



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

Aan de minister voor Medische Zorg en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S -GRAVENHAGE

2018022713

Datum 9 juli 2018
Betreft Romiplostim (Nplate®) bij cITP aanpassing nadere voorwaarde

Zorginstituut Nederland

Zorg I
Interne Geneeskunde

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

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. P.Pasman

Onze referentie

2018022713

Geachte heer Bruins,

In uw brief van 15 mei 2018 (CIBG-18-06295) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om de nadere voorwaarde van romiplostim (Nplate®) aan te passen aangezien er een wijziging heeft plaatsgevonden op de bestaande indicatie chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (cITP). Romiplostim is momenteel voor de indicatie cITP opgenomen op bijlage 1B en op bijlage 2 van het Geneesmiddelenvergoedingssysteem. Aangezien uw verzoek een aanpassing van een reeds bestaande indicatie van romiplostim 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 romiplostim bij cITP:

Nplate® is geïndiceerd voor *volwassen patiënten* met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines).

Nieuwe indicatie van romiplostim bij cITP:

Nplate is geïndiceerd voor *patiënten van één jaar en ouder* met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines).

Achtergrond

Het Zorginstituut heeft de bestaande indicatie ITP van romiplostim in 2009 beoordeeld op basis van twee placebogecontroleerde studies. Eén studie waarin alle patiënten een splenectomie hadden ondergaan, en één studie met patiënten zonder miltverwijdering. De patiënten in de studies waren volwassenen. Het Zorginstituut concludeerde dat romiplostim een therapeutische meerwaarde heeft ten opzichte van placebo bij de behandeling van ITP, bij volwassen patiënten die splenectomie hadden ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen of gecontra-ïndiceerd zijn voor splenectomie. Tevens heeft het Zorginstituut in 2010 geconcludeerd dat eltrombopag een gelijke therapeutische waarde heeft als romiplostim bij de behandeling van ITP, bij volwassen patiënten die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen of gecontra-

indiceerd zijn voor splenectomie. Tevens is in 2016 geconcludeerd dat de bestaande nadere voorwaarden van eltrombopag konden worden uitgebreid naar kinderen tussen de 1 en 18 jaar met cITP. Dit komt overeen met de aanvraag voor (de kleine) uitbreiding van de nadere voorwaarde van romiplostim bij kinderen met cITP.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
9 juli 2018

Onze referentie
2018022713

Uitbreiding nadere voorwaarde van romiplostim bij kinderen met cITP

Romiplostim 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. Bij ongeveer 10% van de kinderen met acute ITP wordt de aandoening chronisch. 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. Wanneer de bloedingsneiging medisch ingrijpen noodzakelijk maakt, of de kwaliteit van leven ernstig beperkt, bestaan er verschillende behandelopties.

Behandelopties

De beroepsgroep en het Werkboek Kinderhematologie (2012) geven aan dat behandeling van eerste keus bij verhoogde bloedingsneiging bij kinderen met cITP corticosteroiden of intraveneuze immunoglobulinen is. Voor kinderen die niet reageren op eerdere ITP behandelingen en/of die persisterend 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, of immuunsuppressiva (o.a. mycofenolaatmofetil).

Bij persisterende 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. Vanwege potentieel ernstige complicaties zoals ernstige infecties luidt het advies in behandelrichtlijnen om splenectomie ten minste 12 maanden vanaf de initiële diagnose ITP uit te stellen, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven.

De EMA geeft aan dat romiplostim een plaats heeft bij de behandeling van kinderen met cITP die refractair zijn voor anderen behandelingen (bv. corticosteroiden, immunoglobulinen). Het geneesmiddel eltrombopag (Revolade®) kan ook op deze plek in het behandelalgoritme worden ingezet.

Studiegegevens

De veiligheid en werkzaamheid van romiplostim zijn in het pediatrie studieprogramma beoordeeld in twee placebogecontroleerde, dubbelblinde onderzoeken. Onderzoek S4 (n = 279) was een fase 3-onderzoek waarin 24 weken met romiplostim werd behandeld; onderzoek S5 (n = 195) was een fase 1/2-onderzoek waarin 12 weken met romiplostim werd behandeld (maximaal 16 weken voor geschikte responders die in een farmacokinetische beoordelingsperiode van 4 weken werden opgenomen).

