met cITP.

#### 1.1.1 *Uitbreiding volwassen patiënten zonder splenectomie*

Toen eltrombopag in 2010 op de markt kwam, is er in de budget impact analyse<sup>2</sup> al rekening gehouden met off-label gebruik. Er werd gesteld *dat "Gezien de moeilijk voorspelbare respons op splenectomie, de onomkeerbaarheid van de ingreep en de risico's die ermee gepaard gaan is het aannemelijk dat eltrombopag ook toegepast zal worden als 2<sup>e</sup>lijns behandeling voor patiënten die anders in aanmerking zouden komen voor een splenectomie. Patiënten zien vaker af van een splenectomie als er alternatieven beschikbaar zijn*<sup>3</sup>. In een scenario analyse is gekeken naar de budget impact wanneer 90% van de patiënten eltrombopag als tweedelijns middel zou inzetten, in plaats van te kiezen voor splenectomie. De totale geschatte budget impact per jaar (inclusief off-label gebruik) werd geschat op €6.8 miljoen.

Nu, 6 jaar later, geeft de aanvrager aan dat er nog maar zelden wordt gekozen voor splenectomie als tweedelijnsbehandeling. Wanneer de patient geen splenectomie wil, wordt dit vaak geïnterpreteerd als contra-indicatie, en wordt er overgegaan naar de volgende stap in het behandelplan.<sup>4</sup> Uit data van het register blijkt dat in de afgelopen jaren ongeveer 5% van de chronische ITP patiënten een splenectomie heeft ondergaan.<sup>4</sup> De verwachting is dat de formele wijziging van de indicatie van eltrombopag niet zal leiden tot eerder of meer gebruik van eltrombopag in de praktijk.

Tot slot vallen de kosten van het gebruik van eltrombopag fors lager uit dan in de eerdere budget impact analyse van 2010 werd geschat.<sup>2</sup> In 2014 waren de totale kosten voor eltrombopag (voor alle indicaties) iets meer dan €2 miljoen.

Samengevat: eltrombopag wordt in de praktijk al voor de nieuwe indicatie voorgeschreven, en de budget impact valt lager uit dan destijds ingeschat. In deze budget impact analyse zal daarom geen nieuwe berekening van de behandelkosten van deze patiëntgroep gemaakt worden.

#### 1.1.2 *Uitbreiding kinderen*

Omdat het hier een hele nieuwe patiëntgroep betreft wordt voor deze groep wel een budget impact analyse opgesteld.

De aanvrager geeft aan dat het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) de incidentie van ITP bij kinderen op ongeveer 100-120 per jaar schat. Dit aantal komt overeen met cijfers uit onder andere een grote Franse epidemiologische studie<sup>5</sup> en een review studie naar de incidentie van ITP bij kinderen.<sup>6</sup> De aanvrager geeft aan dat van deze 100-120 patiënten ongeveer 10% chronische ITP krijgt. Dit percentage ligt een stuk lager dan onder andere de studie van Moulis et al.<sup>5</sup> aangeeft, daar ligt het percentage bij kinderen op 36%. In deze budget impact analyse wordt daarom gerekend met ongeveer het gemiddelde van

deze percentages: 25%. De incidentie van chronische ITP bij kinderen komt daarmee op:  $110 \times 25\% =$  ongeveer 28 patiënten per jaar.

Niet alle kinderen met cITP zullen een goede response laten zien op eltrombopag. In de PETIT studie werd een responspercentage (bloedplaatjesaantal  $\geq 50 \times 10^9/L$ ) van ongeveer 60% gevonden.<sup>7</sup> In de SmPC van eltrombopag staat aangegeven dat wanneer eltrombopag niet het gewenste resultaat geeft met betrekking tot de verhoging van het aantal bloedplaatjes, de behandeling na 4 weken gestaakt dient te worden.

In deze budget impact analyse worden twee scenario's berekend, die van elkaar verschillen met betrekking tot de behandelduur van responders. Hier is voor gekozen omdat het op dit moment nog onzeker is hoelang de patiënten behandeld zullen moeten worden. De aanvragers geven aan dat een expert in het veld in eerste instantie uitgaat van een behandelduur van 24 weken (net zolang als de duur van de studie). Echter, in de SmPC wordt niet aangegeven dat de behandeling bij responders gestopt dient te worden.

