



über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):

**Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a SGB V**

Fostamatinib

Vom 17. Dezember 2020

Inhalt

A. Tragende Gründe und Beschluss.....	3
1. Rechtsgrundlage	3
2. Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3. Bürokratiekosten	12
4. Verfahrensablauf	12
5. Beschluss.....	14
6. Anhang.....	18
6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger	18
B. Bewertungsverfahren	21
1. Bewertungsgrundlagen.....	21
2. Bewertungsentscheidung	21
2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2 Nutzenbewertung	21
2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	21
2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen	21
2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	21
2.2.4 Therapiekosten.....	21
C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	22
1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	23
2. Ablauf der mündlichen Anhörung.....	27
3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	28
4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	28
5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	30
5.1 Stellungnahme der Grifols Deutschland GmbH	30
5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH.....	38

5.3	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	43
5.4	Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH.....	53
5.5	Stellungnahme von Prof. Dr. med. A. Matzdorff.....	60
5.6	Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	67
5.7	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH).....	71
D.	Anlagen	95
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	95
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	110

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Fostamatinib ist der 1. Juli 2020. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 26. Juni 2020 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in

5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Fostamatinib nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Fostamatinib (Tavlesse) gemäß Fachinformation

Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17.12.2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostamatinib:

Eltrombopag oder Romiplostim

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im Anwendungsgebiet sind zur Behandlung einer primären Immunthrombozytopenie bei erwachsenen Patienten folgende Arzneimittel zugelassen: Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Immunglobuline, humanes Thrombozytenkonzentrat, Eltrombopag, Romiplostim und Azathioprin.
- zu 2. Zur Behandlung einer chronischen Immunthrombozytopenie kommt ggf. als nicht-medikamentöse Therapie eine Splenektomie in Betracht.
- zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der Indikation Immunthrombozytopenie (ITP) abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

Es liegen zwei systematische Reviews vor, die die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) Eltrombopag und Romiplostim bei der Behandlung der Immunthrombozytopenie bewerten. Eltrombopag und Romiplostim zeigen vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. Ein weiterer Review untersucht die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung von Rituximab und Dexamethason im Vergleich zur Monotherapie von Dexamethason. Rituximab ist für die Behandlung der Immunthrombozytopenie nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Splenektomie liegt keine höherwertige Evidenz vor. Insgesamt kommt eine Splenektomie nur in Ausnahmefällen in Betracht und ist daher nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Immunglobulin (IVIg) bzw. Thrombozytenkonzentrat hauptsächlich bei Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor Operationen bzw. im Notfall bei Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie indiziert, so dass davon ausgegangen wird, dass solch eine Therapie mit IVIg bzw. Thrombozytenkonzentrat nicht regelhaft für eine kontinuierliche Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie angezeigt ist.

In der klinischen Praxis orientiert sich die Behandlung der ITP im Wesentlichen an der klinischen Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl. Zudem spielen weitere individuelle Faktoren (z.B. Krankheitsstadium, bisheriger Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Begleitmedikation) eine Rolle, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. In Abhängigkeit der oben genannten Kriterien wird in der Erstlinientherapie ein „beobachtendes Abwarten“ bei einer milden Krankheitsausprägung oder eine medikamentöse Therapie hauptsächlich mit Kortikosteroiden empfohlen. Als Zweitlinientherapie wird bei therapiepflichtigen Patienten eine Behandlung mit TRA empfohlen.

Auch wenn einige Patienten mit einer ITP ohne eine dauerhafte Therapie auskommen, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.

Gemäß den Angaben im Europäischen öffentlichen Bewertungsbericht² zu Fostamatinib der Europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) macht die Untergruppe der sekundären Immunthrombozytopenie lediglich 20 % der ITP Diagnosen aus, und diese Untergruppe ist allerdings nicht Teil der im Zulassungsverfahren angestrebten Indikation von Fostamatinib. Darüber hinaus wurden den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien 047 und 048 zufolge nur Patienten mit einer Diagnose der ITP seit mindestens 3 Monaten und ohne bekannte Ursache für eine Thrombozytopenie mit Fostamatinib untersucht. Gemäß Ausschlusskriterien waren Patienten mit einer Thrombozytopenie in Verbindung mit einer myeloiden Dysplasie, einer autoimmunen hämolytischen Anämie, oder einer anderen Erkrankung wie einer chronischen lymphatischen Leukämie, einer viralen Infektion, einer Autoimmunerkrankung, einer Schilddrüsenerkrankung, oder einer induzierten oder alloimmunen Thrombozytopenie von den Studien ausgeschlossen. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der Tatsache, dass keine Daten für Fostamatinib in der Behandlung der sekundären ITP vorliegen, geht der G-BA davon aus, dass im Anwendungsgebiet von Fostamatinib grundsätzlich Patienten mit einer primären chronischen ITP die Zielpopulation darstellen. Daher wird von einer Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der sekundären ITP abgesehen.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus der klinischen Praxis, geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, die überwiegende Mehrheit der zu behandelnden Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind, so dass als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt wird. Dies wird auch durch die vorliegenden pivotalen Studien unterstützt, in denen die Mehrheit der Patienten mit Kortikosteroiden vorbehandelt war.

Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei bestimmten Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Blutungsneigung, -symptomatik, Komorbiditäten und insbesondere einer möglichen Vortherapie mit Eltrombopag und Romiplostim, eine umfassende Therapie durch die (Weiter-)Gabe von TRA nicht mehr regelhaft infrage kommt. In der klinischen Praxis werden zur Behandlung dieser Patienten die Wirkstoffe Rituximab, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Bis auf Azathioprin sind jedoch die o.g. Wirkstoffe nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Auch nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse lassen sich keine Nachweise für einen Vorteil bei der Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie durch die o.g. genannten Wirkstoffe, einschließlich Azathioprin, feststellen. Insgesamt hält der G-BA es für sachgerecht, von einer gesonderten Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diejenigen Patienten, die gegenüber TRA therapieresistent sind, abzusehen.

Zusammenfassend wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt.

² European Public Assessment Report (EPAR) zu Tavlesse vom 14. November 2019: EMA/CHMP/654949/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff 20.11.2020]

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Fostamatinib wie folgt bewertet:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die randomisierten, kontrollierten Studien 047 und 048 vorgelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudien mit identischem Studiendesign, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer Immunthrombozytopenie, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben sollten, untersucht wurde.

Es wurden Patienten eingeschlossen, die u.a. eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/l$ aufwiesen, und bei denen gemäß der ITP-Bleeding-Scale in keiner Lokalisation ein Wert > 1 festgestellt wurde. Insgesamt wurden 76 (Studie 047) bzw. 74 (Studie 048) Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Splenektomie (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9/l$ vs. $\geq 15 \times 10^9/l$). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Fostamatinib- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Zu Studienbeginn hatten mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten definitionsgemäß eine chronische ITP (> 12 Monate seit Diagnosestellung).

Neben der Studienmedikation, Fostamatinib bzw. Placebo, war in beiden Studien als Begleitmedikation in beiden Armen eine Therapie mit Kortikosteroiden (entsprechend < 20 mg Prednison/Tag), Azathioprin oder Danazol erlaubt, sofern deren Dosis mindestens innerhalb 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen war. Diese Dosis durfte sich weiterhin während der Dauer der Studie nicht ändern. Alle anderen Therapien der ITP, die die Patienten ggf. als Vorbehandlung vor Studienbeginn erhalten hatten, wurden unter Berücksichtigung von Auswaschperioden gemäß Studienprotokoll beendet, und waren demnach als begleitende Therapien im Studienverlauf nicht weiter erlaubt.

Insgesamt wurden 94 % Patienten mit Kortikosteroiden zu Studieneinschluss vorbehandelt. Im weiteren Studienverlauf erhielten allerdings ca. 40 % Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden.

Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwiefern bzw. gegenüber welchen anderen Therapien zur Behandlung der ITP, außer Kortikosteroiden, die Patienten therapieresistent waren.

Der primäre Endpunkt beider Studien war definiert als stabiles Thrombozytenansprechen zu Woche 24 ($\geq 50 \times 10^9/l$ bei mindestens 4 von 6 Visiten in den Wochen 14–24). Weitere

Endpunkte waren Mortalität, Häufigkeit und Schwere von Blutungen, Einsatz von Rettungsmedikation und unerwünschten Ereignissen (UE).

Die Behandlungsphase betrug 24 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Nachbeobachtung. Anschließend konnten die Patienten die Behandlung mit Fostamatinib in der Extensionsstudie 049 fortführen.

Da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese Studien für frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Auch die ergänzend vorgelegte offene, multizentrische, einarmige Extensionsstudie 049, in der alle Patienten mit Fostamatinib behandelt wurden, ist nicht geeignet.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tavlesse mit dem Wirkstoff Fostamatinib.

Fostamatinib ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die oben genannte Patientengruppe wurde vom G-BA bestimmt:

Eltrombopag oder Romiplostim.

Entsprechend den Angaben im Europäischen öffentlichen Bewertungsbericht zu Fostamatinib der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und gemäß der Studienpopulation der Zulassungsstudien geht der G-BA davon aus, dass im Anwendungsgebiet von Fostamatinib grundsätzlich Patienten mit einer primären chronischen ITP die Zielpopulation darstellen.

Es wurden die doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien 047 und 048 vorgelegt, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit überwiegend chronischer Immuntrombozytopenie, die zuvor mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten, untersucht wurde.

Da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese Studien für frühe Nutzenbewertung nicht geeignet.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt wird die Angabe als überschätzt bewertet, da sie auch Patienten umfasst, die nicht die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsformen aufweisen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tavlesse (Wirkstoff: Fostamatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Fostamatinib sollte durch Ärzte, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2020).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr	Behandlungsdauer/Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Fostamatinib	kontinuierlich, 2 x täglich	365	1	365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eltrombopag	kontinuierlich, 1 x täglich, ggf. jeden 2. Tag	182,5 - 365	1	182,5 - 365
Romiplostim	kontinuierlich, alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Der Wirkstoff Romiplostim wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).³

Die minimale Dosierung von Eltrombopag beträgt gemäß Fachinformation 12,5 mg einmal täglich oder alternativ 25 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierung von 12,5 mg einmal täglich kann mit den zum herangezogenen Lauer-Stand in Verkehr befindlichen Wirkstärken nicht erzielt werden.

Da es mit den handelsüblichen Dosisstärken nicht immer möglich ist, die genaue berechnete Dosis pro Tag zu erzielen, wird in diesen Fällen auf die nächste höhere oder niedrigere verfügbare Dosis auf- oder abgerundet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage/Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fostamatinib	100 mg – 150 mg	200 – 300 mg	2 x 100 mg – 2 x 150 mg	365	730 x 100 mg – 730 x 150 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eltrombopag	12,5 mg – 75 mg	12,5 mg – 75 mg	1 x 25 mg – 1 x 75 mg	182,5 – 365	182,5 x 25 mg – 365 x 75 mg
Romiplostim	1 x 1 µg/kg = 77 µg – 1 x 10 µg/kg = 770 µg	77 µg – 770 µg	1 x 125 µg – 1 x (500 + 250 + 125) µg	52,1	52,1 x 125 µg – 52,1 x (500 + 250 + 125) µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

³ Statistisches Bundesamt. (2018). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?_blob=publicationFile (Zugriff: 15.10.2020).

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Fostamatinib 100 mg	60 FTA	4.476,70 €	1,77 €	259,00 €	4.215,93 €
Fostamatinib 150 mg	60 FTA	6.687,08 €	1,77 €	388,50 €	6.296,81 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eltrombopag 25 mg	84 FTA	4.085,51 €	1,77 €	385,10 €	3.698,64 €
Eltrombopag 75 mg	84 FTA	12.144,68 €	1,77 €	1.155,32 €	10.987,59 €
Romiplostim 125 µg	1 PIJ	588,09 €	1,77 €	156,34 €	429,98 €
Romiplostim 250 µg	4 PIJ	3.254,11 €	1,77 €	187,37 €	3.064,97 €
Romiplostim 500 µg	4 PIJ	6.451,80 €	1,77 €	374,72 €	6.075,31 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PLI = Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, PLJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

3. Bürokratiekosten

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Juli 2019 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Nach Erteilung der Positive-Opinion fand eine Überprüfung der durch den G-BA-festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 7. Januar 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu festgelegt.

Am 26. Juni 2020 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Fostamatinib beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 26. Juni 2020 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Fostamatinib beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. September 2020 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Oktober 2020.

Die mündliche Anhörung fand am 9. November 2020 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 8. Dezember 2020 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Juli 2019	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	7. Januar 2020	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. November 2020	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung

Unterausschuss Arzneimittel	9. November 2020	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. November 2020 2. Dezember 2020	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	8. Dezember 2020	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	17. Dezember 2020	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. **Beschluss**



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BAnz AT 14.01.2021 B3), wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fostamatinib wie folgt ergänzt:

Fostamatinib

Beschluss vom: 17. Dezember 2020
In Kraft getreten am: 17. Dezember 2020
BAnz AT 27.01.2021 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2020):

Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
--

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostamatinib:

Eltrombopag oder Romiplostim

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:
↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
n.b.: nicht bewertbar

2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

ca. 4 200 bis 9 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tavlesse (Wirkstoff: Fostamatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2020):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Fostamatinib sollte durch Ärzte, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fostamatinib	51.293,82 € - 76.611,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eltrombopag	8.035,74 € - 47.743,69 €
Romiplostim	22.401,96 € - 141.454,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Fostamatinib (Chronische Immunthrombozytopenie)**

Vom 17. Dezember 2020

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 17. Dezember 2020 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BANz. Nr. 49a vom 31. März 2009), zuletzt geändert am 15. Oktober 2020 (BANz AT 14.01.2021 B3), wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Fostamatinib wie folgt ergänzt:

Fostamatinib

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 9. Januar 2020):

Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 17. Dezember 2020):

siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostamatinib:

Eltrombopag oder Romiplostim

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Es liegen keine relevanten Daten im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Morbidität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.
Nebenwirkungen	∅	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Daten vorgelegt.

