

Aan de Minister van Volksgezondheid,
Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ 'S-GRAVENHAGE

Uw brief van
12 maart 2009

Uw kenmerk
Farmatec/FZ-2919252

Datum
13 juli 2009

Ons kenmerk
PAK/29057752

Behandeld door
M.R. Kuijpers , apotheker/

Doorkiesnummer
(020) 797 85 64

Onderwerp
GVS-beoordeling romiplostim (Nplate[®])

Geachte heer Klink,

In uw brief van 12 maart 2009 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) verzocht een beoordeling uit te voeren over de vraag of Nplate[®] (romiplostim poeder voor oplossing voor injectie) onderling vervangbaar is met een middel dat is opgenomen in het verzekerde pakket en zo nee, een beoordeling van de therapeutische waarde van dit middel uit te voeren.

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) van het CVZ heeft de inhoudelijke beoordeling inmiddels afgerond. De overwegingen hierbij treft u aan in het CFH-rapport 09/15 dat als bijlage is toegevoegd. De CFH is tot de conclusie gekomen dat romiplostim niet onderling vervangbaar is met enig in het pakket opgenomen middel. Daarnaast heeft de commissie een oordeel gegeven over de therapeutische waarde van dit middel bij de behandeling van chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen.

Op basis van dit oordeel van de CFH en na het horen van de belanghebbende partijen en bestuurlijke overwegingen heeft het CVZ zijn advies over opname van romiplostim poeder voor oplossing voor injectie (Nplate[®]) in het te verzekeren pakket vastgesteld.

Advies CVZ

Het CVZ adviseert u om het middel romiplostim aan te wijzen als een te verzekeren prestatie en Nplate[®] op te nemen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering (Rzv).

Achtergrond

Romiplostim is als weesgeneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van volwassen patiënten met chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) die splenectomie hebben ondergaan en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulines). Tevens kan behandeling met romiplostim worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassen patiënten die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

Romiplostim is in de handel als 250 en 500 µg poeder voor injectie. De behandeling dient volgens de registratietekst plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. Romiplostim wordt éénmaal per week als een subcutane injectie toegediend. Het wordt in de registratietekst aanbevolen om, als de behandeling met romiplostim wordt gestaakt, de ITP-behandeling opnieuw te starten conform de huidige behandelrichtlijnen.

Uitkomsten CFH-beoordeling

De CFH oordeelt dat romiplostim niet onderling vervangbaar is met een ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Voor behandeling van patiënten met chronische ITP die refractair zijn op eerstelijnsbehandeling en splenectomie (tweedelijnsbehandeling) hebben ondergaan zijn geen andere voor deze aandoening geregistreerde geneesmiddelen beschikbaar. Op grond van de status weesgeneesmiddel heeft uw ministerie aan de fabrikant van romiplostim vrijstelling verleend voor de verplichting van farmaco-economisch onderzoek.

De CFH concludeert dat bij de behandeling van chronische idiopathische trombocytopenische purpura bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie, romiplostim een therapeutische meerwaarde heeft.

Kosten van de behandeling

Naar verwachting zullen er 113 tot 170 patiënten met chronische idiopathische trombocytopenische purpura worden behandeld met romiplostim. Als al deze patiënten worden behandeld zullen de meerkosten voor het farmaciebudget kunnen oplopen tot € 5,2 - 6,1 miljoen. Overigens zullen deze kosten pas in het derde jaar worden bereikt. Onzekere factoren zijn het aantal patiënten dat behandeling nodig heeft, de behandelduur en het off-label gebruik als tweedelijnsbehandeling door patiënten die ook in aanmerking komen voor splenectomie.

Consultatie belanghebbende partijen

Een schriftelijke reactie is ontvangen van Amgen, de fabrikant van romiplostim (Nplate®), de Farmaceutische Advies Groep (FAG) van Zorgverzekeraars Nederland (ZN), de ITP Patiëntenvereniging Nederland en de Stichting Hemato-Oncologie Voor Volwassenen Nederland (HOVON). De geconsulteerde partijen zijn het inhoudelijk eens met het advies van het CVZ. De fabrikant vraagt om een verduidelijking met betrekking tot de formulering van de nadere voorwaarden.

Overwegingen CVZ

- De CFH komt tot de conclusie dat romiplostim niet kan worden geclusterd met enig ander in het GVS opgenomen geneesmiddel. Bij een eventuele opname in het pakket zal romiplostim dienen te worden geplaatst op bijlage 1B van de Regeling.
- Volgens de CFH heeft romiplostim alleen een aangetoonde meerwaarde bij de behandeling van volwassen refractaire patiënten met chronische idiopathische trombocytopenische purpura die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie. Dit is conform de claim van de fabrikant. Behandeling van verzekerden jonger dan 18 jaar wordt afgeraden vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid.
- Als off-label gebruik van romiplostim wordt gezien het gebruik bij een andere indicatie dan chronische idiopathische trombocytopenische purpura en bij patiënten met deze aandoening die geen splenectomie hebben ondergaan terwijl ze daarvoor geen contra-indicatie hebben. De CFH heeft voor het off-label gebruik van romiplostim geen therapeutische meerwaarde geconcludeerd.
- Gezien de meerkosten voor het farmaciebudget door opname van romiplostim en de beperkte plaats waarvoor de CFH een meerwaarde van dit geneesmiddel ziet, acht het CVZ het gewenst dat opname van romiplostim op bijlage 1B gepaard

gaat met een indicatiebeperking op bijlage 2. Op die wijze is het mogelijk de vergoeding van romiplostim te beperken tot die patiënten waarvoor het geneesmiddel volgens de CFH een meerwaarde heeft.

- Gezien het karakter van het geneesmiddel, de status als weesgeneesmiddel en de daarmee samenhangende behoefte aan aanvullende gegevens uit observationeel onderzoek, is het CVZ het eens met de patientenvereniging dat het wenselijk is om een landelijk registratiesysteem voor de behandeling van ITP met romiplostim op te zetten. Voor de behandeling van ernstige (zeldzame) aandoeningen is registratie van gegevens belangrijk, o.a. om meer inzicht te krijgen in de toepasbaarheid en de doelmatigheid van behandelingen in de praktijk. De registratie van behandelgegevens is primair een verantwoordelijkheid van de behandelaren. Door facilitering van de ontwikkeling van een infrastructuur voor registratie en verankering in regelgeving zou uw ministerie dit kunnen bevorderen.

Het CVZ adviseert u om romiplostim in het geneesmiddelenvergoedingssysteem op te nemen en het te plaatsen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Als nadere voorwaarde stelt het CVZ de volgende formulering voor:

60. Romiplostim

Voorwaarde:

uitsluitend voor een verzekerde van 18 jaar en ouder met chronische idiopathische trombocytopenische purpura die

- splenectomie heeft ondergaan en refractair is op andere behandelingen
- een contra-indicatie heeft voor splenectomie en niet meer voldoende reageert op andere behandelingen, waaronder in ieder geval corticosteroiden.

Hoogachtend,

mw. H.B.M. Grobbink CCMM
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur

Rapport

CFH-rapport 09/15

romiplostim (Nplate®)

**vastgesteld in de CFH-vergadering van 25
mei 2009**

Uitgave

College voor zorgverzekeringen
Postbus 320
1110 AH Diemen
Fax (020) 797 85 00
E-mail info@cvz.nl
Internet www.cvz.nl

Volgnummer

29036201

Afdeling

Pakket

Auteur

dr. M. van der Graaff

Doorkiesnummer

Tel. (020) 797 8892

Bestellingen

CFH-rapporten staan op de website (www.cvz.nl).

Inhoud:

pag.