In het eerste scenario wordt daarom voor de responders gerekend met een behandelduur van 24 weken, en in het tweede scenario met een levenslange behandelduur.

Er zijn ieder jaar  $60\% \times 28$  patiënten = 17 responders, en  $40\% \times 28$  patiënten = 11 non-responders. Zie tabel 1 voor de totale patiëntaantallen voor de komende drie jaar.

**Tabel 1: Geschatte aantal kinderen met cITP dat in aanmerking komt voor behandeling met eltrombopag**

	2017	2018	2019
<i>Scenario 1</i>			
Non-responders, 4 weken behandeling	11	11	11
Responders, 24 weken behandeling	17	17	17
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eltrombopag in aanmerking komt</b>	<b>28</b>	<b>28</b>	<b>28</b>
<i>Scenario 2</i>			
Non-responders, 4 weken behandeling	11	11	11
Responders, eerste jaar behandeling	17	17	17
Responders, tweede jaar behandeling		17	17
Responders, derde jaar behandeling			17
<b>Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eltrombopag in aanmerking komt</b>	<b>28</b>	<b>45</b>	<b>62</b>



## 1.2 **Indicatieverbreding**

Er wordt niet verwacht dat eltrombopag ook voor andere indicaties voorgeschreven zal worden.

## 1.3 **Substitutie**

Mogelijk leidt de toepassing van eltrombopag tot besparingen binnen de gezondheidszorg doordat er bijvoorbeeld minder splenectomies uitgevoerd worden. Er zal echter geen directe substitutie met andere geneesmiddelen plaatsvinden. In deze budget impact analyse worden daarom alleen de geneesmiddelkosten van eltrombopag berekend zonder substitutie.

## 1.4 **Kosten per patiënt per jaar**

### **Dosering**

De aanbevolen startdosering voor eltrombopag is afhankelijk van de leeftijd van de patiënt. De aanvragers geven aan dat een expert in het veld ervan uitgaat dat het merendeel van de patiënten boven de 12 zal zijn. Voor kinderen vanaf 12 jaar wordt uitgegaan van een startdosering van 50mg per dag. In de PETIT studie staat verder aangegeven dat 30% van de eltrombopag gebruikers uiteindelijk een dosis van 75mg kreeg.

Voor alle responders wordt ervan uitgegaan dat 70% een dosering van 50mg per dag krijgt, en 30% een dosering van 75mg per dag. Om deze budget impact analyse niet overmatig complex te maken is deze dosering vanaf de eerste dag aangehouden.

Omdat het onduidelijk is wat de dosering van de non-responders is, wordt dezelfde verdeling (70% krijgt 50mg en 30% krijgt 75mg) voor deze patiënten aangehouden. De verwachting is dat een deel van deze groep mogelijk juist een lage dosering krijgt vanwege mogelijke ongewenste effecten, een ander deel zal mogelijk juist een verhoogde dosis krijgen om het gewenste effect met betrekking tot de bloedplaatjes te bereiken. Er zijn hierover echter geen cijfers bekend.

De kosten van eltrombopag zijn €74,89 en €107,36 voor een tablet van respectievelijk 50 en 75mg eltrombopag. Zie tabel 2 voor de kosten per behandeling.

**Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van eltrombopag bij chronische ITP**

	<b>eltrombopag</b>
Dagelijkse dosering*	50 of 75 mg
Kosten per tablet van 50mg (A.I.P.)	€74,89
Kosten per tablet van 75mg (A.I.P.)	€107,36
Non-responders: kosten voor 4 weken behandeling met 50mg	€ 2.097
Non-responders: kosten voor 4 weken behandeling met 75mg	€ 3.006
<b>Scenario 1</b>	
Responders: kosten voor 24 weken behandeling met 50mg	€ 12.581