Erläuterungen:

- ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
- ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
- ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar



2. Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind
ca. 4 200 bis 9 700 Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Tavlesse (Wirkstoff: Fostamatinib) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 10. November 2020):
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Fostamatinib sollte durch Ärzte, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fostamatinib	51 293,82 € – 76 611,19 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eltrombopag	8 035,74 € – 47 743,69 €
Romiplostim	22 401,96 € – 141 454,11 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Dezember 2020)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung im Internet auf den Internetseiten des G-BA am 17. Dezember 2020 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 17. Dezember 2020

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 26. Juni 2020 ein Dossier zum Wirkstoff Fostamatinib eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Oktober 2020 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fostamatinib (Chronische Immunthrombozytopenie)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Fostamatinib
- **Handelsname:** Tavlesse®
- **Therapeutisches Gebiet:** Chronische Immunthrombozytopenie (ITP) (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Grifols Deutschland GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.07.2020
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.10.2020
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.10.2020
- **Beschlussfassung:** Mitte Dezember 2020
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2020-07-01-D-556)

Modul 1

(PDF 359.12 kB)

Modul 2

(PDF 330.03 kB)

Modul 3

(PDF 1018.85 kB)

Modul 4

(PDF 27.19 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 328.77 kB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Fostamatinib (Tavlesse®)

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Fostamatinib (Chronische Immunthrombozytopenie) - Gemeinsamer Bundes-TAVLESSE® wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Fostamatinib:

Eltrombopag oder Romiplostim

Stand der Information: Januar 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.10.2020 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 255.70 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.10.2020
 - Mündliche Anhörung: 10.11.2020
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 **per E-Mail** an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 155.50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.10.2020** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/>. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Fostamatinib - 2020-07-01-D-556*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 10.11.2020 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.11.2020 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Dezember 2020). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | **als RSS-Feed**

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 09.11.2020 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Fostamatinib**

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Grifols Deutschland GmbH	21.10.2020
Amgen GmbH	15.10.2020
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	19.10.2020
Novartis Pharma GmbH	21.10.2020
Gemeinsame Stellungnahme der klinischen Experten Fr. Dr. Rosa Sonja Alesci, Prof. Dr. Axel Matzdorff, PD Dr. Oliver Meyer, Prof. Dr. Helmut Ostermann unter Federführung von Prof. Dr. med. A. Matzdorff vom Asklepios Klinikum Uckermark	22.10.2020
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.10.2020
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung	22.10.2020

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Grifols Deutschland GmbH						
Klaus, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Mager, Hr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Oeschlegel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Pingel, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Amgen GmbH						
Schrom, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Friedeberg, Fr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Glockner, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Mechelke, Hr. Dr.	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Novartis Pharma GmbH						
Leismann, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Sauer, Fr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Gemeinsame Stellungnahme der klinischen Experten Fr. Dr. Rosa Sonja Alesci, Prof. Dr. Axel Matzdorff, PD Dr. Oliver Meyer, Prof. Dr. Helmut Ostermann unter Federführung von Prof. Dr. med. A. Matzdorff vom Asklepios Klinikum Uckermark						

Matzdorff, Hr. Prof. Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Meyer, Hr. Dr.	ja	ja	ja	ja	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Werner, Hr. Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein
DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung						
Wörmann, Hr. Prof. Dr.	nein	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Grifols Deutschland GmbH

Datum	21.10.2020
Stellungnahme zu	Fostaminib (Tavlesse®)
Stellungnahme von	<i>Grifols Deutschland GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Fostamatinib ist ein neues Arzneimittel, das spezifisch die <i>spleen tyrosine kinase</i> (Syk) inhibiert und die erste zugelassene Substanz aus der Gruppe der Syk-Inhibitoren darstellt. Die Zulassung erfolgte am 09. Januar 2020 zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [1]. Fostamatinib kann als Tablette unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.</p> <p>Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung, bei der ein wesentlicher pathologischer Prozess zur Bildung von gegen Thrombozyten gerichteten Antikörpern und damit zum Abbau von Thrombozyten in Milz und Leber führt. Die Folge ist eine Thrombozytopenie, die mit einer erhöhten Blutungsneigung verbunden ist [2]. Die Patienten leiden unter einer Zahl weiterer Symptome, zu denen Fatigue und eine deutlich eingeschränkte Lebensqualität gehören [3, 4]. Zudem kommt, trotz grundsätzlich erhöhter Blutungsneigung, ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse [2]. Schließlich wird ein großer Teil der Krankheitslast durch die Therapie selbst bedingt, die oft in einer Immunsuppression besteht, damit zu einer erhöhten Infektionsneigung führt und etliche andere Nebenwirkungen aufweist [5, 6].</p> <p>Die therapeutischen Optionen für Patienten mit ITP bestehen zunächst in der Gabe von Kortikosteroiden. Durch diese wird allerdings selten ein dauerhaftes Ansprechen erreicht, und ihr langfristiger Einsatz ist mit zahlreichen belastenden Nebenwirkungen behaftet [6]. Eine neuere therapeutische Möglichkeit stellen die Thrombopoetin-Rezeptor-</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Agonisten dar (TRA), die durch Stimulation der Thrombozytenbildung die Zahl der Thrombozyten kompensatorisch vermehren können. Auch durch die TRA wird der therapeutische Bedarf nicht vollständig gedeckt, langfristige Remissionen werden nur in 13 – 30 % der Fälle erzielt [6]. Insbesondere müssen TRA als einmal wöchentliche subkutane Injektion verabreicht werden oder ihre Einnahme ist mit Einschränkungen bei den Mahlzeiten verbunden [7, 8]. Es besteht also hoher Bedarf nach neuen Therapien, die innovative Behandlungsansätze wählen und auch jenen Patienten eine Behandlungsmöglichkeit eröffnen, die mit bestehenden Therapien nicht adäquat versorgt werden können.</p> <p>Fostamatinib stellt eine neuartige Therapie für Patienten mit ITP dar, die auf der Hemmung des pathologischen Abbaus von Thrombozyten und damit im Gegensatz zu einigen anderen Therapien auf der direkten Adressierung des krankheitsauslösenden Prozesses beruht [9, 10]. Die Hemmung der Syk führt zu einer Inhibition der Phagozytose von Thrombozyten und damit zu einer Verminderung des Abbaus. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib wurde in zwei identisch geplanten, randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Hier erreichten Patienten unter der Behandlung mit Fostamatinib signifikant häufiger eine dauerhafte Erhöhung ihrer Thrombozytenzahlen (Thrombozytenzahl von $50 \times 10^9/l$ zu vier von sechs Visiten zwischen Woche 14 und 24, absolute Risikodifferenz 15,02 %, 95 %-KI: [7,00; 23,00], $p < 0,001$).</p> <p>Die Wirksamkeit von Fostamatinib wird auch durch Post-Hoc-Analysen unterstrichen, die für die mit Fostamatinib behandelte Population (Studie 047, Studie 048 und die Patienten der Extensionsstudie 049) durchgeführt wurden. Betrachtet man das Erreichen einer Overall Response (Erreichen einer Thrombozytenzahl von $50 \times 10^9/l$ zu mindestens einer Visite), so erreichten 54 % der mit Fostamatinib</p>	

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>behandelten Patienten diesen Endpunkt. Bei Patienten in der zweiten Therapielinie war dieser Anteil mit 78 % besonders hoch [11, 12]. Hervorzuheben ist, dass das bei TRA zu beobachtende erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse bei Fostamatinib bislang nicht beobachtet werden konnte [13].</p> <p>Am 01.07.2020 reichte die Grifols Deutschland GmbH (Grifols) beim G-BA das Nutzendossier zur frühen Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V ein. Am 01. Oktober wurde die Nutzenbewertung des IQWiG auf der Webseite des G-BA publiziert. Im Folgenden möchte Grifols kurz zu ausgewählten Aspekten Stellung nehmen.</p>	
<p>Resistenz auf andere Behandlungsarten bei den Patienten in den Studien 047 und 048</p> <p>In seiner Nutzenbewertung führt das IQWiG aus, dass unklar bleibe, ob die Patientenpopulation in den Studien 047 und 048 das zugelassene Anwendungsgebiet von Fostamatinib ausreichend abbildeten. Grund hierfür sei die Tatsache, dass einige Patienten in den Studien weiterhin Kortikosteroide als erlaubte Begleitmedikation erhielten, obwohl bei 94 % bereits eine Vorbehandlung mit Kortikosteroiden bestand und daher davon ausgegangen werden müsse, dass diese Patienten insbesondere auf Kortikosteroide nicht resistent gewesen seien (S. 7).</p> <p>Das Anwendungsgebiet wurde von der EMA auf Basis der Studien abgeleitet. Schon deshalb kann davon ausgegangen werden, dass die Studienpopulation das Anwendungsgebiet widerspiegelt. Insbesondere ist zu beachten, dass eine Anwendung von Kortikosteroiden im Rahmen der durch das Studienprotokoll erlaubten Begleitmedikation nicht impliziert, dass die Erkrankung durch diese Behandlung ausreichend kontrolliert werden konnte. Vielmehr wiesen die Patienten in den Studien</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die randomisierten, kontrollierten Studien 047 und 048 vorgelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudien mit identischem Studiendesign, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer Immunthrombozytopenie, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben sollten, untersucht wurde.</p> <p>Es wurden Patienten eingeschlossen, die u.a. eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/l$ aufwiesen, und bei denen gemäß der ITP-Bleeding-Scale in keiner Lokalisation ein Wert > 1 festgestellt wurde. Insgesamt wurden 76 (Studie 047) bzw. 74 (Studie 048) Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Splenektomie (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9/l$ vs. $\geq 15 \times 10^9/l$). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Fostamatinib- bzw. Placebo-Arm</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>047 und 048 <u>trotz</u> etwaiger Behandlung mit Kortikosteroiden eine deutliche Krankheitsaktivität auf. So lag die mediane Thrombozytenzahl bei Studieneinschluss bei $17 \times 10^9/l$ (Studie 047) bzw. $14,5 \times 10^9/l$ (Studie 048). Dies liegt weit unter dem in der EMA-Leitlinie zur Durchführung klinischer Studien definierten Kriterium für ein therapeutisches Ansprechen von $30 - 100 \times 10^9/l$ [14].</p>	<p>randomisiert. Zu Studienbeginn hatten mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten definitionsgemäß eine chronische ITP (> 12 Monate seit Diagnosestellung).</p> <p>Neben der Studienmedikation, Fostamatinib bzw. Placebo, war in beiden Studien als Begleitmedikation in beiden Armen eine Therapie mit Kortikosteroiden (entsprechend < 20 mg Prednison/Tag), Azathioprin oder Danazol erlaubt, sofern deren Dosis mindestens innerhalb 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen war. Diese Dosis durfte sich weiterhin während der Dauer der Studie nicht ändern. Alle anderen Therapien der ITP, die die Patienten ggf. als Vorbehandlung vor Studienbeginn erhalten hatten, wurden unter Berücksichtigung von Auswaschperioden gemäß Studienprotokoll beendet, und waren demnach als begleitende Therapien im Studienverlauf nicht weiter erlaubt.</p>
<p>Behandlungsbedürftigkeit der Patienten in den Studien 047 und 048</p> <p>Das IQWiG führt weiter aus, dass unklar sei, ob bei den Patienten in den Studien 047 und 048 eine behandlungsbedürftige Erkrankung vorlag, da laut der Leitlinie der DGHO nur bei Vorliegen von <u>schweren</u> Blutungen eine Behandlung zwingend erforderlich sei und Patienten mit einem Risiko für schwere Blutungen aufgrund der Ausschlusskriterien nicht Teil der Studien gewesen seien (S. 7).</p> <p>Patienten mit einem hohen Risiko für <u>schwere</u> Blutungen waren tatsächlich aus ethischen Gründen aus den Studien 047 und 048 ausgeschlossen. Doch es ist nicht zutreffend, dass eine Behandlungsbedürftigkeit laut der deutschen Leitlinie nur bei schweren</p>	<p>Insgesamt wurden 94 % Patienten mit Kortikosteroiden zu Studieneinschluss vorbehandelt. Im weiteren Studienverlauf erhielten allerdings ca. 40 % Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwiefern bzw. gegenüber welchen anderen Therapien zur Behandlung der ITP, außer Kortikosteroiden, die Patienten therapieresistent waren.</p>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Blutungen besteht. Die Behandlungsbedürftigkeit ergibt sich vielmehr aus einer Reihe von individuellen Faktoren und stellt eine Ermessensentscheidung des Arztes und des Patienten dar [6].</p> <p>Im Fall der Patientenpopulation in den Studien 047 und 048 zeugt schon der Einschluss in eine klinische Studie von der Therapiebedürftigkeit der Patienten, denn der Einschluss eines Patienten ohne therapeutische Notwendigkeit wäre ethisch fragwürdig gewesen. Zur Sicherstellung einer (trotz Vorbehandlung und ggf. bestehender Begleitmedikation) ausreichend hohen Krankheitsaktivität fordert die EMA-Leitlinie, nur Patienten mit Thrombozytenwerten von $< 30 \times 10^9/l$ einzuschließen, was in den Studien 047 und 048 genauso umgesetzt wurde [14]. Darüber hinaus sei auf die hohe Zahl an Vorbehandlungen sowie auf die bei etwa der Hälfte der Patienten weitergeführte Begleitmedikation verwiesen, was ebenfalls die Notwendigkeit einer Therapie bei den in den Studien eingeschlossenen Patienten zeigt. Die Notwendigkeit einer wirksamen Therapie spiegelt sich schließlich auch in der hohen Zahl an Placebo-Patienten wider, die die Studien vorzeitig verließen und in die Extensionsstudie 049 übergingen, wo sie mit Fostamatinib behandelt wurden. Dies zeigt, dass bei diesen Patienten die Notwendigkeit einer Therapie bestand, die durch die Behandlung mit Placebo und ggf. der Begleitmedikation nicht ausreichend befriedigt werden konnte.</p>	
<p>Divergenz der im Dossier genannten Preise und der Preise in der Lauer-Taxe</p> <p>Das IQWiG erwähnt in seinem Bericht, dass die in der Lauer-Taxe gelisteten Preise für Fostamatinib von den im Dossier genannten abweichen. Die im Dossier angegebenen Preise basieren auf einem Mehrwertsteuersatz von 19 %, daher weichen sie von den in der Lauer-Taxe aufgeführten Preisen, die auf dem vorübergehend gültigen</p>	<p>Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Dezember 2020).</p>

Stellungnehmer: Grifols Deutschland GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mehrwertsteuersatz von 16 % beruhen, ab. Da es sich nur um eine zeitliche begrenzte Reduktion des Mehrwertsteuersatzes handelt, wurde dieser Aspekt im Dossier nicht berücksichtigt.	