1	1.	Inleiding
1	2.	Nieuwe chemische verbinding
1	2.a.	romiplostim (Nplate®)
1	2.a.1.	Voorstel fabrikant
1	2.a.2.	Beoordeling opname in het GVS
1	2.a.3.	Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.4.	Conclusie onderlinge vervangbaarheid
2	2.a.5.	Standaarddosering
2	2.a.6.	Conclusie plaats in het GVS
2	2.a.7.	Therapeutische waardebeoordeling
2	2.a.8.	Conclusie therapeutische waarde
3	2.a.9.	Beoordeling doelmatigheid
3	2.b.	Kostenconsequentieraming
3	3.	Conclusie

Bijlage(n)

1. Brief van de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport d.d. 12 maart 2009
2. Farmacotherapeutisch rapport Nplate®
3. Kostenconsequentieraming Nplate®

1. Inleiding

In de brief van 12 maart 2009 verzoekt de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport het College voor zorgverzekeringen een inhoudelijke toetsing uit te voeren over Nplate®.

2. Nieuwe chemische verbinding

2.a. romiplostim (Nplate®)

Samenstelling Geregistreerde indicatie

Poeder voor injectievloeistof 250 en 500 µg.
Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines) en kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.

2.a.1. Voorstel fabrikant

De fabrikant stelt voor romiplostim te plaatsen op bijlage 1B, omdat het niet onderling vervangbaar is met een ander geneesmiddel geregistreerd voor de behandeling van ITP.

2.a.2. Beoordeling opname in het GVS

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen moet eerst worden beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Romiplostim is geïndiceerd als derdelijnstherapie voor patiënten met splenectomie en patiënten met een contraïdicatie voor splenectomie die beiden refractair zijn op andere behandelingen, zoals corticosteroiden en immunoglobulines. Voor deze patiënten is geen geregistreerde behandeling beschikbaar. Concluderend kan worden gesteld dat er geen geneesmiddel in het GVS is opgenomen waarmee de onderlinge vervangbaarheid kan worden getoetst. Hiermee komt romiplostim niet in aanmerking voor plaatsing op bijlage 1A.

2.a.3. Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

Gelijksoortig indicatiegebied	n.v.t.
Gelijke toedieningsweg	n.v.t.
Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie	n.v.t.
Klinische relevante verschillen in eigenschappen	n.v.t.

2.a.4. Conclusie onderlinge vervangbaarheid

Romiplostim is niet onderling vervangbaar.

2.a.5. Standaarddosis

Niet van toepassing

2.a.6. Conclusie plaats in het GVS

Er zijn geen geneesmiddelen waarmee romiplostim onderling vervangbaar is en het geneesmiddel kan daarom niet op bijlage 1A worden geplaatst. Om te bepalen of het middel in aanmerking komt voor plaatsing op bijlage 1B dient de therapeutische waarde te worden bepaald.

2.a.7. Therapeutische waardebepaling

Werkzaamheid/effectiviteit. Met romiplostim kan bij refractaire patiënten met Idiopathische Trombocytopenische Purpura het bloedplaatjesaantal significant worden verhoogd ten opzichte van placebo bij patiënten met splenectomie en patiënten met een contraïndicatie voor splenectomie. Bovendien is het gebruik van rescue medicatie significant verminderd in de patiënten die romiplostim gebruiken. Er werden geen statistisch significante verschillen in de incidentie van klinisch relevante bloedingen (= graad 3) tussen de met romiplostim en placebo behandelde patiënten waargenomen. Wel is er een relatie tussen bloedplaatjesaantal en bloedingen in klinisch onderzoek waargenomen.

Bijwerkingen. De meest frequent gemelde bijwerkingen, die gerelateerd zijn aan de behandeling zijn hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en artralgie. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. Het voornaamste risico bij behandeling met romiplostim is verhoogd reticuline in het beenmerg. Dit risico dient samen met trombo-embolische gebeurtenissen en immunogeniciteit nog verder in kaart te worden gebracht.

Kwaliteit van leven. Ondanks significante verbetering in verschillende onderdelen van de kwaliteit van leven vragenlijst is het niet aangetoond dat het verhogen van de bloedplaatjes aantallen door romiplostim de kwaliteit van leven verbetert.

Ervaring. De ervaring is beperkt.

Toepasbaarheid. Romiplostim dient niet toegepast te worden voor de behandeling van trombocytopenie met een andere oorzaak dan ITP (bv. Myelodysplastische Syndromen). Tijdens het gebruik van romiplostim en na het staken van de behandeling is het belangrijk de bloedplaatjesaantallen te controleren. Verder dient rekening gehouden te worden bij toepassing van romiplostim met mogelijke complicaties (bv. trombotische/trombo-embolische complicaties).

2.a.8. Conclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van Chronische Idiopathische Trombocytopenische Purpura bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft romiplostim een therapeutische meerwaarde.

2.a.9. Beoordeling doelmatigheid

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

2.b. Kostenconsequentieraming

Naar verwachting zullen circa 113 tot maximaal 170 ITP patiënten met romiplostim behandeld worden. Opname van romiplostim in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 5,2-6,1 miljoen in het derde jaar. In verband met onvolledige marktpenetratie worden de kosten in het eerste en tweede jaar op respectievelijk € 3,1-3,7 en € 4,2-4,9 miljoen geschat. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen: het aantal patiënten dat behandeling nodig heeft, de behandelduur en het off-label gebruik als tweedelijnsbehandeling voor patiënten die ook in aanmerking zouden komen voor splenectomie.

3. Conclusie

Bij de behandeling van Chronische Idiopathische Trombocytopenische Purpura bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft romiplostim een therapeutische meerwaarde. Opname van romiplostim in het GVS gaat gepaard met meerkosten.

De Voorzitter van de Commissie
Farmaceutische Hulp

De Secretaris van de Commissie
Farmaceutische Hulp

Prof. dr. J.H.M. Schellens

Dr. M. van der Graaff

Farmacotherapeutisch rapport romiplostim (Nplate®) bij de indicatie Idiopathische Thrombocytopenische Purpura

1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel romiplostim (Nplate®) injectievloeistof. Voor de bepaling van de therapeutische waarde is vergeleken met beste ondersteunende zorg. Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen:

Werkzaamheid/effectiviteit. Met romiplostim kan bij refractaire patiënten met Idiopathische Trombocytopenische Purpura het bloedplaatjesaantal significant worden verhoogd ten opzichte van placebo bij patiënten met splenectomie en patiënten met een contraïndicatie voor splenectomie. Bovendien is het gebruik van rescue medicatie significant verminderd in de patiënten die romiplostim gebruiken. Er werden geen statistisch significante verschillen in de incidentie van klinische relevante bloedingen (= graad 3) tussen de met romiplostim en placebo behandelde patiënten waargenomen. Wel is er een relatie tussen bloedplaatjesaantal en bloedingen in klinisch onderzoek waargenomen.

Bijwerkingen. De meest frequent gemelde bijwerkingen, die gerelateerd zijn aan de behandeling zijn hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en artralgie. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. Het voornaamste risico bij behandeling met romiplostim is verhoogd reticuline in het beenmerg. Dit risico dient samen met trombo-embolische gebeurtenissen en immunogeniciteit nog verder in kaart te worden gebracht.

Kwaliteit van leven. Ondanks significante verbetering in verschillende onderdelen van de kwaliteit van leven vragenlijst is het niet aangetoond dat het verhogen van de bloedplaatjesaantallen door romiplostim de kwaliteit van leven verbetert.

Ervaring. De ervaring is beperkt.

Toepasbaarheid. Romiplostim dient niet toegepast te worden voor de behandeling van trombocytopenie met een andere oorzaak dan ITP (bv. Myelodysplastische Syndromen). Tijdens het gebruik van romiplostim en na het staken van de behandeling is het belangrijk de bloedplaatjesaantallen te controleren. Verder dient rekening gehouden te worden bij toepassing van romiplostim met mogelijke complicaties (bv. trombotische/trombo-embolische complicaties).