In beide onderzoeken werden pediatrie patiënten (≥ 1 jaar tot < 18 jaar oud) met trombocytopenie (gedefinieerd door een gemiddelde van 2 metingen van trombocytenaantallen $\leq 30 \times 10^9/l$ en geen van beide metingen $> 35 \times 10^9/l$ in beide onderzoeken) met ITP opgenomen, ongeacht de status van splenectomie.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
9 juli 2018

Onze referentie
2018022713

Alle patiënten in de fase 3 studie (onderzoek S4) hadden minimaal één voorgaande behandeling gehad of waren niet geschikt voor andere ITP behandelopties. Twee patiënten, één in de romiplostim-groep en één in de placebo-groep, hadden een splenectomie ondergaan.

In onderzoek S4 werden 62 patiënten gerandomiseerd in een 2:1 verhouding om romiplostim ($n = 42$) of placebo ($n = 20$) te ontvangen, en gestratificeerd in 1 van de 3 leeftijdscohorten. Van die 62 patiënten hadden 48 een ziekte duur langer dan 12 maanden (32 patiënten ontvingen romiplostim en 16 placebo).

Het primaire eindpunt was de incidentie van duurzame respons, gedefinieerd als het bereiken van trombocytenaantallen van $\geq 50 \times 10^9/l$ (zonder het gebruik van *rescue* medicatie in de voorafgaande 4 weken) gedurende 6 of meer weken in de laatste 8 weken van de behandeling. In totaal bereikte een significant groter deel van de patiënten in de romiplostim-groep het primaire eindpunt, vergeleken met die in de placebogroep ($p = 0,0018$). In totaal hadden 22 patiënten (52%) in de romiplostim-groep een duurzame trombocytenrespons vergeleken met 2 (10%) in de placebogroep: ≥ 1 tot < 6 jaar 38% versus 25%; ≥ 6 tot < 12 jaar 56% versus 11%; ≥ 12 tot < 18 jaar 56% versus 0%.

In de subgroep van patiënten met een ziekte duur langer dan 12 maanden was de incidentie van duurzame respons in de romiplostim-groep ook significant groter dan in de placebogroep ($p = 0,0022$). In totaal hadden 17 patiënten (53,1%) in de romiplostim-groep een duurzame trombocytenrespons vergeleken met 1 patiënt (6,3%) in de placebogroep: ≥ 1 tot < 6 jaar 28,6% versus 25%; ≥ 6 tot < 12 jaar 63,6% versus 0%; ≥ 12 tot < 18 jaar 57,1% versus 0%.

Hoewel de incidentie van niet-cutane bloedingen niet verschillend was, kwam *common toxicity criteria adverse event* (CTCAE) bloedingsgraad 2 en hoger significant minder vaak voor in de romiplostim-arm dan in de placebo-arm (5,9 per 100 patiënt-weken versus 17,9 per 100 patiënt-weken, $p=0,0006$). Tevens trad een gecombineerd eindpunt voor bloedingen (CTCAE bloedingsgraad 2 en hoger, of gebruik van *rescue* medicatie [middelen om het trombocytenaantal te doen verhogen of om bloedingen te voorkomen], of beiden) significant minder vaak op in de romiplostim-arm dan in de placebo-arm (30,9 per 100 patiënt-weken versus 47,3 per 100 patiënt-weken, $p<0,0001$).

Gegevens over veiligheid betreffen 282 kinderen die in studieverband zijn behandeld met romiplostim over een mediane behandelduur van 65,4 weken. Orofaryngeale pijn, pijn in de bovenbuik, rinitis, faryngitis, conjunctivitis, oorinfectie, sinusitis en perifere zwelling waren additionele bijwerkingen die zijn waargenomen in de pediatrie onderzoeken vergeleken met de bijwerkingen die in onderzoeken met volwassenen werden gezien. De EMA oordeelde echter dat het totale veiligheidsprofiel bij kinderen tussen de 1-18 jaar vergelijkbaar was met dat bij volwassenen.