Literaturverzeichnis

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. Hematol Oncol Clin North Am; 27(3):495-520.
3. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL (2008): Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol; 83(2):150-4.
4. Hill QA, Newland AC (2015): Fatigue in immune thrombocytopenia. Br J Haematol; 170(2):141-9.
5. Ekstrand C, Linder M, Cherif H, Kieler H, Bahmanyar S (2016): Increased susceptibility to infections before the diagnosis of immune thrombocytopenia. J Thromb Haemost; 14(4):807-14.
6. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO) (2019): Onkopedia-Leitlinien - Immunthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 01.04.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@view/html/index.html>.
7. Novartis (2010): Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Amgen (2009): Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 20.10.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB (2018): Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy; 10(1):9-25.
10. Newland A, McDonald V (2020): Fostamatinib: a review of its clinical efficacy and safety in the management of chronic adult immune thrombocytopenia. Immunotherapy;
11. Boccia R, Boxer MA, Ghanima W, Hill QA, Sholzberg M, Tarantino MD, et al. (2019): Enhanced Responses to Fostamatinib As Second-Line Therapy and in Persistent Immune Thrombocytopenia (ITP) Patients. Blood; 134(Supplement_1):1069-.
12. Ghanima W, Cooper N, Boccia R, Boxer M, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib as Second-Line Therapy for ITP and in Earlier Stage ITP Patients. ISTH 2020 Congress; Virtuelle Konferenz2020.
13. Cooper N, Altomare I, Kreychman Y, Markovtsov V, Masuda E, Tong S, et al. Immune Thrombocytopenia Treatment with Fostamatinib, a Spleen Tyrosine Kinase Inhibitor: Reducing the Risk of Thrombosis. ISTH 2020; Webkonferenz2020.
14. European Medicines Agency (EMA) (2014): Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia. [Zugriff: 01.03.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	15.10.2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib (Tavlesse®)
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
-	
-	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S.14</p> <p>Zeilen 12-13</p> <p>Zeilen 32-34</p>	<p>Zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für Romiplostim</p> <p>Dossierbewertung des IQWiG:</p> <p><i>Für Romiplostim veranschlagt der pU Kosten für eine Punktion des Knochenmarks und schätzt die Häufigkeit, die der Fachinformation nicht zu entnehmen ist, auf 1-mal pro Jahr.</i></p> <p><i>Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, falls die Punktion des Knochenmarks häufiger oder seltener als 1-mal pro Jahr erfolgt.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der Immuntrombozytopenie (ITP) ist eine Knochenmarkpunktion nicht regelhafter Bestandteil der ITP-Therapie. Eine Knochenmarkpunktion wird nur für Patienten mit atypischen Befunden, für ältere Patienten (≥ 60 Jahre) oder vor einer Splenektomie, um vor diesem irreversiblen Eingriff alternative Diagnosen mit größter Sicherheit auszuschließen, empfohlen (DGHO 2019). In der Leitlinie findet sich auch keine Empfehlung zu einer regelhaften (z.B. 1-mal jährlichen) Punktion des Knochenmarks</p>	<p><u>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:</u></p> <p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.</p> <p>Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für</p>

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unter Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) wie Romiplostim.</p> <p>Die Fachinformation von Nplate® (Romiplostim) empfiehlt, dass die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein sollte. Insbesondere muss die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollte in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung durchgeführt worden sein, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhten peripheren Blastenzellen (Amgen 2020).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Knochenmarkpunktion ist zur Verlaufskontrolle der chronischen ITP unter Romiplostim-Therapie nicht regelhaft notwendig. Es sind folglich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für eine regelhafte Knochenmarkpunktion anzusetzen.</p>	<p>zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Amgen (2020). Fachinformation Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. Stand der Information: Mai 2020. Verfügbar unter: www.fachinfo.de, abgerufen am: 14.10.2020.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2019). Immunthrombozytopenie (ITP) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 14.10.2020.

5.3 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	19. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib/Tavlesse®
Stellungnahme von	<i>Swedish Orphan Biovitrum GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Fostamatinib (Tavlesse®) (im Folgenden Fostamatinib) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 01.10.2020 veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die Verantwortung für diese Bewertung liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird durch den G-BA zur Anhörung gestellt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an die Anhörung.</p> <p>Fostamatinib ist indiziert für die Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [2]. Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.</p> <p>Als Ergebnis der Nutzenbewertung beschreibt das IQWiG: „Der PU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib vor. Die vom pU durchgeführten placebokontrollierten Studien ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“[1]</p> <p>Zu dieser Nutzenbewertung möchte die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (im Folgenden Sobi genannt) zu der Kommentierung des IQWiGs zur Patientenpopulation in den Studien 047 und 048 sowie zur Ableitung der Größe der Zielpopulation, Stellung nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 7, Zeile 11-18	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>„Ergänzend bleibt aus den vorliegenden Unterlagen zudem unklar, ob die Patientenpopulationen in den Studien 047 und 048 das zugelassene Anwendungsgebiet von Fostamatinib ausreichend abbilden. Insgesamt wurden 94 % der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroiden vorbehandelt. Allerdings erhielten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden. Es ist daher fraglich, ob diese Patientinnen und Patienten entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet gegenüber anderen Behandlungsarten, insbesondere Kortikosteroiden, therapieresistent waren.“</p> <p>Stellungnahme Sobi:</p> <p>Das Anwendungsgebiet von Fostamatinib umfasst die Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [2]. Die Ausführungen des IQWiGs stellen in Frage, ob die Patientinnen und Patienten der Studie 047 und 048 gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent waren und somit ob die Patientenpopulation der beiden Studien dem</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die randomisierten, kontrollierten Studien 047 und 048 vorgelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudien mit identischem Studiendesign, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer Immuntrombozytopenie, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben sollten, untersucht wurde.</p> <p>Es wurden Patienten eingeschlossen, die u.a. eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/l$ aufwiesen, und bei denen gemäß der ITP-Bleeding-Scale in keiner Lokalisation ein Wert > 1 festgestellt wurde. Insgesamt wurden 76 (Studie 047) bzw. 74 (Studie 048) Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Splenektomie (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9/l$ vs. $\geq 15 \times 10^9/l$). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Fostamatinib- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Zu Studienbeginn hatten mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zugelassenen Anwendungsgebiet von Fostamatinib entsprechen. Das IQWiG begründet dies damit, dass insgesamt 40 % der Patienten und Patientinnen im Interventions- und 60 % der Patienten im Kontrollarm eine Begleitmedikation mit Kortikosteroiden erhielten und impliziert hierbei, dass dies mit einer Therapieresistenz gegenüber Kortikosteroiden nicht vereinbar ist [1].</p> <p>Abweichend zur Bewertung des IQWiG sieht Sobi eine Begleitmedikation mit Kortikosteroiden nicht als Widerspruch zur Therapieresistenz gegenüber Kortikosteroiden.</p> <p>Ein Einschlusskriterium der Studien 047 und 048 lautet, dass die durchschnittliche Thrombozytenzahl weniger als 30.000 /μL basierend auf mindestens drei Messungen innerhalb der vorangegangenen drei Monate betragen muss. Die Spanne der zuletzt gemessenen Thrombozytenzahl lag bei der Studie 047 in beiden Armen zusammen im Mittelwert bei 16.492 /μL mit einer Spanne von 2.000-35.000 /μL und bei der Studie 048 in beiden Armen zusammen im Mittelwert bei 16.377 /μL bei einer Spanne von 1.000-35.000 /μL [3].</p> <p>Eine Thrombozytenzahl von unter 30.000 /μL stellt ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen dar und es ist das Ziel einer ITP-Therapie, die Thrombozytenzahl über diesen Wert zu erhöhen und dadurch das Risiko einer schweren Blutung zu reduzieren [4].</p>	<p>definitionsgemäß eine chronische ITP (> 12 Monate seit Diagnosestellung).</p> <p>Neben der Studienmedikation, Fostamatinib bzw. Placebo, war in beiden Studien als Begleitmedikation in beiden Armen eine Therapie mit Kortikosteroiden (entsprechend < 20 mg Prednison/Tag), Azathioprin oder Danazol erlaubt, sofern deren Dosis mindestens innerhalb 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen war. Diese Dosis durfte sich weiterhin während der Dauer der Studie nicht ändern. Alle anderen Therapien der ITP, die die Patienten ggf. als Vorbehandlung vor Studienbeginn erhalten hatten, wurden unter Berücksichtigung von Auswaschperioden gemäß Studienprotokoll beendet, und waren demnach als begleitende Therapien im Studienverlauf nicht weiter erlaubt.</p> <p>Insgesamt wurden 94 % Patienten mit Kortikosteroiden zu Studieneinschluss vorbehandelt. Im weiteren Studienverlauf erhielten allerdings ca. 40 % Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwiefern bzw. gegenüber welchen anderen Therapien</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vor diesem Hintergrund kann für die Patientinnen und Patienten in den Studien 047 und 048 angenommen werden, dass sie nicht ausreichend auf die vorherige Therapie angesprochen haben, sodass eine Therapieumstellung notwendig war. Hierauf aufbauend kann für diese Patientinnen und Patienten eine Therapieresistenz gegenüber der vorherigen Therapie ausgegangen werden. Dies gilt auch dann noch, wenn sowohl in der vorhergehenden als auch in der nachfolgenden Therapie Kortikosteroide eingesetzt werden.</p> <p>Vor diesem Hintergrund ist Sobi der Ansicht, dass eine angemessene Abbildung des zugelassenen Anwendungsgebiets bezüglich des Kriteriums der Therapieresistenz in den Studien 047 und 048 vor dem Hintergrund der oben aufgeführten Information noch einmal überprüft werden sollte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Nutzenbewertung sollte der Kritikpunkt bezüglich fehlender Therapieresistenz aufgrund von Corticosteroid-Komedikation bei der Eignung der Studienpopulation der 047 und 048 Studien mit dem zugelassenen Anwendungsgebiet zurückgenommen werden.</p>	<p>zur Behandlung der ITP, außer Kortikosteroiden, die Patienten therapieresistent waren.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 11, Zeile 30 bis Seite 12, Zeile 6	<p>Zitat aus der Nutzenbewertung:</p> <p>„Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Methodische Schwächen in der vom pU vorgenommenen Herleitung führen jedoch dazu, dass die von ihm angegebene Anzahl als überschätzt bewertet wird. Dies wird im Folgenden erläutert.</p> <p>Der pU gibt korrekt an, dass das Anwendungsgebiet von Fostamatinib Patientinnen und Patienten umfasst, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Er gibt außerdem an, dass sich dieser Wortlaut des Anwendungsgebiets nur schwer in die Berechnung der Patientenzahl übersetzen lässt. Dies ist nachvollziehbar. Jedoch nimmt der pU als Zielpopulation alle Erwachsenen mit chronischer ITP und Behandlung (vom pU als aktuelle Behandlungsbedürftigkeit interpretiert) an. Dadurch schließt der pU Patientinnen und Patienten ein, die behandelt wurden oder werden, aber nicht zwingend die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsarten aufweisen [4] und somit nicht Teil der Zielpopulation sind.</p> <p>Stellungnahme Sobi:</p> <p>In der Nutzenbewertung folgt das IQWiG der dargestellten Schätzung der Anzahl an prävalenten erwachsenen Patienten mit chronischer ITP. Allerdings wird kritisiert, dass im nächsten Schritt</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt wird die Angabe als überschätzt bewertet, da sie auch Patienten umfasst, die nicht die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsformen aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Berechnung der Zielpopulation, der Bestimmung der therapieresistenten Patienten, keine weitere Eingrenzung der Patientenzahl erfolgt und geht daher von einer Überschätzung aus.</p> <p>In Abweichung zur Bewertung des IQWiG sieht Sobi bei dem zuletzt genannten Rechenschritt keine nennenswerte Überschätzung der Zielpopulation.</p> <p>Laut Definition liegt bei einer chronischen ITP die Diagnose der ITP bereits mindestens 12 Monate vor [4]. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes der ITP ist es sehr wahrscheinlich, dass zeitnah nach der Diagnose der Erkrankung, spätestens aber nach 12 Monaten beim Übergang zu einer chronischen ITP eine Therapie begonnen wurde. Zusätzlich versprechen die verfügbaren Erstlinientherapien nur selten ein dauerhaftes Ansprechen [4]. Somit kann für die überwiegende Mehrheit der chronischen ITP eine nicht-erfolgreiche Vortherapie angenommen werden.</p> <p>Hieraus abgeleitet liegt aus Sicht von Sobi für die Schätzung der gegen eine vorherige Therapie therapieresistente Patientinnen und Patienten aus der Anzahl der chronischen ITP Patienten keine nennenswerte Überschätzung vor.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In der Nutzenbewertung soll der Kommentar zur Überschätzung der Anzahl behandlungsbedürftiger Patienten im zweiten Rechenschritt dahingehend geändert werden, dass keine Überschätzung besteht.</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12, Zeile 7-18	<p>Zitat aus Nutzenbewertung:</p> <p>„Zusätzlich kann der Anteilswert der behandelten Erwachsenen auch von dem vom pU in Schritt 3 veranschlagten 67 % abweichen. Beispielsweise ist der Publikation von Christiansen et al. [7] zu entnehmen, dass von den Patientinnen und Patienten, auf denen die untere Grenze der Prävalenzschätzung in Schritt 2 basiert, lediglich 30,7 % eine Behandlung für die ITP innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhielten. Unklar ist dabei allerdings, wie viele der in diesem Zeitraum nicht behandelten Patientinnen und Patienten zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>Darüber hinaus besteht eine Unsicherheit, da unklar ist, inwieweit die Prävalenzangaben zu Schritt 2, die sich auf Dänemark und Schweden im Jahr 2009 bzw. auf die USA im Jahr 2005 beziehen, auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Andererseits liegen in Modul 3 A keine Hinweise auf maßgebliche Abweichungen der aktuellen Prävalenz in Deutschland vor.“</p> <p>Stellungnahme Sobi:</p> <p>In der Nutzenbewertung kritisiert das IQWiG die Schätzung von 67 % als alleinige Schätzung für den Anteil der behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten bei chronischen ITP Patienten. Als alternative Referenz zur Schätzung der unteren Grenze der Patientenpopulation führt das IQWiG die Publikation von</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind. Insgesamt wird die Angabe als überschätzt bewertet, da sie auch Patienten umfasst, die nicht die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsformen aufweisen.</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Christiansen et al. mit einem Wert von ca. 30.7 % auf [5], weist jedoch auf Unsicherheiten bezüglich der Schätzung bei dieser Referenz hin. Zusätzlich weist das IQWiG auf die Schwierigkeit beim Übertragen der Schätzungen auf den deutschen Versorgungskontext hin.</p> <p>Sobi möchte an dieser Stelle darauf hinweisen, dass eine Quelle für die Schätzung der behandlungsbedürftigen Patienten basierend auf Daten des deutschen Versorgungskontexts verfügbar ist. So wird von Depré et al. 2018 [6] eine Schätzung von 75% für die behandlungsbedürftigen Patienten angegeben.</p> <p>Diese alternative Referenz ist der Schätzung basierend auf Christiansen et al. vorzuziehen, da letztere, wie vom IQWiG bereits erläutert, bei den im Zeitraum nicht behandelten Patientinnen und Patienten nicht mit eingeht, ob diese zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt eine Behandlung erhalten haben.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten soll als Spanne von 67% bis 75% angegeben und die Schätzung der Zielpopulation entsprechend angepasst werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *IQWiG-Berichte - Nr. 975. Fostamatinib (chronische Immunthrombozytopenie) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V.* 2020 29.09.2020; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3802/2020-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Fostamatinib_D-556.pdf.
2. Grifols Deutschland GmbH. *TAVLESSE 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020.*
3. Grifols Deutschland GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Fostamatinib (Tavlesse®). Modul 4A.* 2020; Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-3801/2020-06-26_Modul4A_Fostamatinib.pdf.
4. Matzdorff, A., et al. *Onkopedia-Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP).* 2019 Überprüft am 31.01.2020; Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@view/html/index.html>.
5. Christiansen, C.F., et al., *Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim.* *EClinicalMedicine*, 2019. **14**: p. 80-87.
6. Depré, F., et al., *Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice.* *PLoS One*, 2018. **13**(6): p. e0198184.