Eindconclusie therapeutische waarde

Bij de behandeling van Chronische Idiopathische Trombocytopenische Purpura bij volwassen refractaire patiënten die splenectomie hebben ondergaan of gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie heeft romiplostim een therapeutische meerwaarde.

2. Inleiding

romiplostim

Geneesmiddel	Nplate®
Samenstelling	250 en 500 µg poeder voor injectievloeistof
Geregistreerde indicatie	Chronische immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura (ITP) bij volwassenen die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobulines) en kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij volwassenen die geen splenectomie hebben ondergaan en bij wie een chirurgische ingreep gecontraïndiceerd is.
Dosering	Begindosering: 1 µg/kg lichaamsgewicht, 1x per week subcutaan. De dosering 1x per week verhogen in stappen van 1 µg/kg tot een bloedplaatjesaantal van = 50 x 10 ⁹ /l is bereikt. Bij een stabiel bloedplaatjesaantal (= 50 x 10 ⁹ /l) gedurende minstens vier weken zonder aanpassing van de dosering het bloedplaatjesaantal

	<p>maandelijks bepalen. Onderhoudsdosering: Bloedplaatjesaantal < 50 x 10⁹/l: verhoog de wekelijkse dosering met 1 µg/kg. > 200 x 10⁹/l gedurende twee weken: verlaag de wekelijkse dosering met 1 µg/kg > 400 x 10⁹/l: romiplostim niet toedienen. Indien bloedplaatjesaantal gedaald is tot < 200 x 10⁹/l: hervat toediening met wekelijkse dosering verlaagd met 1 µg/kg. De maximale wekelijkse dosering is 10 µg/kg lichaamsgewicht. Wanneer na vier weken toediening van 10 µg/kg het bloedplaatjesaantal niet is gestegen tot een voldoende niveau om bloedingen te voorkomen: de behandeling staken.</p>
Werkingsmechanisme	<p>Trombopoëetine (TPO) receptor (c-mpl)-agonist bereid door recombinant-DNA-techniek. Het is een Fc-peptidiefusieproteïne (peptibody) dat de groei en volwassenheidsfase van megakaryocyten stimuleert door binding aan de TPO-receptor, resulterend in een toename van bloedplaatjesproductie. Romiplostim vertoont geen homologie met endogeen trombopoëetine.</p>
Bijzonderheden	<p>Romiplostim is geregistreerd als weesgeneesmiddel</p>

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas (zie bijlage 1).

3. Uitgangspunten beoordeling

3.a. Toepassingsgebied

Etiologie: Idiopathisch Trombocytopenische Purpura (ITP), ook wel auto-immuun-trombocytopenische purpura genoemd, is een auto-immuunziekte waarbij trombocyten beladen met autoantistoffen worden afgebroken door macrofagen in de milt. Bovendien kan de binding van de autoantistoffen aan het membraan de trombocytenfunctie verminderen. Hierdoor ontstaan lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie) en verhoogde bloedingsneiging. De diagnose ITP wordt per uitsluiting gesteld. Er zijn twee vormen van ITP, de acute en de chronische vorm. Acute ITP treedt vooral op bij kinderen in aansluiting op een virale of bacteriële infectie. Meestal duurt de trombopenie slechts enkele weken en vindt er spontane, volledige genezing plaats. Houdt de trombopenie langer dan 6 maanden aan dan is er per definitie sprake van chronische ITP. Bij volwassenen is spontane remissie zeldzaam en heeft ITP veel vaker een chronisch beloop.

Klinische presentatie: De ernst van de bloeding is afhankelijk van de mate van trombocytopenie en kan variëren van kleine puntvormige huidbloedingen (petechiën) en slijmvliesbloedingen tot bloedingen in het maagdarmkanaal en cerebrale bloedingen.

Epidemiologie: Nederlandse gegevens over incidentie en prevalentie van ITP ontbreken. Volgens de fabrikant is de prevalentie in Nederland op basis van eigen onderzoek en aan de hand van de PHARMO database 2,4 per 100.000 personen.¹ Schattingen van de prevalentie bij volwassenen in Duitsland en UK zijn resp. 3,2 en 3,5 per 100.000 per jaar². Bij volwassenen komt ITP 1,7x meer bij vrouwen voor dan bij mannen.²

Behandeling: Het doel van de behandeling met romiplostim in refractaire ITP patiënten is de trombocyten aantallen te verhogen om bloedingen te voorkomen. Behandeling van ITP patiënten dient overwogen te worden wanneer het trombocytenaantal onder de 30 x 10⁹/l daalt.³ Onder deze waarde hebben ITP patiënten een verhoogd risico op levensbedreigende bloedingen.⁴ Voor een overzicht van de standaard/gebruikelijke behandeling van ITP bij volwassenen wordt verwezen naar rubriek 3B keuze vergelijkende behandeling.

3.b. Keuze vergelijkende behandeling

Eerstelijns therapie

De eerstelijns therapie bij ITP bestaat uit het geven van corticosteroiden.⁵ Corticosteroiden remmen de afbraak van met autoantilichamen beladen trombocyten in de milt door Fc-receptorblokkade en hebben tevens een immuunsuppressief effect.^{2,3} Intraveneus immuunglobuline (IVIg) heeft een tijdelijk effect van niet meer dan 3 à 4 weken. Een algemene afspraak is dat IVIg gebruikt wordt in spoedeisende situaties en in voorbereiding op een operatie.² Eerstelijns therapie is slechts in ongeveer 30% van de gevallen effectief op lange termijn.⁶

Tweedelijns therapie

Voor patiënten die niet op eerstelijns behandeling reageren, is splenectomie de meest effectieve therapie. Het resulteert bij 60-73% van de patiënten in een persisterende remissie.⁷ Bij ITP worden trombocyten beladen met autoantistoffen afgebroken door macrofagen in de milt, daarom wordt door de milt te verwijderen de afbraak van bloedplaatjes beperkt. 30 % van de bloedplaatjes worden in de milt geproduceerd. Het verwijderen van de milt is de meest effectieve en misschien ook de enige curatieve behandeling en is daardoor geïndiceerd na het falen van de eerstelijns therapie.⁶ De respons op splenectomie is moeilijk te voorspellen, 20-34% van de patiënten is refractair na splenectomie.^{6,7} Het verwijderen van de milt heeft nadelen, zoals comorbiditeit en een verhoogd risico op infecties (pneumokokken, Haemophilus influenzae of meningokokken).

Derdelijns therapie

Als derdelijns therapie wordt rescue medicatie toegepast zoals additionele corticosteroiden, immunoglobuline en trombocytentransfusies.⁸ Steeds vaker worden ook off-label therapieën toegepast, zoals rituximab, azathioprine en danazol.³

Conclusie:

Romiplostim is geïndiceerd als derdelijns therapie voor patiënten met splenectomie die refractair zijn op andere behandelingen, zoals corticosteroiden en immunoglobulines. Voor deze patiënten is geen andere geregistreerde behandeling beschikbaar. Romiplostim dient daarom vergeleken te worden met de best ondersteunende zorg. Deze 'watch and rescue' therapie bestaat uit noodmedicatie, zoals additionele corticosteroiden, immunoglobuline, en trombocytentransfusies die nodig zijn om de inadequaat gecontroleerde bloedplaatjesaantallen te adresseren en de bloedingen tegen te gaan.

Ook voor volwassenen met een contraïndicatie voor splenectomie is geen geregistreerde behandeling beschikbaar en dient romiplostim vergeleken te worden met de best ondersteunende zorg.