Responders: kosten voor 24 weken behandeling met 75mg	€ 18.036
<b>Scenario 2</b>	
Responders: kosten voor heel jaar behandeling met 50mg	€ 27.334
Responders: kosten voor heel jaar behandeling met 75mg	€ 39.186

\* gebaseerd op de DDD van de WHO

## 1.5

### Marktpenetratie & overzicht aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van ITP bij kinderen is jaarlijks ongeveer 100-120 patiënten.
- Ongeveer 25% ontwikkelt chronische ITP.
- Het merendeel van de patiënten is boven de 12 jaar en start daarom met een dosering van 50mg per dag.
- De behandeling bij non-responders wordt na 4 weken gestaakt.
- Omdat de behandelopties voor kinderen met cITP beperkt zijn, wordt er hier direct uitgegaan van een marktpercentage van 100% .

## 2 Budget impact analyse

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: kinderen vanaf 1 jaar met chronische ITP. 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.

De totale kosten komen bij scenario 1 (behandelduur van 24 weken bij responders) op ongeveer €0,3 miljoen en bij scenario 2 (levenslange behandelduur bij responders) op €1,6 miljoen.



**Tabel 3: Totale kosten voor toepassing van eltrombopag bij cITP**

			2016		2017		2018	
dosering	kosten per patiënt		aantal patiënten	totale kosten	aantal patiënten	totale kosten	aantal patiënten	totale kosten
<i>Scenario 1</i>								
Non-responders, 4 weken behandeling	50mg	€ 2.097	8	€ 16.146	8	€ 16.146	8	€ 16.146
	75mg	€ 3.006	3	€ 9.920	3	€ 9.920	3	€ 9.920
Responders, 24 weken behandeling	50mg	€ 12.581	12	€ 149.714	12	€ 149.714	12	€ 149.714
	75mg	€ 18.036	5	€ 91.985	5	€ 91.985	5	€ 91.985
<b>Totale kosten voor alle patiënten samen</b>				<b>€ 267.764</b>	<b>€ 267.764</b>	<b>€ 267.764</b>		
<i>Scenario 2</i>								
Non-responders, 4 weken behandeling	50mg	€ 2.097	8	€ 16.146	8	€ 16.146	8	€ 16.146
	75mg	€ 3.006	3	€ 9.920	3	€ 9.920	3	€ 9.920
Responders, hele jaar behandeling	50mg	€ 27.334	12	€ 325.271	24	€ 650.542	36	€ 975.812
	75mg	€ 39.186	5	€ 199.848	10	€ 399.696	15	€ 599.543
<b>Totale kosten voor alle patiënten samen</b>				<b>€ 551.184</b>	<b>€ 1.076.303</b>	<b>€ 1.601.421</b>		



### 3 Conclusie

In deze budget impact analyse is alleen gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de uitbreiding van de nadere voorwaarde waarbij ook kinderen in aanmerking komen voor eltrombopag.

Rekening houdend met ongeveer 28 nieuwe chronische ITP patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor eltrombopag en een response percentage van ongeveer 60% zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarde gepaard gaan met meerkosten tussen de €0,3 en €1,6 miljoen. Hierbij bestaat onzekerheid over de behandelduur bij responders.





## 4 Referenties

1. Summary of product characteristics (SmPC) eltrombopag (2016).
2. Kostenconsequentieraming van opname van eltrombopag (Revolade®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (Zorginstituut, 2010).
3. Koene HR. Nieuwe behandelmethoden voor auto-immuuntrombocytopenie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2007 Nov 24;151(47):2609-14.
4. Expert opinion Dr. R. Fijnheer, hematoloog. Amersfoort, 4 mei 2016.
5. Moulis, G., Palmaro, A., Montastruc, J. L., et al. Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. (2014). *Blood*, 124(22), 3308-3315.
6. Terrell, D. R., Beebe, L. A., Vesely, S. K., et al. The incidence of immune thrombocytopenic purpura in children and adults: a critical review of published reports. (2010) *Am J Hematol*, 85(3), 174-180.
7. Bussel JB, Provan D, Shansi T et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebocontrolled trial. *Lancet*. 2009 373(9664): 641-8