5.4 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

Datum	21. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib / Tavlesse®
Stellungnahme von	Novartis Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Präambel:

Am 01.10.2020 hat der Gemeinsame Bundesausschuss den Bericht zur Nutzenbewertung – 2020-07-01-D-556 zu Fostamatinib gemäß §35a SGB V zur schriftlichen Stellungnahme veröffentlicht.

Die Novartis Pharma GmbH entwickelt und vertreibt Arzneimittel zur Behandlung der Immunthrombozytopenie und nimmt daher als betroffener pharmazeutischer Unternehmer gemäß §19, Kap. 5 G-BA VerFO zu o.g. Nutzenbewertung Stellung.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen des Bewertungsverfahrens wurde am 01. Oktober 2020 das Dossier des pharmazeutischen Herstellers (pU) sowie die Nutzenbewertung des IQWiG zu Fostamatinib in der Indikation der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) für erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, veröffentlicht.</p> <p>Im Dossier führt der pU aus, dass die Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TPA) initial bei den meisten Patienten ein Ansprechen zeigt, eine Langzeitremission allerdings mit lediglich 13% bis 30% in einem wesentlich geringeren Teil der Fälle erzielt wird. Hierbei bezieht sich der pU auf eine in der Onkopedia Leitlinien erwähnte Übersichtsarbeit.</p> <p>Aus Sicht von Novartis muss hierbei klargestellt werden, dass in der vom pU zitierten Referenz zwar die Remissionszahlen von 13% bis 30% für TRAs erwähnt werden, diese sich allerdings ausschließlich auf therapiefreie Remissionen nach vorherigem Absetzen der TRA Therapie beziehen [1]. Dies wird aus Sicht von Novartis im Rahmen des Dossiers nicht eindeutig dargestellt.</p> <p>Cheng et al. konnten in der RAISE Studie (Zulassungsstudie) zeigen, dass 79% der Studienpatienten unter Eltrombopag ein Ansprechen erreichten, das heißt Patienten hatten mindestens einmalig in der Studie einen Thrombozytenwert von > 50.000 / µl. [2]. In den Langzeitdaten der EXTEND Studie zeigten sogar 86%</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der Patienten, die mit Eltrombopag behandelt wurden, ein Ansprechen [3]. Wie bereits vom pU im Dossier erwähnt, gibt es darüber hinaus zunehmend Berichte, dass nach einem Absetzen von TRAs die Thrombozytenzahl nicht wieder abgefallen ist. Übersichtsarbeiten nennen Remissionszahlen von 13% bis 30% [1].</p>	
<p>Die Erhaltung bzw. Verbesserung der Lebensqualität ist ein zentrales Therapieziel im vorliegenden Anwendungsgebiet der chronischen ITP [1]. Dieser Endpunkt wurde auch im Rahmen der Zulassungsstudie von Fostamatinib mittels SF-36 Fragebogen erhoben.</p> <p>Im Dossier führt der pU aus, dass trotz guter Wirksamkeit und meist nur milden oder moderaten unerwünschten Ereignissen, sich keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Lebensqualität zugunsten von Fostamatinib gegenüber Placebo ergab. Gleichzeitig weist der pU auf die Vorteile von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eltrombopag hin, bei der eine Behandlung nach Ausführung des pU mit der Gefahr von Knochenmarkfibrosen, Thrombozythämien und einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden ist. Zudem erschwert das Einhalten von diätischen Restriktionen die Anwendung zusätzlich.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchte Novartis klarstellen, dass, im Gegensatz zur Zulassungsstudie von Fostamatinib, Cheng et al. in einer Studie zeigen konnten, dass Eltrombopag die</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebensqualität der Patienten gegenüber Placebo in fünf von acht bewerteten Domänen des SF-36v2 (Vitalität, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden) statistisch signifikant verbessert hat und somit eines der zentralen Therapieziele bei der Behandlung der chronischen ITP erreicht [2].</p> <p>Auch wenn darauf hinzuweisen ist, dass sich sowohl die Fragebögen (SF-36 bzw. SF-36v2) als auch die Auswertungsmethoden voneinander unterscheiden, handelt es sich in beiden Fällen um validierte und anerkannte Messinstrumente bzw. -methoden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Onkopedia Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP). Oktober 2020 [abgerufen am 21.10.2020]. Abrufbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>.
2. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, Vasey S, Mayer B, Aivado M, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
3. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, Salama A, Portella MSO, Burgess P, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527-36.

5.5 Stellungnahme von Prof. Dr. med. A. Matzdorff

Datum	06.10.2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib Tavlesse®
Stellungnahme von (Reihenfolge alphabetisch)	<p>Fr. Dr. med Rosa Sonja Alesci Ärztl. Leitung Gerinnungszentrum Hochtaunus Zeppelinstrasse 24, 61352 Bad Homburg Tel.: +49 6172 6847660 s.alesci@gerinnungszentrum-hochtaunus.de</p> <p>Prof. Dr. Axel Matzdorff Medizinische Klinik II Asklepios Klinikum Uckermark Am Klinikum 1, 16303 Schwedt/O. Tel.: +49 3332 534620 a.matzdorff@asklepios.com</p> <p>PD Dr. med. Oliver Meyer Stellvertretender Ärztlicher Zentrumsdirektor ZTB - Zentrum für Transfusionsmedizin und Zelltherapie Berlin gGmbH Campus Benjamin Franklin Immunhämatologie und Blutproduktedepot Hindenburgdamm 30, 12203 Berlin Tel: +49 30 450 553268 oliver.meyer@charite.de</p> <p>Prof. Dr. med Helmut Ostermann Stellvertreter des Kaufmännischen Direktors Stabsstelle Strategische Unternehmenssteuerung Campus Großhadern Marchioninstr. 15, 81377 München Tel. +49 89 4400-72007 helmut.ostermann@med.uni-muenchen.de</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Matzdorff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Fostamatinib ist seit kurzem zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten zugelassen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Im Folgenden soll aus Sicht des Behandlers dargelegt werden, warum dieses Medikament bei der Therapie der ITP einen wichtigen Stellenwert und in Einzelfällen im praktischen Alltag einen Zusatznutzen hat.</p> <p>Die der Zulassung zugrundeliegenden Studien wurden bereits ausführlich im Gutachten des GBA erwähnt und sollen hier nicht wiederholt werden. Aus der Perspektive des behandelnden Arztes ist Fostamatinib jedoch von besonderem Nutzen, weil</p> <ol style="list-style-type: none">1. Fostamatinib im Gegensatz zum Thrombopetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) Eltrombopag unabhängig von Mahlzeiten eingenommen werden kann,2. Fostamatinib im Gegensatz zum TRA Romiplostim nicht s.c. gespritzt wird,3. Fostamatinib kein erhöhtes thromboembolisches Risiko zeigt [Altomare 2019],	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>4. Fostamatinib auch bei sekundärer ITP zugelassen ist und im Zulassungstext nicht auf die primäre Erkrankungsform eingeschränkt wurde.</p> <p>Ad 1 und 2)</p> <p>Eine aktuelle Studie zeigt, dass immer noch 22% ITP Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen in der 2nd Line und sogar 39% in der 3rd Line Glucocorticoide erhalten, viele davon für länger als 1 Jahr [Kubasch et al. 2020]. Die häufige und langfristige Gabe von Glucocorticoiden ist für Patienten mit zahlreichen Nebenwirkungen verbunden und sehr belastend. Es widerspricht den Empfehlungen aller Leitlinien [Neunert et al. 2019, Matzdorff et al. 2020, Provan et al. 2019] – nicht nur der aktuellen, auch der älteren – und sollte eigentlich nicht mehr vorkommen. Gleichzeitig zeigt die Studie von Kubasch et al., dass TRAs in den fortgeschrittenen Therapielinien immer noch sehr zurückhaltend verordnet werden. Über die Gründe mag man spekulieren, die Notwendigkeit der Nahrungskarenz oder der Gabe s.c. Injektionen spielen in der täglichen Praxis jedoch keine kleine Rolle. Bezüglich der Studie von Kubasch et al. muss man zwar einschränkend berücksichtigen, dass sie auch Patienten mit ITP-Erkrankung aus der Zeit vor der Verfügbarkeit vor TRAs beinhaltet (vor 2009), dennoch bleibt die Tendenz zur wiederholten und z.T. langfristigen Verordnung von Glucocorticoiden bei ITP Patienten in der täglichen Praxis auch heute immer noch ungebrochen. Fostamatinib stellt hier eine wertvolle Therapiealternative zu TRAs dar und wird hoffentlich</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>helfen, wiederholte und langfristige Gabe von Glucocorticoiden aus der zweiten und späteren Therapielinien zu eliminieren.</p> <p>Ad 3) Nicht wenige ITP Patienten haben Antiphospholipid-Antikörper oder ein Lupus-Antikoagulans (ohne dass sie dabei die formalen Kriterien für ein Antiphospholipid-Syndrom erfüllen). In älteren Publikationen liegt die Zahl bei 46% [Stasi et al. 1994], in neueren bei 25% [Pierrot-Deseilligny Despujol et al. 2008], möglicherweise sind die Zahlen in der Realität höher, weil ITP Patienten bisher nicht systematisch auf Antiphospholipid-Antikörper oder Lupus-Antikoagulans getestet werden. Es gibt immer wieder Berichte, dass diese spezielle Gruppe von ITP-Patienten auch ein etwas höheres Thromboserisiko hat. Wenn sie einen Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) bekommen ist es also denkbar, dass sich das Thromboserisiko weiter erhöht. Bisher gibt es keine prospektiven Daten über das Risiko von TRAs bei ITP-Patienten mit Lupus-Antikoagulans und/ oder Antiphospholipid-Antikörpern. Die zahlreichen Einzelberichte führen jedoch dazu, dass Ärzte aufgrund der unklaren Risikosituation die Verordnung von TRAs bei Lupus-Antikoagulans / Antiphospholipid-Antikörper-positiven ITP-Patienten vermeiden. Viele ITP Patienten sind außerdem älter und haben kardiovaskuläre Erkrankungen, manche auch eine Tumorerkrankung, die per se ein erhöhtes arterielles und venöses</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thromboembolierisiko tragen. Fostamatinib eröffnet somit nicht nur bei Patienten, die mit den Nahrungsrestriktionen von Eltrombopag und der s.c. Applikation von Romiplostim nicht zurechtkommen, sondern auch bei Patienten, die ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien haben (Antiphospholipid-Antikörper, Tumorerkrankung, kardiovaskuläre Vorerkrankungen) eine zusätzliche nützliche Therapieoption.</p> <p>Ad 4)</p> <p>Der Zulassungstext umfasst die Verordnung bei chronischer ITP, unabhängig ob diese primärer oder sekundärer Genese ist. Bei Romiplostim und Eltrombopag sind Patienten mit sekundärer ITP von der Zulassung ausgeschlossen. Es ist nicht realistisch, für diese kleine Untergruppe (ca. 20%) einer ohnehin seltenen Erkrankung separate Zulassungsstudien einzufordern. Die Verordnungsfähigkeit von Fostamatinib bei dieser kleinen Patientengruppe stellt aus ärztlicher Sicht eine erhebliche therapeutische Erweiterung dar und erspart vielen dieser Patienten langfristige Glucocorticoidbehandlungen.</p> <p>In Zusammenfassung hat Fostamatinib aus der Sicht des Behandlers einen über TRAs hinausführenden Nutzen bei Patienten, die mit den diätetischen Beschränkungen oder der parenteralen Applikation von TRAs nicht zurechtkommen und/oder</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>049 fortführen.</p> <p>Da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese Studien für frühe</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Matzdorff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>die ein thromboembolisches Risiko tragen. Für Patienten mit sekundärer ITP, die auf TRAs verzichten müssen, ist Fostamatinib eine neue wertvolle Therapieoption.</p> <p>Literaturverzeichnis (alphab.)</p> <p>Altomare I, Markovtsov VV, Todd L, Weerasinghe D, Numerof RP, Tong S, Masuda E, Bussel JB. Potential Anti-Thrombotic Effect without Accompanying Hemorrhage with Fostamatinib Use in Patients with Immune Thrombocytopenia. ASH Annual Meeting Abstract 2019. Blood 2019;134 (Supplement_1): 4889. doi:10.1182/blood-2019-126558</p> <p>Kubasch AS, Kisro J, Heßling J, Schulz H, Hurtz HJ, Klausmann M, Ehrnsperger A, Willy C, Platzbecker U. Disease management of patients with immune thrombocytopenia-results of a representative retrospective survey in Germany. Ann Hematol. 2020 Sep;99(9):2085-2093. doi: 10.1007/s00277-020-04173-5. Epub 2020 Jul 25. PMID: 32710167; PMCID: PMC7419449.</p> <p>Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger I, Rummel M, Sachs U, Wörmann B. Onkopedia-Leitlinie: Immunthrombozytopenie, Version 2020 [accepted]. Diese Referenz kann nicht beigelegt werden, da sie erst in den nächsten Tagen publiziert wird. Die Publikation wird vor dem Zeitpunkt der GBA-Sitzung erwartet, sie ist dann über www.onkopedia.de frei verfügbar.</p> <p>Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, Cuker A, Despotovic JM, George JN, Grace RF, Kühne T, Kuter DJ, Lim W, McCrae KR, Pruitt B, Shimanek H, Vesely SK. American Society of</p>	<p>Nutzenbewertung nicht geeignet. Auch die ergänzend vorgelegte offene, multizentrische, einarmige Extensionsstudie 049, in der alle Patienten mit Fostamatinib behandelt wurden, ist nicht geeignet.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. A. Matzdorff