Conclusie romiplostim ter behandeling van cITP bij kinderen

Samenvattend kunnen we concluderen dat de klinische studies aantonen dat de effecten van romiplostim bij kinderen van 1 tot 18 jaar met cITP die refractair zijn voor eerstelijnsbehandelingen leidt tot een duurzame toename van het aantal trombocyten (gedefinieerd als het bereiken van trombocytenaantallen van $\geq 50 \times 10^9/l$, zonder het gebruik van *rescue* medicatie in de voorafgaande 4 weken, gedurende 6 of meer weken in de laatste 8 weken van de behandeling). Dit effect werd ondersteund door resultaten van de secundaire uitkomstmaten, zoals het significant minder vaak optreden van CTCAE bloedingsgraad 2 en hoger en/of significant minder vaak gebruik van *rescue* medicatie om bloedingen te voorkomen of om het trombocytenaantal te verhogen. Op basis van de studies lijkt het veiligheidsprofiel bij kinderen vergelijkbaar met dat bij volwassenen.

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
9 juli 2018

Onze referentie
2018022713

Budget impact analyse

In de budget impact analyse is alleen gekeken naar de meerkosten die gepaard gaan met de uitbreiding van de nadere voorwaarde waarbij ook kinderen van 1 tot 18 jaar in aanmerking komen voor romiplostim.

Rekening houdend met ongeveer 14 nieuwe chronische ITP patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor romiplostim, een respons percentage van 52% en alle andere aannames, zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarde gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €0,2 miljoen. Hierbij is rekening gehouden met substitutie van het middel eltrombopag.

In de budget impact analyse is gerekend met ampullen van 250 µg en 500 µg. Vaak is maar een deel van de gehele ampul nodig, en moet de rest weggegooid worden omdat romiplostim niet bewaard kan worden. De aanvrager heeft aangegeven dat er een nieuwe ampul van 125 µg op de Nederlandse markt zal komen. Doordat de dosering van romiplostim dan beter afgestemd kan worden zal dit leiden tot aanzienlijk minder verspilling. Het overgrote deel van de hierboven genoemde meerkosten zullen dan verdwijnen. Een voorwaarde hiervoor is wel dat de prijs van deze 125 µg ampul ongeveer de helft zal zijn van de 250 µg ampul.

Advies van Zorginstituut Nederland

Romiplostim 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 romiplostim 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 van ongeveer €0,2 miljoen. De fabrikant heeft aangegeven te werken aan het beschikbaar maken van een kleinere verpakkingsvorm (ampul met 125 µg). Indien deze ampul beschikbaar komt voor de helft van de prijs van de 250 µg ampul zal het overgrote deel van de meerkosten verdwijnen.

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, of
- b. van één tot achttien jaar met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (cITP) die refractair is voor andere behandelingen.

Hoogachtend,

Arnold Moerkamp
Voorzitter Raad van Bestuur

Zorginstituut Nederland
Zorg I
Interne Geneeskunde

Datum
9 juli 2018

Onze referentie
2018022713

Budget impact analyse van romiplostim
(Nplate®) voor de indicatie chronische
immuun (idiopathische) trombocytopenische
purpura (ITP) bij kinderen van 1 tot 18 jaar

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 3 juli 2018
Status DEFINITIEF

Colofon

Volgnummer	2018027021
Contactpersoon	mw. drs. P. Pasman, plv. secretaris PPasman@zinl.nl
Auteur(s)	mw. dr. C. Sweegers
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Amgen

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—10
3	Budget impact analyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

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

1.1 Geregisteerde indicatie

Bestaande indicatie:

Romiplostim is geïndiceerd voor *volwassen patiënten* met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines).

Nieuwe indicatie:

Romiplostim is geïndiceerd voor *patiënten van één jaar en ouder* met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines).¹

1.2 Plaats in het behandelalgoritme

De beroepsgroep en het Werkboek Kinderhematologie (2012) geven aan dat behandeling van eerste keus bij verhoogde bloedingsneiging bij kinderen met cITP corticosteroiden of intraveneus immunoglobuline (IVIg) is. 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, of immuunsuppressiva (o.a. mycofenolaatmofetil). 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. Vanwege potentieel ernstige complicaties zoals ernstige infecties luidt het advies in behandelrichtlijnen om splenectomie ten minste 12 maanden vanaf de initiële diagnose ITP uit te stellen, afhankelijk van de ernst van de ziekte en de kwaliteit van leven.

De EMA geeft aan dat romiplostim een plaats heeft bij de behandeling van kinderen met cITP die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulinen). Het geneesmiddel eltrombopag (Revolade®) kan ook op deze plek in het behandelalgoritme worden ingezet (zowel bij kinderen van één jaar en ouder, als bij volwassenen). Eerder is geconcludeerd dat bij cITP eltrombopag een gelijke waarde heeft ten opzichte van romiplostim. Bij voldoende respons, dienen beiden geneesmiddelen in principe levenslang te worden toegediend.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

Het betreft hier alleen de patiënten van 1 tot 18 jaar die aanvullend in aanmerking komen voor behandeling met romiplostim. Er zal alleen van deze groep een berekening gemaakt worden in de deze budget impact analyse (BIA).