3.c. Methodiek van beoordeling

Bij de beoordeling wordt bij voorkeur gebruik gemaakt van de IB tekst van het registratiedossier, de EPAR/NPAR en van direct vergelijkende onderzoeken, die gepubliceerd zijn in peer reviewed tijdschriften. Een literatuuronderzoek is uitgevoerd met de meest recente bestanden van Med-line, Embase en Cochrane op 17 maart 2008. De volgende zoektermen zijn daarbij gebruikt: Immune thrombocytopenia, ITP, immune thrombocytopenic purpura, autoimmune thrombocytopenia en romiplostim. Dit heeft geen aanvullende publicaties opgeleverd.

4. Therapeutische waarde

De therapeutische waarde van romiplostim is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak.

4.a. Werkzaamheid/effectiviteit

De werkzaamheid kan worden beoordeeld aan de hand van het verhogen van trombocytenaantallen ($= 50 \times 10^9/l$) en het behouden van trombocytenaantallen $= 50 \times 10^9/l$ gedurende tenminste 6 weken van de laatste 8 weken behandeling, en vermindering van de co-medicatie en gebruik van rescue medicatie.

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

Kuter et al, twee gerandomiseerde onderzoeken⁹

In het onderzoek van Kuter et al worden de resultaten van twee dubbelblinde, gerandomiseerde studies beschreven waarin romiplostim is vergeleken met placebo. Eén onderzoek met 63 ITP patiënten die splenectomie hebben ondergaan en een onderzoek met 62 ITP patiënten zonder miltverwijdering. Romiplostim werd wekelijks toegediend gedurende 24 weken (begin dosering

1 µg/kg subcutaan), waarbij de dosering werd aangepast om een trombocytenaantal tussen 50-200 x 10⁹/l te handhaven.⁹

Belangrijkste inclusiecriteria voor beide onderzoeken:

- ITP patiënten die refractair of intolerant zijn voor andere behandelingen (corticosteroiden en immunoglobulines).

- bloedplaatjestelling van 30 x 10⁹/l of minder.

- 18 jaar of ouder en geen actieve maligniteiten of voorgeschiedenis van stamcefawijkingen.

Behalve voor de splenectomie status waren er geen statistisch significante verschillen tussen de inclusie criteria voor beide studies. Opgemerkt dient te worden dat in de tweede studie patiënten geïnccludeerd konden worden zonder splenectomie, terwijl geen sprake was van een contraïndicatie voor een chirurgische ingreep waarvoor romiplostim is geïndiceerd. Opzet Patiënten konden de huidige therapie met corticosteroiden, azathioprine of danazol in een stabiele dosis blijven continueren. De overige therapieën (IVIg, Anti-Rhesus (D) immunoglobuline (anti-D), rituximab) werden gestopt voor start van de studie. Eenentwintig patiënten die geen splenectomie hadden ondergaan en 18 patiënten die splenectomie hadden ondergaan kregen medicamenteuze behandeling (met name corticosteroiden) bij aanvang van het onderzoek.

Alleen gedurende de eerste 12 weken mocht de dosis van de gelijktijdige toegediende co-medicatie (corticosteroiden, azathioprine of danazol) worden verlaagd indien het aantal trombocyten > 100 x 10⁹/l was. Verhogen van de dosis van de genoemde middelen of het gebruik van rescue medicatie (IVIg, trombocytentransfusies, antiD-immunoglobuline en corticosteroiden) was toegestaan om bloedingen te voorkomen of te behandelen.

Primaire eindpunt

Primair eindpunt van deze onderzoeken was een duurzame bloedplaatjesrespons gedefinieerd als een bloedplaatjesrespons van = 50 x 10⁹/l gedurende ten minste 6 weken van de laatste 8 weken behandeling (behandelperiode van 24 weken), zonder toediening van rescuetherapie.

Secundaire eindpunten

Secundair eindpunt was de algehele bloedplaatjesrespons gedefinieerd als het bereiken van een duurzame of voorbijgaande bloedplaatjesrespons, waarbij de voorbijgaande trombocytenrespons werd gedefinieerd als wekelijkse bloedplaatjesaantallen = 50 x 10⁹/l voor 4 of meer keer gedurende het onderzoek. Andere secundaire eindpunten waren vermindering van co-medicatie en gebruik van rescuetherapie tijdens romiplostim gebruik. Bovendien waren veiligheid en kwaliteit van leven secundaire eindpunten.

Resultaten

Een duurzame bloedplaatjesrespons werd bereikt bij 16 van de 42 splenectomiepatiënten met romiplostim (zie tabel 1) versus niet één van de 21 placebopatiënten (verschil in respons 38%, p=0.0013). Bij de patiënten zonder miltverwijdering werd een duurzame respons bereikt bij 25 van de 41 patiënten met romiplostim en 1 van de 21 patiënten met placebo (56% verschil, p<0.0001). In de met romiplostim behandelde patiënten werd de algehele bloedplaatjesrespons (voor definitie zie tabel 1) gezien bij 79% (33/42) van de splenectomiepatiënten en 88% (36/41) van de patiënten zonder splenectomie. In de placebogroepen was dit respectievelijk 0% (0/21) en 14% (3/21).

Tabel 1. Samenvatting van belangrijke werkzaamheidresultaten van de placebogecontroleerde studies⁹

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

^a Duurzame bloedplaatjes respons werd gedefinieerd als $= 50 \times 10^9/l$ gedurende ten minste 6 weken van de laatste 8 weken behandelperiode, zonder toediening van rescuetherapie

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

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

Vermindering co-medicatie en gebruik van rescue medicatie (resultaten van beide studies samen)

Tijdens de eerste 12 weken van beide studies stopte 52% (12 van 23) van de romiplostimpatiënten met de gebruikte co-medicatie tegen 19% (3 van 16) van de placebo patiënten. Bij additioneel 35% (8 van 23) van de patiënten met romiplostim en 19% (3 van 16) van de patiënten met placebo verminderde tenminste een van de gebruikte co-medicaties met meer dan 25%. Het gebruik van rescue medicatie was significant verschillend ($p < 0.0001$; tabel 1): meer placebopatiënten ontvingen rescue medicatie (60%) dan romiplostimpatiënten (22%).⁹

Bloedingen

Bloedingen zijn in de twee gerandomiseerde studies niet meegenomen als effectiviteiteindpunt, deze gegevens werden gemeld bij de veiligheidssectie. De bespreking van de bloedingen wordt in dit rapport bij effectiviteit vermeld:

Bloedingen van graad 3 of hoger zijn gedefinieerd als klinisch relevante bloedingen. Over het gehele klinische ITP-programma werden geen statistisch significante verschillen in de incidentie van klinisch relevante bloedingen tussen met romiplostim en placebo behandelde patiënten waargenomen (1b tekst, CHMP assessment report).

In de twee placebogecontroleerde onderzoeken meldden 9 patiënten een bloeding die ernstig werd geacht (5 [6,0%] romiplostim, 4 [9,8%] placebo; Odds Ratio [romiplostim/placebo] = 0,59; 95% CI = (0,15; 2,31)). In een post hoc analyse kwam naar voren dat bloedingen van graad 2 of hoger werden gemeld door 15% van de met romiplostim behandelde patiënten en 34% van de met placebo behandelde patiënten (Odds Ratio; [romiplostim/placebo] = 0.35; 95% CI = (0,14; 0,85)). Een effect van romiplostim in de afname van bloedingen kan hieruit niet geconcludeerd worden (CHMP assessment report).

Bussel et al, long term extension study¹⁰

In de open-label vervolgstudie van Bussel et al werden patiënten ingesloten die de bovenstaande twee fase 3 studies doorlopen hadden en waarbij de bloedplaatjesaantallen kleiner waren dan $50 \times 10^9/l$ na stoppen van de studiemedicatie.