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Dec 10;3(23):3829-3866. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000966. PMID: 31794604; PMCID: PMC6963252.</p> <p>Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, Godeau B. Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. Br J Haematol. 2008 Aug;142(4):638-43. doi: 10.1111/j.1365-2141.2008.07228.x. Epub 2008 May 28. PMID: 18510681.</p> <p>Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, Ghanima W, Godeau B, González-López TJ, Grainger J, Hou M, Kruse C, McDonald V, Michel M, Newland AC, Pavord S, Rodeghiero F, Scully M, Tomiyama Y, Wong RS, Zaja F, Kuter DJ. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv. 2019 Nov 26;3(22):3780-3817. doi: 10.1182/bloodadvances.2019000812. PMID: 31770441; PMCID: PMC6880896.</p> <p>Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, Olivieri M, Zaccari G, Gandolfo GM, Galli M, et al. Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood. 1994 Dec 15;84(12):4203-8. PMID: 7994034.</p>	

5.6 Stellungnahme des Verbandes forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.10.2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib (Tavlesse®)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Oktober 2020 eine vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Fostamatinib (Tavlesse®) von Grifols Deutschland GmbH aufgrund des erstmaligen Inverkehrbringens veröffentlicht.</p> <p>Fostamatinib ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eltrombopag oder Romiplostim fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegte placebokontrollierten Studien stuft das IQWiG als ungeeignet ein.</p> <p>Der Hersteller sieht im Dossier hingegen einen Hinweis auf geringen Zusatznutzen und begründet diesen mit der Vermeidung von Risiken und der reduzierten Therapiebelastung der Patienten.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben. 2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein. 3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist. 4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören. <p>Die Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO kann in den Tragenden Gründen zum vorliegenden Beschluss nachgelesen werden.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO), der Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH)

Datum	22. Oktober 2020
Stellungnahme zu	Fostamatinib
Stellungnahme von	<i>DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie</i> <i>DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe</i> <i>GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																	
<p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Fostamatinib (Tavlesse®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP). Die Zulassung ist beschränkt auf erwachsene Patienten*, die gegenüber anderen Behandlungsverfahren resistent sind. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</p> <table border="1" data-bbox="165 906 1370 1171"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Eltrombopag oder Romiplostim</td> <td>gering</td> <td>Hinweis</td> <td>-</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht für Patienten ohne Vorbehandlung mit einem Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA) den Empfehlungen der Fachgesellschaften. Nach Vortherapie mit einem 	Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG		ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	-	Eltrombopag oder Romiplostim	gering	Hinweis	-	-	<p>Die einleitenden Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
Subpopulationen		G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG													
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit													
-	Eltrombopag oder Romiplostim	gering	Hinweis	-	-													

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA) wird eine Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes empfohlen.</p> <ul style="list-style-type: none">• Basis der frühen Nutzenbewertung von Fostamatinib sind zwei identisch konzipierte, randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patienten mit chronischer ITP, niedrigen Thrombozytenzahlen, einem Median von 3 Vortherapien und einem niedrigen Blutungsgrad. Die Hälfte der Patienten war mit einem Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten vorbehandelt.• Fostamatinib führte im Vergleich zu Placebo zur signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahl und zur signifikanten Steigerung der Rate von Patienten mit Langzeitansprechen.• Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig.• Die Lebensqualität wurde gegenüber dem Kontrollarm nicht verbessert. <p>Mit Fostamatinib steht jetzt ein weiteres, orales Arzneimittel zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien mit ausreichenden Patientenzahlen nicht möglich.</p> <p>* Die in diesem Text verwendeten Genderbegriffe vertreten alle Geschlechtsformen.</p>	
<p>2. Einleitung</p> <p>Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten [1]. Unterschieden wird eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, induziert z. B. im Rahmen systemischer</p>	<p>Die allgemeinen Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Autoimmunerkrankungen, bei Lymphomen oder (selten) durch Medikamente. Ca. 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sekundär.</p> <p>Ein weit verbreitetes Eponym für die ITP ist der Begriff Morbus Werlhof. Er geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) zurück, der 1735 über ein 16jähriges Mädchen berichtete, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte. Das Akronym ITP steht heute für <u>I</u>mmun<u>t</u>hrombozytopenie. Von einer ITP spricht man nach internationaler Übereinkunft nur, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt.</p> <p>Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 1,6 - 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr. Die Prävalenz in den USA liegt zwischen 4,5 – 23,6 pro 100.000/Jahr, in den skandinavischen Ländern bei 10 – 11/100.000/Jahr [2]. Das mittlere Alter erwachsener ITP-Patienten wurde früher mit 50 bis 55 Jahren angegeben. In den letzten Jahren scheint es jedoch einen Trend zu einem höheren mittleren Erkrankungsalter zu geben (um die 60 Jahre).</p> <p>Ca. 60% der erwachsenen und 20-30% der pädiatrischen ITP-Patienten entwickeln einen chronischen Verlauf. Legt man diese Zahlen zu Grunde, dann können für die Bundesrepublik Deutschland ~2400 Neuerkrankungen pro Jahr und ~16.000 Patienten mit chronischer ITP angenommen werden. Der Anteil der ITP-Patienten mit niedrigen Thrombozytenzahlen ($<30 \times 10^9/L$) schwankt je nach Publikation zwischen 30 und 70%. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 5000 und 13.000 potenziell behandlungsbedürftige Patienten.</p>	
<p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der klinischen Blutungsneigung. Darüber hinaus sind Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren zu berücksichtigen. Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patienten mit Immunthrombozytopenie ist in Abbildung 1 dargestellt [1, 3, 4].</p>	<p><u>Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:</u></p> <p>zu 1. Im Anwendungsgebiet sind zur Behandlung einer primären Immunthrombozytopenie bei erwachsenen Patienten folgende</p>

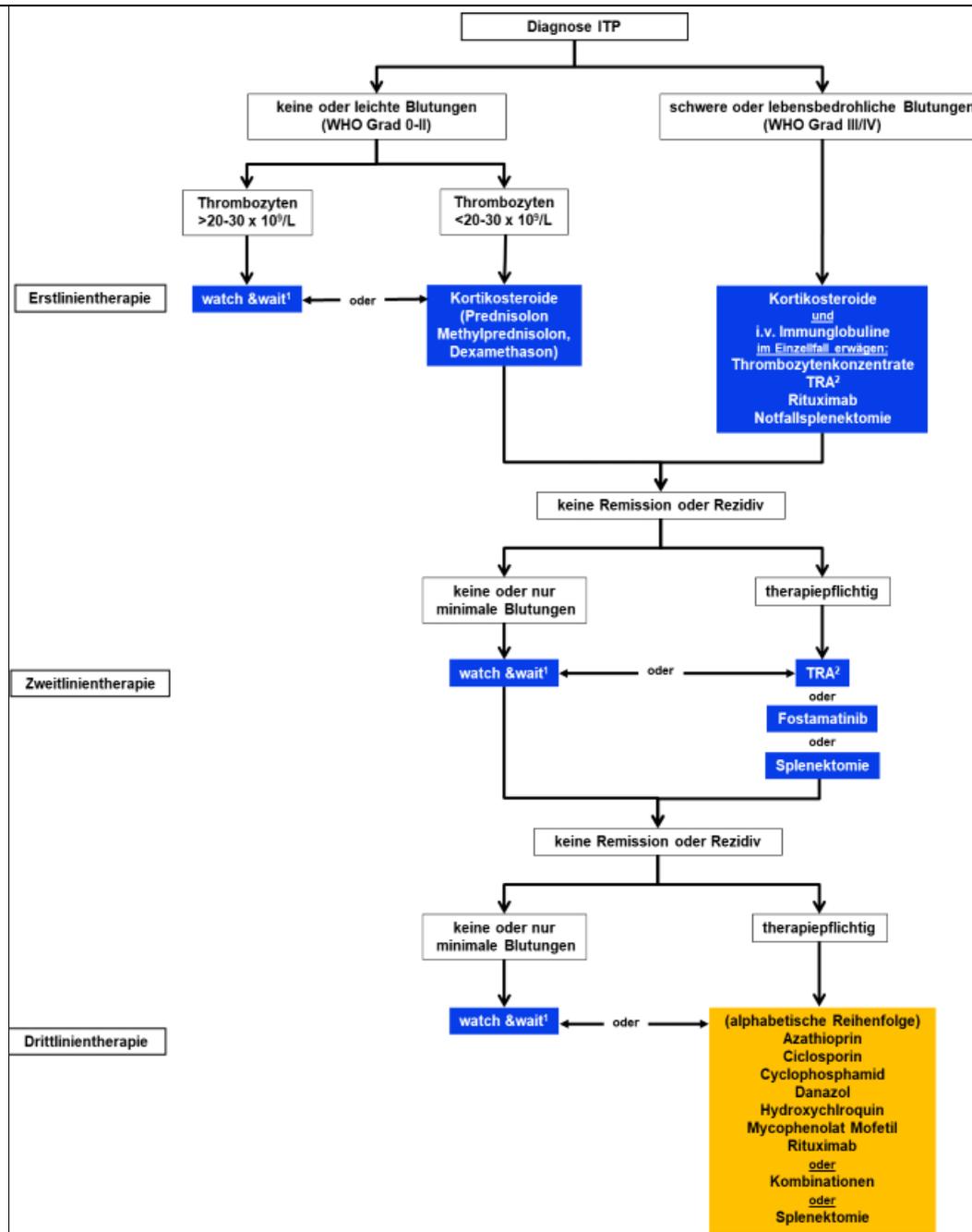
Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immunthrombozytopenie</p>	<p>Arzneimittel zugelassen: Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Immunglobuline, humanes Thrombozytenkonzentrat, Eltrombopag, Romiplostim und Azathioprin.</p> <p>zu 2. Zur Behandlung einer chronischen Immunthrombozytopenie kommt ggf. als nicht-medikamentöse Therapie eine Splenektomie in Betracht.</p> <p>zu 3. Im genannten Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.</p> <p>zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der Indikation Immunthrombozytopenie (ITP) abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur</p>



Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

Es liegen zwei systematische Reviews vor, die die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) Eltrombopag und Romiplostim bei der Behandlung der Immunthrombozytopenie bewerten. Eltrombopag und Romiplostim zeigen vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. Ein weiterer Review untersucht die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung von Rituximab und Dexamethason im Vergleich zur Monobehandlung von Dexamethason. Rituximab ist für die Behandlung der Immunthrombozytopenie nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Splenektomie liegt keine höherwertige Evidenz vor. Insgesamt kommt eine Splenektomie nur in Ausnahmefällen in Betracht und ist daher nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Immunglobulin (IVIg) bzw. Thrombozytenkonzentrat hauptsächlich bei Patienten mit einem

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>¹watch&wait – abwartendes und beobachtendes Verhalten</p> <p>²watch&wait in der Erstlinientherapie bei Thrombozyten <20-30.000/µl und fehlender oder minimaler Blutungsneigung kein Therapiefehler, wenn nach ausführlicher Aufklärung Kortikosteroide vom Patienten weiterhin abgelehnt.</p> <p>³TRA – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (Eltrombopag, Romiplostim)</p> <p>⁴bei schweren Blutungen WHO °III/IV, siehe auch Kapitel 4.2.1</p> <p>⁵Zulassung beachten: Eltrombopag „off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 6 Monate, Romiplostim und Fostamatinib „off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 12 Monate</p> <p>⁶Splenektomie möglichst erst nach dem 12. Monat empfehlen</p> <p>⁷Zulassungsstatus siehe ITP Zulassung</p> <p>Standard in der Erstlinientherapie ist der Einsatz von Kortikosteroiden. Die kurzfristigen Ansprechraten liegen bei 70 – 80% [5]. Eingesetzt werden Dexamethason oder Prednisolon. In einer Metaanalyse fand sich kein signifikanter Unterschied in den Ansprechraten. Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen oder vor nicht aufschiebbarer Operationen werden neben Kortikosteroiden zusätzlich intravenöse Immunglobuline zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl empfohlen. Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.</p> <p>Wenn die Erstlinientherapie nach 2-4 Wochen gar kein Ansprechen zeigt, dann sollte man zügig auf eine Zweitlinientherapie umstellen. Das gilt auch, wenn die Erstlinientherapie schlecht vertragen wird oder wenn sie zunächst anspricht, es dann aber zeitnah doch wieder zu einem Rezidiv kommt.</p>	<p>hohen Blutungsrisiko oder vor Operationen bzw. im Notfall bei Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie indiziert, so dass davon ausgegangen wird, dass solch eine Therapie mit IVIg bzw. Thrombozytenkonzentrat nicht regelhaft für eine kontinuierliche Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie angezeigt ist.</p> <p>In der klinischen Praxis orientiert sich die Behandlung der ITP im Wesentlichen an der klinischen Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl. Zudem spielen weitere individuelle Faktoren (z.B. Krankheitsstadium, bisheriger Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Begleitmedikation) eine Rolle, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. In Abhängigkeit der oben genannten Kriterien wird in der Erstlinientherapie ein „beobachtendes Abwarten“ bei einer milden Krankheitsausprägung oder eine medikamentöse Therapie</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wenn die Erstlinientherapie anspricht, es aber später als nach 6 Monaten zum Rezidiv kommt, dann kann man noch einmal diese Erstlinientherapie probieren, sofern sie initial ohne relevante Nebenwirkungen gut vertragen wurde, siehe Abbildung 1.</p> <p>Bei einer chronischen Immunthrombozytopenie muss der potenzielle Nutzen einer Therapie gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden. Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none">– Bei Patienten mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 / °I) kann nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie angeboten werden, auch ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie sind möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patienten mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden.– Bei Patienten mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden. Die individuelle Belastung durch die Blutungssymptome muss berücksichtigt werden, Alternative ist eine „Watch & Wait“ Strategie. Die Erfahrung zeigt auch hier, dass sich viele dieser Patienten angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden.– Bei Patienten mit WHO °III- oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen. <p>Die Optionen der Zweitlinientherapie bei Entscheidung für eine Behandlung sind:</p>	<p>hauptsächlich mit Kortikosteroiden empfohlen. Als Zweitlinientherapie wird bei therapiepflichtigen Patienten eine Behandlung mit TRA empfohlen.</p> <p>Auch wenn einige Patienten mit einer ITP ohne eine dauerhafte Therapie auskommen, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht. Zudem wird davon ausgegangen, dass die Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.</p> <p>Gemäß den Angaben im Europäischen öffentlichen Bewertungsbericht⁴ zu Fostamatinib der Europäischen Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) macht die Untergruppe der sekundären</p>