Voor het bepalen van de patiëntengroep wordt uitgegaan van de BIA met betrekking tot eltrombopag die in oktober 2016 door het Zorginstituut is opgesteld.

Het Nederlands Signalerings Centrum Kindergeneeskunde (NSCK) schat de incidentie van ITP bij kinderen op ongeveer 100-120 per jaar. Dit aantal komt overeen met cijfers uit onder andere een grote Franse epidemiologische studie² en een review studie naar de incidentie van ITP bij kinderen.³ Van deze 100-120 patiënten zal ongeveer 10% chronische ITP krijgen. Dit percentage ligt een stuk lager dan onder andere de studie van Moulis et al.² 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 romiplostim. Net als in de BIA van eltrombopag,⁴ zal ook hier worden uitgegaan van het response percentage uit de klinische studie,⁵ in het geval van romiplostim was dit 52% (bij eltrombopag lag dit op 60%).

Omdat het hier een chronische aandoening betreft wordt er voor de responders uitgegaan van een levenslange behandeling. Voor de non-responders wordt uitgegaan van een behandelduur van 13 weken.¹ In deze 13 weken wordt de dosering van romiplostim geleidelijk aan steeds verhoogd totdat de hoogste wekelijkse dosering is bereikt. Nadat de patiënt 4 weken lang de hoogste dosering heeft gekregen, zonder effect, dient de behandeling te worden gestaakt (zie ook de SmPC van romiplostim).

Zie tabel 1 voor een overzicht van de patiëntenaantallen. In deze tabel is ook rekening gehouden met de marktpenetratie van romiplostim. Er wordt uitgegaan van een gelijke marktverdeling tussen romiplostim en eltrombopag. Van de totale groep van 28 patiënten komen dus 14 patiënten in aanmerking voor behandeling met romiplostim.

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

Tabel 1: Geschatte aantal kinderen met cITP dat in aanmerking komt voor behandeling met romiplostim en eltrombopag, rekening houdend met een gelijke marktverdeling van romiplostim en eltrombopag.

	2018	2019	2020
romiplostim			
Non-responders (48% van 14 patiënten), 13 wk behandeling	7	7	7
Responders (52% van 14 patiënten), 1 ^e jaar behandeling	7	7	7
Responders (52% van 14 patiënten), 2 ^e jaar behandeling		7	7
Responders (52% van 14 patiënten), 3 ^e jaar behandeling			7
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor romiplostim in aanmerking komt	14	21	28
eltrombopag			
Non-responders (40% van 14 patiënten), 4 wk behandeling	6	6	6
Responders (60% van 14 patiënten), 1 ^e jaar behandeling	8	8	8
Responders (60% van 14 patiënten), 2 ^e jaar behandeling		8	8
Responders (60% van 14 patiënten), 3 ^e jaar behandeling			8
Totale aantal patiënten dat jaarlijks voor eltrombopag in aanmerking komt	14	22	30

2.2 Substitutie

Omdat romiplostim en eltrombopag een vergelijkbare therapeutische waarde hebben bij patiënten met cITP, zal er waarschijnlijk deels substitutie plaatsvinden. Zoals hierboven reeds staat vermeld wordt er uitgegaan van een gelijke marktverdeling. De praktijk zal moeten uitwijzen of mogelijk een groter deel van de patiënten zal kiezen voor een orale (eltrombopag) vs. een subcutane toediening (romiplostim).

De patiënt zal zowel bij het gebruik van romiplostim als het gebruik van eltrombopag onder toezicht moeten blijven van een medisch specialist. De verwachting is dat de kosten hiervoor bij beide middelen ongeveer gelijk zullen zijn. Het Zorginstituut acht het in dit geval niet relevant om de kosten vanuit een breder perspectief dan het geneesmiddelenbudget te bekijken.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

Romiplostim

De kosten voor romiplostim zijn €596,73 voor een ampul met 250µg en €1161,72 voor een ampul met 500µg. Deze ampullen kunnen éénmalig gebruikt worden voor 1 enkele toediening. Hieruit volgt dat elke patiënt minimaal 1 ampul gebruikt per toediening.