Aangezien dit de enige studie is waarbij gekeken is naar de langetermijn effecten van romiplostim in deze kleine groep patiënten en deze studie een vervolg is op de bovenstaande placebo gecontroleerde studies worden de resultaten van deze vervolgstudie hieronder besproken. 75% van de patiënten waren in de eerdere studies met romiplostim behandeld en 25% met placebo. In deze eenarmige studie werden de patiënten tot 156 weken (gemiddeld 69 weken) behandeld met romiplostim en werd de veiligheid en duur van de bloedplaatjesrespons op lange termijn onderzocht. Op het moment van evaluatie namen 143 patiënten (waarvan 60% splenectomie had ondergaan) deel aan het onderzoek.

Eindpunten

In dit onderzoek werd de veiligheid en de werkzaamheid van romiplostim geëvalueerd op basis van de bloedplaatjesrespons en het aantal patiënten waarbij het gebruik van co-medicatie (corticosteroiden, danazol, azathioprine) kon worden verlaagd of gestaakt.

Bloedplaatjesrespons was daarbij gedefinieerd als aantal bloedplaatjes $= 50 \times 10^9/l$ en verdubbeld ten opzichte van de uitgangswaarde, zonder gebruik van rescuemedicatie (IV(anti-D)immunoglobuline, bloedplaatjestransfusie, steroiden, antifibrinolytica, verhoging co-medicatie) in de voorafgaande 8 weken.

Resultaten

Bloedplaatjesrespons. Een bloedplaatjesrespons werd waargenomen bij 30% van de patiënten na de eerste dosis romiplostim en bij 51% na de derde dosis. Daarna lag het percentage patiënten met een respons (tot week 144) tussen 47-74%.

Totaal bereikte 87% van de patiënten tenminste eenmaal een bloedplaatjesrespons. Van de patiënten, waarbij op enig moment een bloedplaatjesrespons werd vastgesteld, trad deze respons gedurende 67% van de studieweken op (mediaan 78%; range: 2-100% van de weken).¹⁰

Bij 13% (18 patiënten) trad geen bloedplaatjesrespons op. Acht van deze patiënten staakten het onderzoek.

Rescue en co-medicatie. Het percentage patiënten die tenminste eenmaal in een 12 weken durende periode rescue medicatie nodig had daalde van 23% (gedurende week 1-12) naar 15% gedurende week 24-36. Gedurende de daarop volgende periodes van telkens 12 weken lag het percentage tussen 12-18%, uitgezonderd in de periode van 132-144 weken (24%).

Van de patiënten die bij start van de studie co-medicatie ontvingen (22%) stopte de helft met het gebruik van deze medicatie en kon bij nog eens 34% van de patiënten de dosering met 25% worden verlaagd.¹⁰

Bloedingen

In het open vervolgonderzoek van Bussel et al. werd op basis van een posthoc analyse geconcludeerd dat het aantal patiënten waarbij bloedingen optraden daalde van 42% tijdens de eerste 24 weken tot 29% in de daarop volgende 24 weken en tot 23% en 20% tijdens resp. week 48-72 en week 72-96. Veertien ernstige bloedingen traden bij in totaal 12 patiënten op; levensbedreigende of fatale bloedingen werden niet gemeld. De bloedplaatjesaantallen tijdens of rondom het optreden van deze ernstige bloedingen waren $= 30 \times 10^9/l$, uitgezonderd bij één gebeurtenis (conjunctivale bloeding).¹⁰

Discussie:

Volgens de 1B tekst werd over het gehele klinische ITP-programma een omgekeerde relatie tussen het optreden van bloedingen en trombocytenaantallen waargenomen. Alle klinisch significante (= graad 3) bloedingen traden op bij trombocytenaantallen $< 30 \times 10^9/l$. Alle bloedingen = graad 2 traden op bij trombocytenaantallen $< 50 \times 10^9/l$. Het gegeven dat in het open-label onderzoek ernstige bloedingen bijna uitsluitend optreden bij een trombocytenaantal $= 30 \times 10^9/l$ ondersteunt het gegeven dat deze grens gehanteerd wordt in de internationale behandelrichtlijnen van idiopathische trombocytopenische purpura. Er werd geen statistisch significant verschil in de incidentie van klinisch relevante bloedingen (= graad 3) gevonden in de gerandomiseerde studies bij deze kleine patiëntenaantallen. Door de relatie tussen het optreden van bloedingen en een laag trombocytenaantal zou geconcludeerd kunnen worden dat verhogen van de bloedplaatjesaantallen door romiplostim baat kan hebben voor ITP patiënten.

Conclusie:

Met romiplostim kan bij refractaire patiënten met Idiopathische Trombocytopenische Purpura het bloedplaatjesaantal significant worden verhoogd ten opzichte van placebo bij patiënten met splenectomie en patiënten met een contraïndicatie voor splenectomie. Bovendien is het gebruik van rescue medicatie significant verminderd in de patiënten die romiplostim gebruiken. Er werden geen statistisch significante verschillen in de incidentie van klinisch relevante bloedingen (= graad 3) tussen de met romiplostim en placebo behandelde patiënten waargenomen. Wel is er een relatie tussen bloedplaatjesaantal en bloedingen in klinisch onderzoek waargenomen.

4.b. Bijwerkingen

In klinische studies die met romiplostim zijn uitgevoerd bij 271 patiënten zijn de volgende bijwerkingen gemeld die volgens de onderzoekers gerelateerd zijn aan de behandeling: hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en artralgie (CHMP assessment report).

Ernstige bijwerkingen die aan romiplostim werden gerelateerd traden bij 8,5% van de patiënten op. In totaal staakte ca. 7% in de met romiplostim behandelde patiënten de therapie in verband met het optreden van bijwerkingen (CHMP assessment report).

Risico's

Op basis van een analyse van alle volwassen ITP-patiënten die romiplostim kregen was het waargenomen voornaamste risico een toename van reticuline in het beenmerg. Hoewel er geen gegevens over bestaan kan het resultaat van reticulinedepositie als reactie op romiplostim beenmerg fibrose zijn (EPAR, voorwaarden voor gebruik). Bij tenminste 10 van de 271 (3,7%) romiplostim behandelde patiënten in de ITP studies werd toename van reticuline in het beenmerg gevonden.

In het open vervolgonderzoek werden trombotische voorvallen bij ca. 5% gemeld. In de placebogecontroleerde onderzoeken was dit percentage 2,4% in zowel de romiplostim als in de placebogroep.

In klinische onderzoeken is gecontroleerd op antistoffen tegen romiplostim. Van de 271 volwassen ITP patiënten die romiplostim kregen, ontwikkelde één patiënt antistoffen die de activiteit van romiplostim konden neutraliseren, maar deze antistoffen vertoonden geen kruisreactie met endogeen trombopoëtiëne. Ongeveer 4 maanden later testte de patiënt negatief voor neutraliserende antistoffen tegen romiplostim.

Discussie:

Tot nu toe is geen associatie tussen reticuline afzetting in het beenmerg en hematologische afwijkingen of progressie tot clonale myeloproliferatieve afwijkingen gevonden. De incidentie van tromboembolische voorvallen lijkt niet te verschillen van het gevonden percentage in een retrospectieve analyse van patiënten met ITP (5%).¹¹

Conclusie:

De meest frequent gemelde bijwerkingen, die gerelateerd zijn aan de behandeling zijn hoofdpijn, myalgie, vermoeidheid en artralgie. Langdurig gebruik lijkt niet gepaard te gaan met cumulatieve toxiciteit. Het voornaamste risico bij behandeling met romiplostim is verhoogd reticuline in het beenmerg. Dit risico dient samen met trombo-embolische gebeurtenissen en immunogeniciteit nog verder in kaart te worden gebracht.