⁴ European Public Assessment Report (EPAR) zu Tavlesse vom 14. November 2019: EMA/CHMP/654949/2019 https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf [Zugriff 20.11.2020]

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA)</u></p> <p>Zugelassen in der EU in dieser Indikation sind Romiplostim (2009) und Eltrombopag (2010). Beide Wirkstoffe führen bei Patienten mit chronischer ITP zur Steigerung der Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich [6, 7, 8]. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none">– Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist 50-150 x 10⁹/L, d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt.– Bei über 90% der Patienten wird zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erreicht.– Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich Patientenkollektive und Definitionen in den Studien z.T. stark unterscheiden.– TRAs sind bei Patienten mit und ohne Splenektomie wirksam.– Eltrombopag und Romiplostim unterscheiden sich in der Applikationsweise und bei einigen Nebenwirkungen. Bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ist jedoch keines dem anderen überlegen.– Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TRA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen.– Die Thrombozytenzahl sollte nicht über 250 x 10⁹/L ansteigen.– Ca. die Hälfte der Patienten können unter TRAs alle anderen ITP-Medikamente (z.B. Kortikosteroide) absetzen.	<p>Immunthrombozytopenie lediglich 20 % der ITP Diagnosen aus, und diese Untergruppe ist allerdings nicht Teil der im Zulassungsverfahren angestrebten Indikation von Fostamatinib. Darüber hinaus wurden den Einschlusskriterien der Zulassungsstudien 047 und 048 zufolge nur Patienten mit einer Diagnose der ITP seit mindestens 3 Monaten und ohne bekannte Ursache für eine Thrombozytopenie mit Fostamatinib untersucht. Gemäß Ausschlusskriterien waren Patienten mit einer Thrombozytopenie in Verbindung mit einer myeloiden Dysplasie, einer autoimmunen hämolytischen Anämie, oder einer anderen Erkrankung wie einer chronischen lymphatischen Leukämie, einer viralen Infektion, einer Autoimmunerkrankung, einer Schilddrüsenerkrankung, oder einer induzierten oder alloimmunen Thrombozytopenie von den Studien ausgeschlossen. Vor diesem Hintergrund und in Anbetracht der</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>– Bei einem Teil der Patienten (13-30%) ist keine langfristige Therapie mit TRAs erforderlich. Wenn die Thrombozyten längere Zeit im Zielbereich sind, kann ein Absetzversuch unternommen werden.</p> <p>Als dritter TRA wurde Avatrombopag (Doptelet®) im Juni 2019 zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Es liegen auch Daten zur Wirksamkeit von Avatrombopag in einer kleinen Phase-3-Studie bei der chronischen ITP vor [9]. Die EU Zulassung von Avatrombopag wurde beantragt.</p> <p><u>Splenektomie</u></p> <p>Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patienten erreichen eine partielle oder komplette Remission [1].</p> <p>Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patienten mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III der °IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation, wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v. Immunglobuline anspricht, ist die Notfallsplenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von TRAs oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig >1 Woche).</p> <p>Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patienten mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder nur mittelschwere Blutungen (WHO °0-II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen bei < 30 x 10⁹/L liegen. Hier muss individuell entschieden werden.</p>	<p>Tatsache, dass keine Daten für Fostamatinib in der Behandlung der sekundären ITP vorliegen, geht der G-BA davon aus, dass im Anwendungsgebiet von Fostamatinib grundsätzlich Patienten mit einer primären chronischen ITP die Zielpopulation darstellen. Daher wird von einer Bestimmung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet der sekundären ITP abgesehen.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus der klinischen Praxis, geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, die überwiegende Mehrheit der zu behandelnden Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind, so</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Alle Patienten sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden. Nach Splenektomie ist auch bei jüngeren Personen auf eine regelmäßige Grippeimpfung zu achten, siehe auch Onkopedia Leitlinie Prävention von Infektionen und-Thrombosen nach Splenektomie oder bei funktioneller Asplenie (www.dgho-onkopedia.de) und die Empfehlungen von ‚Asplenie-Net‘ (https://asplenie-net.org/).</p> <p><u>Weitere Therapieoptionen</u></p> <p>Ein weiteres wirksames Arzneimittel ist der Anti-CD20-Antikörper Rituximab [10]. 1998 wurde Rituximab erstmals bei einem Patienten mit chronischer, therapierefraktärer ITP erfolgreich eingesetzt. Seither sind zahlreiche Fallberichte und Studien publiziert. Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patienten eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven. Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 10-40%.</p> <p>Bei Patienten mit wiederholten Rezidiven oder Refraktärität unter einer bestehenden Therapie werden Kombinationen mehrerer ITP-Wirkstoffe eingesetzt, z.B. Rituximab mit Steroiden und TRAs [11].</p> <p>Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Anti-D-Immunglobuline, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, Hydroxchloroquin und Mycophenolat-Mofetil [1].</p> <p><u>Fostamatinib</u></p> <p>Fostamatinib ist ein neuer Wirkstoff aus der Klasse der SYK-Inhibitoren (Spleen Tyrosine Kinase). SYK spielt bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten und Thrombozyten (ITP) in der Milz</p>	<p>dass als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt wird. Dies wird auch durch die vorliegenden pivotalen Studien unterstützt, in denen die Mehrheit der Patienten mit Kortikosteroiden vorbehandelt war.</p> <p>Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei bestimmten Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Blutungsneigung, -symptomatik, Komorbiditäten und insbesondere einer möglichen Vortherapie mit Eltrombopag und Romiplostim, eine umfassende Therapie durch die (Weiter-)Gabe von TRA nicht mehr regelhaft infrage kommt. In der klinischen Praxis werden zur Behandlung dieser Patienten die Wirkstoffe Rituximab, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Bis auf Azathioprin sind jedoch die o.g.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung

eine wichtige Rolle. Daten zur Wirksamkeit von Fostamatinib bei der chronischen ITP sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie der chronischen ITP ab der Zweitlinie

Erstautor	Patienten	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprechrate ²	Langzeitansprechen ³
Cheng [6]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Eltrombopag	197	28 vs 79 p < 0,0001	10 vs 60 ⁴ p < 0,001
Kuter [7]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, nach Splenektomie	Placebo	Romiplostim	63	0 vs 79 p < 0,0001	0 vs 38 ⁴ p = 0,0001
Kuter [7]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, keine Splenektomie	Placebo	Romiplostim	62	0 vs 79 p < 0,0001	5 vs 56 ⁴ p < 0,0001

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Wirkstoffe nicht zugelassen. Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Auch nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse lassen sich keine Nachweise für einen Vorteil bei der Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie durch die o.g. genannten Wirkstoffe, einschließlich Azathioprin, feststellen. Insgesamt hält der G-BA es für sachgerecht, von einer gesonderten Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diejenigen Patienten, die gegenüber TRA therapieresistent sind, abzusehen.

Zusammenfassend wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt.

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Allgemeine Anmerkung							Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)	
Bussel Dossier	[12], Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Fostamatinib	150	14 vs 43 p = 0,0006	2 vs 18 ⁴ p = 0,003		
<p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² OR – Ansprechrate, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$; ³ Langzeitansprechen (sustained response) - Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$ über mindestens 3-6 Monate; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie;</p> <p>Die Daten für Fostamatinib führten im April 2018 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2020 zur Zulassung für die EU.</p>								

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Dossier und Bewertung von Fostamatinib</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen unseren Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei Patienten mit Therapiebedürftigkeit.</p>	<p>Zusammenfassend wird als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt.</p>
	<p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung sind die beiden Zulassungsstudien 047 und 048. Sie wurden in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. Deutsche Zentren waren an 048 beteiligt. Die Randomisierung in beiden Studien erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. 35% der Patienten in beiden Studien waren splenektomiert.</p> <p>Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p> <p>Darüber hinaus werden Daten der Studie 049 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers ausgewertet. In 049 wurden Patienten aus den Studien 047 und 048 aufgenommen. Dazu gehörten Ansprechere, bei denen</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie wurden die randomisierten, kontrollierten Studien 047 und 048 vorgelegt. Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudien mit identischem Studiendesign, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>die Behandlung fortgesetzt wurde. Nichtansprecher erhielten zunächst 100 mg Fostamatinib <i>bid</i>. Die Dosis konnte nach 4 Wochen auf 150 mg <i>bid</i> erhöht werden. In die Studie 049 wurden 123 Patienten aufgenommen. Letzter Datenschnitt war der 3. August 2018.</p>	<p>persistierender oder chronischer Immunthrombozytopenie, die mindestens eine Vorbehandlung erhalten haben sollten, untersucht wurde.</p>
	<p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte 4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter, aber kein für die Durchführung von Zulassungsstudien geeigneter, primärer Endpunkt für Studien bei Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie. Die Lebenserwartung ist bei der Mehrzahl der Patienten nicht beeinträchtigt. Die Mortalität wird im Studiendesign als erster Endpunkt aufgeführt, in den Ergebnissen unter unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In beiden Studienarmen verstarb je 1 Patient.</p>	<p>Es wurden Patienten eingeschlossen, die u.a. eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von $< 30 \times 10^9/l$ aufwiesen, und bei denen gemäß der ITP-Bleeding-Scale in keiner Lokalisation ein Wert > 1 festgestellt wurde. Insgesamt wurden 76 (Studie 047) bzw. 74 (Studie 048) Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Splenektomie (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ($< 15 \times 10^9/l$ vs. $\geq 15 \times 10^9/l$). Die Studienteilnehmer wurden im Verhältnis 2:1 auf einen Fostamatinib- bzw. Placebo-Arm randomisiert. Zu Studienbeginn hatten</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>mehr als 90 % der eingeschlossenen Patienten definitionsgemäß eine chronische ITP (> 12 Monate seit Diagnosestellung).</p> <p>Neben der Studienmedikation, Fostamatinib bzw. Placebo, war in beiden Studien als Begleitmedikation in beiden Armen eine Therapie mit Kortikosteroiden (entsprechend < 20 mg Prednison/Tag), Azathioprin oder Danazol erlaubt, sofern deren Dosis mindestens innerhalb 14 Tagen vor Baseline gleichbleibend gewesen war. Diese Dosis durfte sich weiterhin während der Dauer der Studie nicht ändern. Alle anderen Therapien der ITP, die die Patienten ggf. als Vorbehandlung vor Studienbeginn erhalten hatten, wurden unter Berücksichtigung von Auswaschperioden gemäß Studienprotokoll beendet, und</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		waren demnach als begleitende Therapien im Studienverlauf nicht weiter erlaubt.
	<p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ansprechen – kurzfristig, nachhaltig</p> <p>Das stabile Thrombozytenansprechen wird in der Publikation als primärer Endpunkt der Zulassungsstudie benannt. Es ist definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/L$ an 4 von den 6 Visiten von Woche 14 bis Woche 24. Ein stabiles Thrombozytenansprechen wurde unter Fostamatinib bei 17% der Patienten in den beiden Zulassungsstudien erreicht, im Kontrollarm bei 2%. Die Fostamatinib-Ergebnisse weichen gering von den Daten der Primärpublikation ab.</p> <p>Die Rate der Patienten mit mindestens einmaligem Erreichen einer Thrombozytenzahl von $\geq 50 \times 10^9/L$ liegt unter Fostamatinib bei 43% versus 14% im Kontrollarm [12].</p>	<p>Insgesamt wurden 94 % Patienten mit Kortikosteroiden zu Studieneinschluss vorbehandelt. Im weiteren Studienverlauf erhielten allerdings ca. 40 % Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden.</p> <p>Auf Basis der vorliegenden Daten lässt sich nicht abschließend beurteilen, inwiefern bzw. gegenüber welchen anderen Therapien zur Behandlung der</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		ITP, außer Kortikosteroiden, die Patienten therapieresistent waren.
	4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität wurden mittels des validierten Fragebogens SF-36 erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.	Der primäre Endpunkt beider Studien war definiert als stabiles Thrombozytenansprechen zu Woche 24 ($\geq 50 \times 10^9/l$ bei mindestens 4 von 6 Visiten in den Wochen 14–24). Weitere Endpunkte waren Mortalität, Häufigkeit und Schwere von Blutungen, Einsatz von Rettungsmedikation und unerwünschten Ereignissen (UE).