De dosis van romiplostim is afhankelijk van het lichaamsgewicht van de patiënt. Er wordt altijd gestart met 1µg per kg, en deze dosering kan naar wens opgehoogd worden in de weken daarna. De aanvrager geeft aan dat in de fase 3 studie waarin romiplostim werd onderzocht, een dosering van 5,5µg per kg in de laatste fase van de studie het meest voorkwam. In navolging van de BIA van eltrombopag, wordt

ook hier deze dosering vanaf de eerste dag aangehouden.

De dosering van 5,5µg per kg wordt ook aangehouden voor de 13 weken durende behandeling van de non-responders. In de praktijk zal de dosering aan het begin van deze periode een stuk lager liggen (1µg per kg) en aan het eind een stuk hoger (10µg per kg). Om deze BIA niet te complex te maken is gekozen voor deze aanpak (5,5µg ligt ook ongeveer tussen deze 2 extreme waardes in).

Om uit te rekenen hoeveel µg er per patiënt nodig is, moet er een inschatting gemaakt worden van het gewicht van de kinderen die romiplostim zullen gebruiken. Er wordt hier de aanname gedaan dat het gewicht van kinderen met cITP niet afwijkt van het gemiddelde gewicht van hun leeftijdsgenoten. In de fase 3 studie waarin romiplostim werd onderzocht, namen 62 kinderen in de leeftijd van 1 tot 18 jaar deel. De aanvrager heeft deze patiënten ingedeeld in 3 categorieën: 1-6 jaar, 6-12 jaar en 12 tot 18 jaar. In deze 3 categorieën namen respectievelijk 12, 27 en 23 patiënten deel.

Op basis van de Denekamp schaal⁶ kan vervolgens bepaald worden wat het gewicht is van de patiënten in elke categorie. Kinderen van 1-6 jaar wegen tussen de 10 en 22 kg; kinderen van 6-12 tussen de 22 en 43 kg en kinderen van 12 tot 18 tussen de 43 en 67 kg.

Omdat de kleine ampul 250 µg romiplostim bevat, zullen de meeste kinderen tot 12 jaar hieraan genoeg hebben (43 kg x 5,5µg per kg = 236,6µg). Zodra de patiënt echter meer dan 46 kg weegt is een grote ampul nodig. Er wordt hier de aanname gedaan dat alle kinderen vanaf 12 jaar een grote ampul nodig hebben. In de fase 3 studie was de verdeling van kinderen onder en boven de 12 jaar ongeveer 2/3 ((12+27)/62) vs. 1/3 (23/62). De gewogen gemiddelde prijs per week voor behandeling met romiplostim komt daarmee op: (2/3 x €596,73) + (1/3 x €1161,72) = €785,06.

Voor responders komen de behandelkosten per jaar daarmee op 52 x €785,06 = €40.823,12. Voor non-responders is dit €10.205,78.

Eltrombopag

De kosten van eltrombopag zijn €74,89 en €107,36 voor een tablet van respectievelijk 50 en 75mg eltrombopag. De patiënt dient iedere dag 1 tablet te slikken. Ongeveer 70% krijgt een dosering van 50mg/dag en 30% een dosering van 75mg per dag.⁴ De non-responders worden bij eltrombopag slechts 4 weken behandeld.⁴ Zie tabel 2 voor een overzicht van de behandelkosten.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van romiplostim en eltrombopag bij chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP).

	<i>romiplostim</i>	<i>eltrombopag</i>
Aanbevolen dosering*	Gemiddeld 5,5µg per kg per week	50 of 75mg per dag
Kosten per tablet/ampul	€596,73 voor 250µg en €1161,72 voor 500 µg	€74,89 voor 50mg en €107,36 voor 75 mg
Gemiddelde dosering	2/3 krijgt 1 kleine ampul en 1/3 krijgt 1 grote ampul	70% krijgt 50mg en 30% krijgt 75mg
Gemiddelde kosten per week	$(2/3 \times €596,73) + (1/3 \times €1161,72) = €785,06$	$(70\% \times €74,89 + 30\% \times €107,36) * 7 = € 592,417$
Aantal weken behandeling van non-responders	13	4
Totale kosten voor non-responders	€ 10.205,78	€ 2.369,67
Totale kosten voor responders	€ 40.823,12	€ 30.805,68

* gebaseerd op de DDD van de WHO

Tot slot dient te worden vermeld dat er in deze BIA geen rekening wordt gehouden met het eigen risico en/of eigen bijdragen en er wordt uitgegaan van 100% therapietrouw.