4.c. Kwaliteit van leven

In de twee gerandomiseerde studies is als secundair eindpunt veranderingen in Kwaliteit van leven meegenomen aan de hand van de ITP-patiënt assessment questionnaire (ITP-PAQ).¹² Patiënten met splenectomie die romiplostim ontvingen vertoonden een significante verbetering ten opzichte van placebo na 24 weken behandeling in 4 van de 10 aspecten van de ITP-PAQ ('Symptoms, p=0.0337; Bother, p=0.0126; Social Activity, p=0.0145 and Woman's Reproductive Health, p=0.0184'). Bij patiënten zonder splenectomie was het onderdeel sociale activiteit significant beter dan placebo (p=0.0458). De overige respectievelijk 6 en 9 van de 10 verschillende onderdelen vertoonden geen significant verschil ten opzichte van placebo, waaronder 'vermoeidheid' en de 'Overall Kwaliteit van Leven'.

Discussie:

Het is de verwachting dat de significante verbetering gerelateerd is aan de toename van bloedplaatjesaantallen door gebruik van romiplostim. Echter, zoals de auteurs zelf bespreken in het artikel¹², kon uit de analyse van de 'gezondheids gerelateerde kwaliteit van leven' gegevens geen conclusie getrokken worden over de relatie tussen de bloedplaatjesrespons en de kwaliteit van leven, omdat de bloedplaatjesaantallen niet constant waren gedurende de behandeling. Bovendien werd er een groter verschil gemeld in kwaliteit van leven bij de splenectomie patiënten dan de patiënten zonder splenectomie, terwijl de bloedplaatjesrespons in deze groepen vergelijkbaar zijn. Ook vanwege de beperkingen van de studie, zoals de kleine patiëntengroepen en de relatief korte duur van de studie, kan er geen conclusie getrokken worden of het effect van romiplostim de kwaliteit van leven verbetert.

Conclusie:

Ondanks significante verbetering in verschillende onderdelen van de kwaliteit van leven vragenlijst is het niet aangetoond dat het verhogen van de bloedplaatjesaantallen door romiplostim de kwaliteit van leven verbetert.

4.d. Ervaring

Vanwege de zeldzaamheid van de aandoening zijn weinig patiënten met romiplostim behandeld. In het EPAR staat vermeld dat totaal 291 patiënten romiplostim ontvingen in klinische onderzoeken.

Conclusie: De ervaring is beperkt.

4.e. Toepasbaarheid

Voorzichtigheid wordt geadviseerd bij ouderen omdat slechts een klein aantal oudere patiënten tot op heden in klinische onderzoeken is geïnccludeerd. Gebruik wordt afgeraden bij kinderen jonger dan 18 jaar vanwege onvoldoende gegevens over veiligheid en werkzaamheid. Gegevens over toepassing van romiplostim bij nier- en leverfunctiestoornissen en bij zwangerschap ontbreken en er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd.

Romiplostim dient niet toegepast te worden voor de behandeling van trombocytopenie als gevolg van Myelodysplastische Syndromen (MDS) of voor de behandeling van trombocytopenie met een

andere oorzaak dan ITP. In theorie kan romiplostim de progressie van hematopoëtische maligniteiten of MDS stimuleren.

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

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

Conclusie: Romiplostim dient niet toegepast te worden voor de behandeling van trombocytopenie met een andere oorzaak dan ITP (bv. Myelodysplastische Syndromen). Tijdens het gebruik van romiplostim en na het staken van de behandeling is het belangrijk de bloedplaatjesaantallen te controleren. Verder dient rekening gehouden te worden bij toepassing van romiplostim met mogelijke complicaties (bv. trombotische/trombo-embolische complicaties).

4.f. Gebruiksgemak

Behandeling met romiplostim dient plaats te vinden onder toezicht van een arts die ervaring heeft met de behandeling van hematologische aandoeningen. Romiplostim wordt éénmaal per week toegediend als subcutane injectie. De aanvangsdosering is 1 µg/kg. De wekelijkse dosering dient te worden verhoogd in stappen van 1 µg/kg totdat de patiënt een bloedplaatjesaantal van $= 50 \times 10^9/l$ bereikt. Bij een stabiel bloedplaatjesaantal ($= 50 \times 10^9/l$) gedurende minstens vier weken zonder aanpassing van de dosering dient het bloedplaatjesaantal maandelijks te worden bepaald. In de open-label extensie studie werden patiënten getraind om zelf de injecties toe te dienen.⁹

5. Overige overwegingen

5.a. Kosten

Tabel 4. Apotheekinkoopprijs (excl. Btw)

Geneesmiddel	Prijs (€)	Gemiddelde dosering	Kosten (€) per jaar
Romiplostim	602,50 euro per flacon van 250 µg	3 µg/kg per week*	31.330 euro

* Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75kg is gemiddeld één injectieflacon van 250 µg per week nodig

6. Door de fabrikant aangegeven waarde van romiplostim

6.a. Claim van de fabrikant

“De werkzaamheid van romiplostim draagt substantieel bij aan de behandeling van de weesindicatie chronische refractaire ITP bij patiënten die splenectomie hebben ondergaan en patiënten die gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie. Romiplostim toonde een significante superioriteit door het veilig verhogen en behouden van plaatjes telling tot hemostatisch niveau in twee placebo gecontroleerde studies. Patiënten op romiplostim toonden statistisch significant minder graad = 2 bloedingen en minder graad = 3 bloedingen dan patiënten op placebo en ‘watch en rescue’ behandeling. Romiplostim verlaagde tevens de comedatie en de noodmedicatie voor ITP, in het bijzonder IVIg. Tenslotte, patiënten die romiplostim ontvangen, ervaren een statistisch significante en klinisch relevante verbetering van verschillende aspecten van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven, zoals fysieke gezondheid, sociale activiteit en vrouwelijke voortplantingsgezondheid. De toediening van romiplostim werd over het algemeen goed getolereerd, met een bijwerkingenprofiel gelijk aan dat van placebo. Romiplostim toont een therapeutische meerwaarde voor ITP patiënten en adresseert een medische noodzaak.”

6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant

Bij behandeling van chronische refractaire Idiopathische Trombocytopenische Purpura bij patiënten die splenectomie hebben ondergaan en patiënten die gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie

heeft romiplostim een therapeutische meerwaarde. De werkzaamheid van romiplostim is in de twee placebo gecontroleerde studies significant verschillend ten opzichte van placebo wat betreft het duurzaam verhogen van de bloedplaatjesaantallen en het gebruik van rescue medicatie. Er kunnen geen conclusies getrokken worden over het verminderen van het aantal bloedingen. Wel is er een relatie tussen bloedplaatjesaantal en bloedingen in klinisch onderzoek waargenomen. De gegevens over de gemelde bijwerkingen zijn redelijk te noemen, zeker gezien het feit dat de behandeling is bedoeld voor refractaire patiënten. Ondanks significante verbetering in verschillende onderdelen van de kwaliteit van leven vragenlijst is het niet aangetoond dat het verhogen van de bloedplaatjesaantallen door romiplostim de kwaliteit van leven verbetert. Romiplostim heeft een therapeutische meerwaarde bij de behandeling van volwassen refractaire ITP patiënten die splenectomie hebben ondergaan en ITP patiënten die gecontraïndiceerd zijn voor splenectomie.