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 war in den beiden Studienarmen gleich: 16 vs 15%. Nebenwirkungen, die häufiger als im Kontroll-Arm auftraten, waren Diarrhoe (31%), Hypertonie (28%), Übelkeit (19%), Anstieg von SGOT und SGPT (9 bzw. 11%), Infekte der oberen Luftwege (11%), Exanthem (9%), abdominelle Schmerzen (6%), Fatigue (6%), Thoraxschmerz (6%) und Neutropenie (6%).</p>	<p>Die Behandlungsphase betrug 24 Wochen, gefolgt von 2 Wochen Nachbeobachtung. Anschließend konnten die Patienten die Behandlung mit Fostamatinib in der Extensionsstudie 049 fortführen.</p>
	<p>4. 4. Bericht des IQWiG</p> <p>Der Bericht des IQWiG ist kurz. Im Fokus stehen der fehlende direkte Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie und die Diskussion über die Behandlungsbedürftigkeit der eingeschlossenen Patienten. Eine Bewertung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen fehlt vollständig.</p> <p>Der Bericht scheint ohne hämatologische Fachexpertise und ohne Patientenbeteiligung erstellt worden zu sein.</p>	<p>Es können keine Angaben zur allgemeinen Arbeitsweise des IQWiG gemacht werden.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die chronische Immunthrombozytopenie ist eine schwierige Erkrankung. Patienten leben in der ständigen Angst vor einer lebensgefährlichen Blutung und einem erneuten, kritischen Abfall der Thrombozyten. Diese Angst hat wesentlichen Einfluss auf Arbeit, Familie und soziales Leben der Patienten [13]. Die Lebensqualität dieser Patienten ist z.T. schlechter als die Lebensqualität onkologischer Patienten [14].</p> <p>Eine wirksame Option sind Kortikosteroide. Allerdings ist zum Erhalt einer ausreichend hohen Thrombozytenzahl häufig eine immunsuppressive Langzeittherapie erforderlich. Das hat zur Folge, dass in der Vergangenheit mehr ITP-Patienten an infektiösen Komplikationen als an Blutungen verstorben sind [15].</p> <p>Fostamatinib ist ein wirksames Arzneimittel zur Behandlung von Patienten mit chronischer ITP, basierend auf einem neuen Wirkprinzip. Es führt bei etwa 40% der Patienten zu einem mindestens kurzen, bei etwa 20% der Patienten zu einem stabilen, langfristigen Ansprechen.</p> <p>Zum Einsatz von Fostamatinib gibt es mehrere Diskussionspunkte:</p> <p><u>Therapieindikation</u></p> <p>Eine Therapiebedürftigkeit besteht bei Patienten mit Blutungen im WHO °III/IV. Darüber hinaus besteht eine Therapieindikation bei geringem Blutungsgrad und Kofaktoren. Dazu gehören u. a. Patientenalter, Komorbidität und Begleitmedikation insbesondere Antikoagulanzen. Das entspricht dem Kollektiv der</p>	<p>Da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese Studien für frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Auch die ergänzend vorgelegte offene, multizentrische, einarmige Extensionsstudie 049, in der alle Patienten mit Fostamatinib behandelt wurden, ist nicht geeignet.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Zulassungsstudien 047 und 048. Bei diesen Patienten mit einer Therapieindikation hätten wir als Vergleichsarm ein wirksames und zugelassenes Arzneimittel anstelle von Placebo bevorzugt.</p> <p><u>Vergleich mit TRAs</u></p> <p>Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten haben sich in den letzten 10 Jahren als Standard in der Versorgung von Patienten mit chronischer ITP in Deutschland etabliert. Die Option der Splenektomie ist weitgehend in den Hintergrund getreten. Bereits in der Vergangenheit war die Splenektomie den Patienten oft nur schwer vermittelbar. Dafür ist u. a. die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Langzeitnebenwirkungen verantwortlich.</p> <p>Idealerweise wäre Fostamatinib in der Zulassungsstudie gegenüber einem TRA oder – bei Patienten nach TRA-Vorbehandlung – mit einer Therapie nach Maßgabe des behandelnden Arztes verglichen worden. Jetzt haben wir ein „buntes“ Kollektiv von Patienten mit unterschiedlichen Vorbehandlungen, im Median 3. Die Hälfte der Patienten hatte einen TRA in der Vortherapie. Das macht auch einen indirekten Vergleich mit Eltrombopag oder Romiplostim schwierig.</p> <p>Die bisher zugelassenen TRAs haben einige Nebenwirkungen, die kritisch bzw. belastend sein können. Dazu gehören ein erhöhtes thrombembolisches Risiko bei sehr raschem Anstieg der Thrombozyten, Berichte über eine Knochenmarkfibrose, Sorgfalt beim Zeitpunkt der Einnahme (Eltrombopag) bzw. die Notwendigkeit der subkutanen Injektion (Romiplostim). Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse bei Fostamatinib ist</p>	<p>Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Tavlesse mit dem Wirkstoff Fostamatinib.</p> <p>Fostamatinib ist zugelassen zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.</p> <p>In dem zu betrachtenden Anwendungsgebiet wurde die folgende Patientengruppe definiert:</p> <p>Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie für die oben genannte Patientengruppe wurde vom G-BA bestimmt:</p> <p>Eltrombopag oder Romiplostim.</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>niedrig. Einige Nebenwirkungen wie Hypertonie und Neutropenie erfordern eine sorgfältige Überwachung, insbesondere bei Risikopatienten.</p> <p>Mit Fostamatinib steht jetzt ein weiteres, orales Arzneimittel zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung. Bei der Mehrzahl der Patienten wird es nach Versagen oder bei Unverträglichkeit von TRAs eingesetzt werden. Eine Quantifizierung des Zusatznutzens ist aufgrund des Fehlens direkt vergleichender Studien mit ausreichenden Patientenzahlen nicht möglich.</p>	<p>Entsprechend den Angaben im Europäischen öffentlichen Bewertungsbericht zu Fostamatinib der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) und gemäß der Studienpopulation der Zulassungsstudien geht der G-BA davon aus, dass im Anwendungsgebiet von Fostamatinib grundsätzlich Patienten mit einer primären chronischen ITP die Zielpopulation darstellen.</p> <p>Es wurden die doppelblinden, randomisierten, kontrollierten Zulassungsstudien 047 und 048 vorgelegt, in denen die Behandlung von Fostamatinib im Vergleich zu Placebo bei erwachsenen Patienten mit überwiegend chronischer Immuntrombozytopenie, die zuvor mindestens eine Vorbehandlung erhalten hatten, untersucht wurde.</p> <p>Da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten</p>

Stellungnehmer:

DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie

DGTI Die Gesellschaft für Blut, Zellen & Gewebe

GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, sind diese Studien für frühe Nutzenbewertung nicht geeignet. Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien keine Aussagen zum Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen. Aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist eine Bewertung des Zusatznutzens nicht möglich.

Literaturverzeichnis

1. Immunthrombozytopenie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>
2. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al.: Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinical Medicine*, 14:P80-87, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3:3829-3866, 2019. DOI:[10.1182/bloodadvances.2019001380](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001380)
4. [Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al.: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3:3780-3817, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000812](#)
5. Arai Y, Matsui H, Jo T et al.: Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 14:e73-e81, 2017. DOI: [10.1055/s-0037-1604168](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604168)
6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648, 2009. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60402-5)
7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377:393-402, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
8. 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* 371:395-403, 2008. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)
9. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J et al.: Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 183:479-490, 2018. DOI:[10.1111/bjh.15573](https://doi.org/10.1111/bjh.15573)
10. Ghanima W, Khelif A, Waage A et al.: RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1653-1661, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)
11. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood* 135:472-490, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019003599](https://doi.org/10.1182/blood.2019003599)
12. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 93:921-930, 2018. DOI:[10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125)
13. Bussel J, Kruse A, Kruse C et al.: The Burden of Disease and IMPACT of Immune Thrombocytopenia (ITP) on Patients: Results from an ITP Survey. *Blood* 134, Supplement 1, Abstract 1076, 2019
14. McMillan R, Bussel J, George JN et al.: Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 83:150-154, 2008. DOI: [10.1002/ajh.20992](https://doi.org/10.1002/ajh.20992)
15. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:2549-2554, 2001. DOI: [10.1182/blood.V97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549)

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Fostaminib

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 12:00 Uhr bis 12:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Grifols Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Pingel
Frau Dr. Oelschlegel
Herr Dr. Klaus
Herr Mager

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Mechelke
Frau Dr. Glockner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Sauer
Herr Dr. Leismann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Schrom
Frau Dr. Friedeberg

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Asklepios Klinikums Uckermark:**

Herr Prof. Dr. Matzdorff

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist 12 Uhr, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren § 35 a, es geht um den Wirkstoff Fostamatinib zur Behandlung von ITP. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Grifols Deutschland, dann Amgen, Swedish Orphan Biovitrum, Novartis Pharma, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme klinischer Experten von Herrn Privatdozent Dr. Meyer, Institut für Transfusionsmedizin der Charité, Herrn Professor Dr. Matzdorff, Asklepios Klinikum Uckermark, von Frau Dr. Alesci, Gerinnungszentrum Hochtaunus, und von Herrn Professor Ostermann, Campus Großhadern München; und es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften, nämlich der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Gesellschaft für Blutzellen und Gewebe (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).

Um der guten Ordnung Genüge zu tun, weil wir ein Wortprotokoll führen und die heutige Sitzung aufzeichnen, muss ich die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein: Frau Dr. Pingel, Frau Dr. Oelschlegel, Herr Dr. Klaus und Herr Mager, als Experten Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Dr. Matzdorff vom Asklepios Klinikum Uckermark, Herr Dr. Meyer von der Charité, für Swedish Orphan Herr Dr. Mechelke und Frau Dr. Glockner, für Novartis Frau Dr. Sauer und Herr Dr. Leismann, für Amgen Frau Dr. Schrom und Frau Dr. Friedeberg, für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich sehe nichts. Dann ist die Anwesenheit festgestellt.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend die Möglichkeit geben, zu der Dossierbewertung des IQWiG und den sich für ihn daraus ergebenden maßgeblichen Punkten Stellung zu nehmen. Anschließend machen wir die bereits bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Mager, Sie haben das Wort.

Herr Mager (Grifols): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den freundlichen Empfang, Ihre einleitenden Worte und die Möglichkeit, dass wir zu Beginn dieser Anhörung die wichtigsten Aspekte zu Fostamatinib unsererseits darstellen dürfen.

Bevor ich hiermit beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen und Kollegen für die heutige Anhörung vorstellen. Da wir uns zum ersten Mal im Prozess der frühen Nutzenbewertung befinden, möchte ich einige einleitende Worte zum Unternehmen Grifols sagen.

Zu meiner linken Seite sitzt Frau Dr. Sabine Pingel, zu meiner rechten Seite Frau Dr. Oelschlegel, die gemeinsam die medizinische Abteilung vertreten. Aus Hamburg zugeschaltet ist Herr Dr. Johannes Klaus, der maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt war. Mein Name ist Steffen Mager, und ich bin bei Grifols für den Geschäftsbereich Neurologie, Immunologie, Intensivmedizin und Hämatologie zuständig.

Das Unternehmen Grifols ist ein globales Gesundheitsunternehmen, das 1909 in Barcelona gegründet wurde. Unsere vier Geschäftsbereiche Bioscience, Diagnostic, Hospital und Bio Supplies entwickeln, produzieren und vermarkten innovative Lösungen und Dienstleistungen, die in mehr als hundert Ländern erhältlich sind. Grifols gilt als einer der Pioniere der Plasmaindustrie mit einem stetig wachsenden Netzwerk von Spendezentren weltweit und verarbeitet gesammeltes Plasma zu lebenswichtigen Medikamenten für die Behandlung seltener chronischer und manchmal lebensbedrohlicher Erkrankungen.

Fostamatinib ist das erste Small Molecule und damit der erste nicht plasmabasierte Wirkstoff, den Grifols im Bereich Bioscience auf den Markt bringt. Was ist das Besondere an Fostamatinib? Fostamatinib ist der erste zugelassene Milz-Tyrosinkinase-Inhibitor und beruht damit auf einem völlig neuen Wirkprinzip. Seit Januar 2020 ist Fostamatinib von der Europäischen Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet ist Gegenstand der heutigen Anhörung.

Lassen sie mich daher kurz erläutern, um welche Patienten es im Folgenden geht. Patienten mit einer Immunthrombozytopenie leiden an einem pathologischen Antikörper-vermittelten Abbau von Thrombozyten, wodurch es zu einer Thrombozytopenie kommt. Diese Thrombozytopenie ist ursächlich für die erhöhte Blutungsneigung der Patienten. Circa 60 bis 70 Prozent der Patienten sind von Blutungssymptomen betroffen. Die Blutungssymptome reichen dabei von Kapillarblutung über Schleimhaut- und Organblutung bis hin zu den glücklicherweise seltenen intrakraniellen und manchmal auch tödlichen Blutungen. Das Risiko, eine Blutung zu erleiden, verunsichert die Patienten und schränkt sie in ihrem Alltag ein. Insbesondere stellen aber die momentan verfügbaren Therapien teilweise eine Belastung dar. Die zu Beginn der Therapie angewandte Gabe von Kortikosteroiden ist oft mit schweren Nebenwirkungen behaftet. Eine langfristige Gabe wird daher nicht empfohlen. In der Praxis werden jedoch viele Patienten viel zu lange mit Kortikosteroiden therapiert. Andere Immunsuppressiva, die oft eingesetzt werden, sind mit einer erhöhten Infektionsneigung verbunden. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) sind daher eine wichtige Alternative, decken aber den therapeutischen Bedarf nicht vollständig. Sie können zum Beispiel problematisch sein, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht oder die wöchentliche subkutane Injektion von Romiplostim oder Einschränkungen bei den Mahlzeiten von Eltrombopag nicht akzeptabel sind. Dies dürften zum Teil Gründe dafür sein, dass trotz der Verfügbarkeit der TRAs viele Patienten immer noch sehr lange mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass dringend therapeutische Alternativen in diesem Anwendungsgebiet benötigt werden, um eine individuell an die Bedürfnisse der Patienten angepasste Therapie zu ermöglichen.

Fostamatinib stellt eine neuartige Therapie für Patienten mit chronischer ITP dar. Durch die Hemmung des pathologischen Abbaus von Thrombozyten wird der krankheitsauslösende Prozess direkt adressiert. Wenn wir uns diesen pathologischen Abbau bildlich als das Abfließen von Wasser aus einem leckenden Fass vorstellen, so gießen wir nicht einfach oben Wasser nach, sondern stopfen das Leck. Fostamatinib erreicht dies durch eine spezifische Inhibierung der Phagozytose von Thrombozyten durch Makrophagen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib wurde in zwei randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Hier erreichten Patienten unter der Behandlung mit Fostamatinib signifikant häufiger eine dauerhafte Erhöhung ihrer Thrombozytenzahl. Die

unerwünschten Ereignisse waren dabei in der Regel von milder und moderater Ausprägung. Fostamatinib kann als Tablette oral und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, was die Therapie wesentlich vereinfacht. Fostamatinib ist ein wichtiger neuartiger Therapieansatz für Patienten mit chronischer ITP, und wir sind davon überzeugt, sich dass sich diese neue Option dauerhaft als Baustein in der Therapie der chronischen Immunthrombozytopenie etablieren wird. – Herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mager, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, an die Praktiker. Wir haben eine Reihe von verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der ITP, und deshalb stellt sich die Frage: Welche Patienten würden aus Ihrer Sicht von einer Therapie mit Fostamatinib profitieren?