2.4 Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- Er wordt uitgegaan van een gelijke therapeutische waarde van romiplostim ten opzichte van eltrombopag.
- De marktverdeling tussen romiplostim en eltrombopag zal gelijk zijn.
- De kosten voor controle bezoeken aan de medisch specialist zijn voor patiënten die romiplostim gebruiken ongeveer gelijk aan die van patiënten die eltrombopag gebruiken.
- Ongeveer 2/3 van de patiënten die romiplostim gaan gebruiken wegen minder dan 46kg (en komen toe met een kleine ampul), het overige deel weegt meer dan 46kg en heeft een grote ampul nodig.
- Van de kinderen met ITP zal 25% chronische ITP krijgen.
- Het responspercentage zal 52% zijn.
- De non-responders zullen 13 weken met romiplostim behandeld worden

3 Budget impact analyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budget impact wanneer romiplostim aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP).

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

De budget impact analyse gaat in per 1 juli 2018. De kosten voor het jaar 2018 zijn daarom gehalveerd omdat patiënten nog maar een half jaar behandeld worden. Voor de non-responders wordt wel uitgegaan van de volledige behandeling (deze duurt altijd korter dan een half jaar).

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van romiplostim aan het behandelarsenaal voor chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP), rekening houdend met substitutie van eltrombopag. De kosten voor het jaar 2018 zijn gehalveerd omdat de BIA uitgaat van een startdatum van 1 juli 2018.

Jaar	romiplostim			substitutie: eltrombopag			totale meerkosten na substitutie				
	non-responders	responders	totaal	non-responders	responders	totaal					
	aantal patiënten	totale kosten	aantal patiënten	totale kosten		aantal patiënten	totale kosten	aantal patiënten	totale kosten		
2018	7	€ 71.440	7	€ 142.881	€ 214.321	6	€ 14.218	8	€ 123.223	€ 137.441	€ 76.881
2019	7	€ 71.440	14	€ 571.524	€ 642.964	6	€ 14.218	16	€ 492.891	€ 507.109	€ 135.855
2020	7	€ 71.440	21	€ 857.286	€ 928.726	6	€ 14.218	24	€ 739.336	€ 753.554	€ 175.172

De laatste kolom is als volgt berekend: de totale kosten van romiplostim worden verminderd met de totale kosten (substitutie) van eltrombopag om op de 'totale meerkosten na substitutie' te komen.

4 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 van 1 tot 18 jaar in aanmerking komen voor romiplostim.

Rekening houdend met ongeveer 14 nieuwe chronische ITP patiënten die jaarlijks in aanmerking komen voor romiplostim, een response percentage van 52% en alle andere aannames, zal de uitbreiding van de bijlage 2 voorwaarde gepaard gaan met meerkosten van ongeveer €0,2 miljoen. Hierbij is rekening gehouden met substitutie van het middel eltrombopag.

In deze budget impact analyse is gerekend met ampullen van 250 µg en 500 µg. Vaak is maar een deel van de gehele ampul nodig, en moet de rest weggegooid worden omdat romiplostim niet bewaard kan worden. De aanvrager heeft aangegeven dat er een nieuwe ampul van 125 µg op de Nederlandse markt zal komen. Doordat de dosering van romiplostim dan beter afgestemd kan worden zal dit leiden tot aanzienlijk minder verspilling. Het overgrote deel van de hierboven genoemde meerkosten zullen dan verdwijnen. Een voorwaarde hiervoor is wel dat de prijs van deze 125µg ampul ongeveer de helft zal zijn van de 250 µg ampul.

5 Referenties

- 1 Samenvatting van de Productkenmerken Nplate® 2018.
- 2 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.
- 3 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.
- 4 Rapport Zorginstituut Nederland: Budget impact analyse eltrombopag (Revolade®) bij de behandeling van chronische idiopathische trombocytopenische purpura (oktober 2016).
- 5 Tarantino, M. D., Bussel, J. B., Blanchette, V. S., et al. (2016). Romiplostim in children with immune thrombocytopenia: a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *The Lancet*, 388(10039), 45-54.
- 6 Denekamp schaal via <https://www.kinderformularium.nl/denekamp-schaal>