7. CFH-advies

Romiplostim kan worden toegepast als derdelijnstherapie bij patiënten met Idiopathische Trombocytopenische Purpura die splenectomie hebben ondergaan en refractair zijn op andere behandelingen (bv corticosteroiden en immunoglobuline) en romiplostim kan worden overwogen als tweedelijnsbehandeling bij ITP patiënten waarbij splenectomie is gecontraïndiceerd. Romiplostim heeft een significant effect op het verhogen van de bloedplaatjesaantallen en het gebruik van rescue medicatie bij chronische refractaire ITP patiënten. Het voornaamste risico bij de behandeling met 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 immunogeniciteit en trombotische/trombo-embolische complicaties.

8. Literatuur

- ¹ Satia J.A. et al. Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the United Kingdom, Germany, and the Netherlands. 2005, Amgen data
- ² Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Present strategy, guidelines, and new insights. *Netherlands Journal of Medicine*. 2006;64(10): 356-363
- ³ Koene HR. Nieuwe behandelmethoden voor auto-immuuntrombocytopenie. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*. 2007 Nov 24;151(47):2609-14.
- ⁴ Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A. Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*. May 1 2001;97(9):2549-2554
- ⁵ Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). *Blood*. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
- ⁶ Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in Adults. *Current opinion Hematology*. 2007;14:535-556
- ⁷ Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood* 2004 104(9):2623-34.
- ⁸ George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. *Blood*. 1996 Jul 1;88(1):3-40
- ⁹ Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.
- ¹⁰ Bussel JB, Kuter, DJ, Pullarkat V et al. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood*. 2009; Mar 5; 113(10):2161-71.
- ¹¹ Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. *Am J Hematology*. 2004;76:205-213.

29023973 romiplostim (Nplate®)

¹²George JN, Mathias SD, GO RS et al. Improved quality of life for romiplostim-treated patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: results from two randomized, placebo-controlled trials. British Journal of Heamatology. 2009 Feb; 144(3):409-15

Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 25 mei 2009.

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

Kostenconsequentieraming van opname van romiplostim (Nplate®) in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem

1. Inleiding

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

Idiopathische trombocytopenische purpura (ITP) is een auto-immuunziekte waarbij trombocytopenie ontstaat doordat met autoantistoffen beladen trombocyten vroegtijdig worden afgebroken. De eerstelijns behandeling bestaat momenteel uit het geven van corticosteroiden. Deze behandeling is echter maar in ongeveer 30% van de gevallen effectief op lange termijn¹. In geval van een onvoldoende respons op corticosteroiden kan worden gekozen voor het verwijderen van de milt. De respons op splenectomie is nauwelijks te voorspellen² en patiënten hebben na de ingreep een verhoogd risico op infecties en septische shock³. Ongeveer 30% van de patiënten is refractair na splenectomie¹. Refractaire ITP is moeilijk te behandelen. De meest gebruikte behandelingen zijn intraveneuze immunoglobuline (IVIg), off-label rituximab, danazol en immunosuppressiva^{4 5}. De effectiviteit van deze behandelingen is echter laag^{6 7 8}.

2. Uitgangspunten

Aantal patiënten

Er zijn geen gepubliceerde data over de prevalentie van chronische ITP bij volwassenen in Nederland beschikbaar. De fabrikant gaat uit van een prevalentie van 2,4 / 100.000 in Nederland, gebaseerd op eigen onderzoek aan de hand van gegevens uit de PHARMO database. Omdat deze gegevens alleen betrekking hebben op patiënten die opgenomen zijn in een ziekenhuis is dit getal waarschijnlijk een onderschatting. Voor het Verenigd Koninkrijk en Duitsland geeft de fabrikant een prevalentie van respectievelijk 3,2 en 3,5 per 100.000 aan, inclusief patiënten die niet opgenomen zijn in een ziekenhuis. Deze getallen komen overeen met een gepubliceerde Deense studie waar de prevalentie van ITP bij volwassenen op 3,2 /100.000 geschat wordt⁹. In de literatuur zijn ook hogere prevalenties van respectievelijk 6 en 9,5 per 100.000 te vinden. Een van deze onderzoeken dateert echter uit 1972¹⁰. De andere studie, gebaseerd op recent onderzoek in de Verenigde Staten, maakt geen onderscheid tussen ITP bij kinderen en volwassenen¹¹. Daarom is voor deze kostenconsequentieraming uitgegaan van een prevalentie van 3,2/ 100.000⁹. Bij een populatie van 12,9 miljoen volwassenen komt dit neer op 413 patiënten in Nederland. Behandeling is alleen geïndiceerd bij patiënten met een trombocytengehalte van minder dan 30×10^9 per l bloed. Omdat echter geen gegevens beschikbaar zijn over het aandeel patiënten waarbij dit van toepassing is wordt in deze KCR ervan uitgegaan dat alle patiënten met chronische ITP behandeld worden.

Romiplostim is geregistreerd als 2^e lijnsbehandeling voor patiënten die niet in aanmerking komen voor een splenectomie en als 3^e lijnsbehandeling voor patiënten die na een splenectomie refractair zijn. De eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden is bij 30% van de patiënten langdurig effectief, bij de overige 70% is andere behandeling nodig. Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het percentage patiënten met chronische ITP in Nederland dat een splenectomie ondergaat. Volgens onderzoek uit de Verenigde Staten heeft 45% van de patiënten met chronische ITP een splenectomie ondergaan¹². Voor Nederland zijn hierover geen gegevens beschikbaar. In een enquête onder Nederlandse Internisten gaf gemiddeld 44% van de internisten aan voor splenectomie te kiezen als behandeling met corticosteroiden faalt⁴. Voor deze KCR wordt ervan uitgegaan dat 44% van de patiënten waarbij eerstelijns therapie faalt in aanmerking komt voor splenectomie. Van de patiënten die splenectomie ondergaan blijft 30% refractair. In verband met de lage effectiviteit en ernstige bijwerkingen van de huidige therapieën voor refractaire ITP wordt ervan uitgegaan dat alle patiënten met refractaire ITP behandeld gaan worden met romiplostim. Uit klinisch onderzoek is gebleken dat door behandeling met romiplostim bij 61% van de patiënten die geen splenectomie ondergaan hadden een duurzame respons bereikt wordt. Van de patiënten die wel een splenectomie ondergaan hadden was dit bij 38% het geval¹³. Bij de overige patiënten wordt óf geen respons bereikt, óf de concentratie trombocyten zakt na een aanvankelijke stijging weer terug naar het oorspronkelijke niveau. In deze patiënten zal behandeling met romiplostim niet voortgezet worden. Zie Tabel 1 voor een overzicht van het aantal patiënten.

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

ITP patiënten in Nederland	413
Aantal patiënten falend op 1e lijn (in aanmerking voor splenectomie of romiplostim) (70%)	289
Aantal patiënten in aanmerking voor splenectomie (44%)	127
Aantal patiënten die falen op 1e lijn en niet in aanmerking komen voor splenectomie	162
Refractair na splenectomie (30%)	38
Totaal aantal patiënten in aanmerking voor romiplostim	200
Duurzame respons romiplostim na splenectomie (38%)	14
Duurzame respons romiplostim zonder splenectomie (61%)	99
Aantal patiënten met kortdurend gebruik romiplostim	87
Aantal patiënten met langdurig gebruik romiplostim	113

Off-Label gebruik

Gezien de moeilijk voorspelbare respons op splenectomie, de onomkeerbaarheid van de ingreep en de risico's die ermee gepaard gaan is het aannemelijk dat romiplostim ook toegepast zal worden als 2^e lijns behandeling voor patiënten die anders in aanmerking zouden komen voor een splenectomie. Patiënten zien vaker af van een splenectomie als er alternatieven beschikbaar zijn⁵. De schatting van het percentage patiënten waarbij romiplostim splenectomie als 2e-lijnsbehandeling vervangt, wordt gevarieerd tussen de 50% en 90%. Zie Tabel 2 voor een overzicht van het totale aantal patiënten dat langdurig romiplostim gaat gebruiken als romiplostim behalve voor de geregistreerde indicaties ook off-label als tweede lijn in plaats van splenectomie gebruikt gaat worden.

Tabel 2: Totaal aantal patiënten bij off-label gebruik van romiplostim als 2^e lijnsbehandeling

Geschatte patiëntenaantallen bij gedeeltelijke vervanging van splenectomie door romiplostim als tweedelijns behandeling	
% patiënten waarbij romiplostim splenectomie als 2e-lijnsbehandeling vervangt	Totaal aantal patiënten dat langdurig romiplostim gaat gebruiken
50%	145
60%	151
70%	157
80%	164
90%	170

Duur van gebruik

In deze analyse is ervan uitgegaan dat het aantal patiënten dat behandeld wordt met romiplostim constant is in de tijd. De fabrikant geeft aan dat niet alle patiënten voortdurend behandeling nodig hebben. Hierover zijn echter geen cijfers beschikbaar. Daarom wordt ervan uitgegaan dat patiënten waar behandeling met romiplostim een duurzame respons oplevert gedurende het gehele jaar behandeld worden. Voor de patiënten bij wie behandeling met romiplostim niet aanslaat (62% van de patiënten die een splenectomie ondergaan hebben en 39% van de patiënten die geen splenectomie ondergaan hebben) wordt ervan uitgegaan dat de behandeling na 6 weken gestaakt wordt¹³.

Dosis

De dosering is afhankelijk van het lichaamsgewicht en de respons van de individuele patiënt. De behandeling wordt begonnen met een dosis van 1 µg/kg per week en wordt vervolgens opgevoerd tot een trombocytconcentratie van >50x 10⁹/l bereikt is. De gemiddelde dosering tijdens de klinische studies was 3 µg/kg. Bij een gemiddeld lichaamsgewicht van 75kg komt dit neer op een wekelijkse dosis van 225 µg. Romiplostim wordt geleverd in injectieflacons van 250 en 500 µg. Uitgaande van een gemiddeld lichaamsgewicht van 75kg is gemiddeld één injectieflacon van 250 µg per week nodig.

Kosten

De apotheekinkoopprijs per flacon van 250 µg bedraagt € 602,50. Inclusief BTW, clawback en receptregelvergoeding komt dit neer op € 639 per flacon. Uitgaande van een wekelijkse dosis van 250 µg bedragen de gemiddelde jaarlijkse kosten per patiënt € 33300. Voor patiënten waarbij

behandeling met romiplostim niet aanslaat en na 6 weken gestaakt wordt bedragen de kosten € 3800 in totaal.

In deze KCR is wordt alleen rekening gehouden met de kosten van romoplistim ten laste van het farmaciebudget. Bijkomende kosten ten laste van het gezondheidsbudget zullen ontstaan door het regelmatig controleren van de trombocytenconcentratie en het trainen van patiënten voor het zelf uitvoeren van de subcutane injectie. Tegelijkertijd kunnen besparingen optreden door verminderd gebruik van rescue medicatie. In het geval dat romiplostim off-label gebruikt wordt in plaats van splenectomie zullen daarmee wederom de kosten die gerelateerd zijn aan splenectomie bespaard worden. Deze kosten en besparingen zijn in deze KCR buiten beschouwing gelaten.

Marktpenetratie

In verband met de lage effectiviteit en ernstige bijwerkingen van de huidige therapieën voor refractaire ITP wordt ervan uitgegaan dat uiteindelijk alle patiënten met refractaire ITP behandeld gaan worden met romiplostim. In het eerste jaar wordt uitgegaan van een marktpenetratie van 60%, in het tweede jaar wordt verwacht dat dit gaat oplopen tot 80%. Na drie jaar wordt verwacht dat 100% van de patiënten met refractaire ITP behandeld gaat worden met romiplostim.

3. Kostenconsequentieraming

Doorrekening van de hierboven gepresenteerde aannames en uitgangspunten resulteert in kosten zoals gepresenteerd Tabel 3. De kosten zijn opgesplitst in de kosten van gebruik voor de geregistreerde indicaties en de kosten van off-label gebruik. De patiëntenaantallen hebben betrekking op de patiënten waarbij behandeling met Nplate effectief is en die langdurig Nplate gaan gebruiken. De kosten zijn inclusief de kosten van patiënten waarbij behandeling met romiplostim niet effectief blijkt en na 6 weken gestopt wordt.

Tabel 3: Overzicht kostenconsequentie

	Aantal patiënten	Totale kosten per jaar x 1.000.000 €
Romiplostim alleen voor geregistreerde indicaties	113	4,1
Romiplostim vervangt splenectomie gedeeltelijk als 2 ^e lijn (off-label gebruik)	32-57	1,1-2,0
Totaal	145-170	5,2-6,1

4. Conclusies

Opname van romiplostim in het GVS gaat gepaard met meerkosten ten laste van het farmaciebudget die kunnen oplopen tot € 5,2-6,1 miljoen in het derde jaar. In verband met onvolledige marktpenetratie worden de kosten in het eerste en tweede jaar op respectievelijk € 3,1-3,7 en € 4,2-4,9 miljoen geschat. Onzekere factoren in deze kostenconsequentie betreffen: het aantal patiënten dat behandeling nodig heeft, de behandelduur en het off-label gebruik als tweedelijnsbehandeling voor patiënten die ook in aanmerking zouden komen voor splenectomie.

5. Referenties

- ¹ Godeau B, Provan D, Bussel J. Immune thrombocytopenic purpura in Adults. Current opinion Hematology. 2007;14:535-556
- ² Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR et al. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. Blood 2004 104(9):2623-34
- ³ Brandenburg JJ, de Jong VM, Oostenbroek RJ et al. Splenectomie in een groot algemeen ziekenhuis: vaak iatrogeen letsel als oorzaak, veel complicaties tot gevolg; naleving postoperatieve richtlijnen voor vaccinatie en profylaxe gebrekkig. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde 2008; 152:1164-8
- ⁴ Stevens W, Koene H, Zwaginga JJ, Vreugdenhil G. Chronic Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: Present strategy, guidelines, and new insights. Netherlands Journal of Medicine. 2006;64(10): 356-363
- ⁵ Koene HR. Nieuwe behandelmethoden voor auto-immuuntrombocytopenie. Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde. 2007 Nov 24;151(47):2609-14.
- ⁶ British Committee for Standards in Haematology General Haematology Task Force. Guidelines for the investigation and management of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults, children and in pregnancy. British Journal of Haematology 2003 Feb;120(4):574-96
- ⁷ George JN, Woolf SH, Raskob GE, et al. Idiopathic thrombocytopenic purpura: a practice guideline developed by explicit methods for the American Society of Hematology. Blood. 1996 Jul 1;88(1):3-40.
- ⁸ Cines DB, Bussel JB. How I treat idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP). Blood. 2005 Oct 1;106(7):2244-51.
- ⁹ Fredrikssen H and Schmidt K, The Incidence of Idiopathic Thrombocytopenic Purpura in Adults Increases With Age. Blood 1999 94: 909-913
- ¹⁰ Bottiger LE, Westerholm B. Thrombocytopenia. I. Incidence and aetiology. Acta Med Scand. 1972; 191:535-40.
- ¹¹ Segal JB and Powe NR. Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2006 4: 2377-2383.
- ¹² Aledort LM, Hayward CP, Chen MG, Nichol JL, Bussel J. Prospective Screening of 205 patients with ITP, including diagnosis, serological markers, and the relationship between platelet counts, endogenous thrombopoietin, and circulating antithrombopoietin antibodies. American Journal of Hematology 2004; 76(3):205-213
- ¹³ Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. Lancet. 2008 Feb 2;371(9610):395-403.