Dann ist für uns eine sehr relevante Frage, ob bei dem Patientenkollektiv der Zulassungsstudien von einer Therapiebedürftigkeit im klinischen Sinne auszugehen ist; denn wir haben gesehen, dass zu Studienbeginn bei einer Reihe von Patienten keine relevanten Blutungssymptome vorgelegen haben und circa die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn keine Therapie erhielt. Ist das also das relevante Patientenkollektiv, das behandlungsbedürftig ist?

Dritte Frage: Der pU gibt im Dossier circa 4 200 bis etwas über 9 000 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Gibt es aus Ihrer Sicht eine Möglichkeit, abzuschätzen, wie viele Patienten in Deutschland gegenüber anderen Behandlungsarten resistent sind; denn das entspricht dem Anwendungsgebiet. Das ist auch eine Frage, die für uns offen ist und auf die wir eine Antwort erhoffen.

Ich frage jetzt in die Runde: Herr Wörmann, Herr Matzdorff, Herr Meyer – wer möchte dazu irgendetwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, damit wir alle auf demselben Stand sind: Wir haben die Kamera etwas anders gerichtet. Das Besondere ist, dass über meine linke Schulter Paul Gottlieb Werlhof schaut. Das ist der, der dem Krankheitsbild ursprünglich seinen Namen gegeben hat, Ende des 17. Jahrhunderts geboren und Arzt in Helmstedt am Königlichen Hof in Hannover. Er hat zum ersten Mal die Thrombozytopenie bei einer jungen Frau beschrieben, die so passen würde, wie wir es danach definiert haben. Inzwischen wissen wir, dass es biologisch eine Immunthrombozytopenie ist, deshalb ist international der Morbus Werlhof nicht mehr dabei. Aber da das Bild nun mal in meinem Zimmer hängt, dachte ich, passt das ganz gut. Wir schaffen es bei Weitem nicht, für jede Anwendung so passend ausgerüstet zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben viel in Ihrem Zimmer hängen, Herr Wörmann. Ich komme einmal mit einer Umzugskiste hin. Das hatte ich Ihnen schon mal angedroht, das können wir jetzt zu Protokoll geben: Wenn ein paar Bilder fehlen, dann kann man beim G-BA und beim Hecken im Büro schauen. – Aber jetzt zur Frage, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich nehme die kriminelle Energie zur Kenntnis. – Ich fange vorn an. Es geht, glaube ich, um die Frage der Therapiebedürftigkeit, und dabei geht es auch um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da gibt es eine Diskrepanz, dass der G-BA festgelegt hat, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ein Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist wäre, also Romiplostim und Eltrombopag. In der Studie ist gegen Placebo kontrolliert

worden. Das greift genau das auf, was Sie gerade gefragt haben, was für diese Patienten geeignet ist.

Die Diskrepanz, die es hier gab, war, dass die Patienten in der Studie eine relativ geringe Blutungsneigung hatten. Das ist, glaube ich, in der Tat die Rechtfertigung, dass man eine solche Studie gegen Placebo machen darf. Wir haben in unserer Stellungnahme sehr deutlich betont: Wir finden es richtig, dass man diese neue Substanz nicht gegen Placebo, sondern gegen ein TRA verglichen hat, und das liegt in der Krankheit selbst. Die Diskrepanz, die wir hier haben, ist, dass die Scores zur Erfassung der Blutungsneigung einen relativ niedrigen Score für den Median dieser Patienten gezeigt haben. Das reflektiert aber nicht die Krankheit beim Patienten, die Morbidität. Eine Besonderheit bei diesen Patienten ist, dass viele von ihnen mit sehr wenigen Thrombozyten – der Normwert ist 150 000 und diese Patienten haben manchmal 10 000 und weniger – trotzdem nicht bluten. Deshalb fallen die formal im Score nicht in eine schwierige Kategorie, aber klinisch sind sie enorm belastet.

Ich glaube, das geht in der Diskussion gleich noch an die beiden Kollegen, weil wir in der Leitlinie dieses Mal sehr deutlich betont haben, dass Patienten mit diesen niedrigen Thrombozyten eine Krankheitsbelastung haben, die der von Krebspatienten ähnelt. Das kann man wahrscheinlich am besten daran sehen, dass, wenn der Patient weiß, dass er so gut wie keine Thrombozyten hat, er nicht unbelastet im Leben sein kann, sondern sich sehr krank fühlt. Obendrein scheint die Immunaktivität der Krankheit auch noch eine Fatigue-Symptomatik auszulösen. Mein Vorschlag wäre, dass einer der beiden Kollegen – Ich weiß nicht, ob Herr Meyer mit der Krankheitssymptomatik beginnen will, und dann stellt Herr Matzdorff vielleicht die Kriterien heraus, von denen wir trotzdem denken, dass Fostamatinib, obwohl wir die TRAs haben, eine Lücke füllt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Wer möchte weitermachen? Herr Meyer oder Herr Matzdorff? – Herr Dr. Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Die Krankheitssymptomatik hat Herr Wörmann schon sehr schön geschildert. Wir haben tatsächlich Patienten, die häufig keine wirklich sehr starken Blutungen haben, auch wenn sie niedrige Thrombozytenzahlen haben, aber sie leiden sehr stark unter der Angst, eine Blutung zu bekommen. Das schränkt ihre Lebensqualität und ihr soziales Leben massiv ein, aber auch ihr berufliches Leben. Das ist ein großer Faktor, den man bisher bei ITP so nicht wahrgenommen hat, der aber deutlich relevant und aus meiner Sicht auch behandlungsbedürftig ist. Ich erlebe in meiner Praxis oft, dass die Patienten zumindest entspannter werden, wenn sie etwas höhere Thrombozytenzahlen haben, wobei wir in den Leitlinien klar gesagt haben, dass wir keinen Grenzwert festlegen, wo tatsächlich behandelt werden muss, und das primär aber an der Blutungssymptomatik festmachen.

Aber nehmen Sie zum Beispiel eine weibliche Patientin, die normalerweise keine Blutungssymptomatik hat, aber unter einer Hypermenorrhoe leidet, die regelmäßig wiederkommt, dann ist das für diese Frau sehr belastend. Es ist wichtig, dass wir diese Patienten therapieren. Da sind Medikamente jenseits von Kortikosteroiden ganz wichtig, weil wir wissen, dass die Langzeitnebenwirkungen dieser Medikamente sehr schwer sind und Infektionen mit zu den häufigsten Todesursachen im Alter führen. Da ist die immunsuppressive Therapie gerade mit Steroiden aus meiner Sicht das ganz große Problem. Da ist es wichtig, Medikamente zu haben, die wie zum Beispiel bei Fostamatinib gezielt nur einen ganz kleinen

Teil des Immunsystems inhibieren, und die, wie wir aus den Zulassungsstudien gesehen haben, offensichtlich zu keinem erhöhten Infektionsrisiko führen oder Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, die einen ganz anderen Mechanismus haben, aber das Immunsystem nicht angreifen. Von daher sehe ich hier einen ganz wichtigen Schritt, den Patienten eine noch bessere Behandlung anbieten zu können. – Vielleicht will Herr Matzdorff noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Meyer. – Herr Professor Matzdorff. Ich musste nur den Namen Dr. Meyer nennen, damit wir ihn im Protokoll haben. Herr Matzdorff, Entschuldigung, dass ich dazwischen gegangen bin. Sonst suchen wir nachher: Wer war es. – Bitte schön, Herr Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Erst einmal vielen Dank für die Einladung und die einleitenden Worte meiner Vorredner. – Ich habe von einem Patienten den Satz bekommen: Ich habe eine ITP, ich habe niedrige Thrombozyten, ich blute nicht, aber ich komme mir vor wie jemand mit einer Bienenstichallergie, der über eine Blumenwiese gehen will. Es kann immer etwas passieren, es muss nichts passieren, und das belastet die Patienten außerordentlich. Das belastet sie nicht nur, wenn sie sehr niedrige Thrombozyten haben, sondern das belastet sie auch, wenn sie Werte zwischen 30 000 und 50 000 haben, oder – wir haben es hier mit einigen älteren Patienten zu tun, das mittlere Alter liegt mittlerweile schon über 55 Jahre – Blutverdünner aus anderen Gründen für eine Herzerkrankung, für einen Stent, für ein Vorhofflimmern einnehmen müssen. Wir haben also eine sehr bunte Situation. Wir erleben, dass Patienten mit Medikamenten, die sie in der Erstlinie oder darauffolgend verordnet bekommen haben, mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten nicht zurechtkommen; entweder dass sie die Nahrungsrestriktionen nicht einhalten können oder dass sie sich die Spritzen nicht geben wollen, nicht geben können – das betrifft meistens ältere Patienten – oder dass man ihnen gesagt hat – es gibt viele Selbsthilfegruppen und Informationsquellen –, wenn du eines dieser Medikamente nimmst, bekommst du möglicherweise eine Thrombose.

Das führt in der Praxis dazu – ich nenne einmal eine überschlägige Zahl; bitte nageln Sie mich darauf nicht fest –, dass vielleicht 50, 60 Prozent der Patienten mit einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten gut bedient sind, die restlichen aber nicht. Das war auch der Grund für die Stellungnahme von Herrn Meyer, Frau Dr. Alesci, Herrn Ostermann und mir. Wir bekommen hier ein neues Medikament in die Hand, mit dem wir für unsere Patienten nicht nur einen Anstieg der Thrombozytenzahl, sondern auch eine Besserung der Lebensqualität erreichen können. Also, es besteht eine Clinical Need – so nennt man das – nach weiteren Wirkstoffen in diesem Bereich, die nicht das Spektrum der bisherigen Medikamente wiederholen, sondern etwas Neues darstellen. Ich denke, dass Fostamatinib einen sehr guten Platz finden wird. Die Zahlen aus den USA zeigen, dass es dort zunehmend verordnet wird. Es ist nicht gegen die anderen Medikamente gerichtet, sondern eine sinnvolle Ergänzung bei bestimmten Patienten, die diese anderen Medikamente nicht einnehmen können oder wollen, also insofern ein wichtiges Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Matzdorff. – Weil Sie gerade davon sprachen, dass es ein Clinical Need für eine bestimmte Patientengruppe gibt: Können Sie die irgendwie quantifizieren? Das war auch Teil der Eingangsfrage. Kann man sagen: Das

sind 4 000, das sind 7 000, das sind 10 000, also einfach einen Näherungswert? Kann man das einschätzen?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wenn sich Ärzte auf Zahlen festlegen wollen, ist das immer sehr schwierig. Aber wir haben in unserer Leitlinie eine Beispielrechnung gemacht, dass wir davon ausgehen, dass in der Bundesrepublik zwischen 3 000 und 9 000 Patienten chronische ITP und einen Therapiebedarf haben, entweder weil sie bluten, weil sie für ihren Beruf höhere Werte brauchen oder weil die Werte auch ohne Blutung niedrig sind. Wenn ich von diesen Patienten ausgehe und sage: Davon braucht pi x Daumen – Ärzte rechnen immer gern pi x Daumen – die Hälfte eine alternative Lösung, wäre das etwas, wo wir Fostamatinib einsetzen. Ich kann mir durchaus vorstellen, dass wir in naher Zukunft Fostamatinib gleich als Secondline-Therapie einsetzen, aber das ist Zukunft. Sie haben mich nach einer Zahl gefragt. Ich denke, 4 000 ist eine vernünftige Zahl, 4 000 bis 5 000 Patienten, die dafür infrage kommen. – Was sagen die anderen Kollegen? Das habe ich jetzt am Tisch gerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe Herrn Wörmann schon. – Herr Professor Matzdorff, danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da muss ich, glaube ich, nicht viel ergänzen. Wir haben die Leitlinie zusammen gemacht, Herr Matzdorff ist erster Autor bei „Onkopedia“. Wir kommen etwa auf dieselben Zahlen. Wenn wir bei 7 000 Behandlungspflichtigen im Median wären, allerdings ein buntes Spektrum, dazu alle Altersgruppen – Herr Matzdorff hat es schon angedeutet –, vielleicht etwa die Hälfte der jetzigen Patienten damit nicht ausreichend behandelt ist, wären wir ungefähr bei dieser Zahl, wobei man kritisch sagen muss: Wenn man die Remissionsraten anschaut, kommen wir auch mit Fostamatinib nicht auf 100 Prozent Remission. Das heißt, die Zahl der Langzeit zu behandelnden Patienten wird dann etwas niedriger sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Studien. Mir ist nicht ganz klar geworden, in welchen Therapielinien sich die Patienten hier eigentlich befinden. Die sind alle zum größten Teil mit Glukokortikosteroiden vorbehandelt, haben aber bei Einschluss in die Studie zum hohen Anteil keine bekommen. Sind das Patienten, die sich in der Zweitlinie befinden und eigentlich mit TRAs hätten behandelt werden sollen, oder handelt es sich um Patienten, die sich in der Drittlinie befinden und mit der von den Fachgesellschaften erwähnten Therapie nach Maßgabe des Arztes hätten behandelt werden sollen? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage wäre an die Kliniker, was sich hinter der Therapie nach Maßgabe des Arztes verbirgt, welche Wirkstoffe da tatsächlich eingesetzt werden und wie die Wirksamkeitsnachweise für diese Wirkstoffe aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Erster Teil an den pU. Wer macht das zur Studienpopulation? – Frau Pingel, bitte.

Frau Dr. Pingel (Grifols): Einschluss für die Studie war die Vorbehandlung mit einer vorherigen Therapie für die chronische ITP. Die Patienten hatten verschiedene Vorbehandlungen. Es war so, dass die Patienten eine Wash-out-Phase hatten, bevor sie mit Fostamatinib behandelt wurden. Dann war zu diesem Zeitpunkt nur noch eine Begleitmedikation, die definiert war, zulässig, und das war Prednisolon, Azathioprin oder Danazol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweiter Teil der Frage an die Kliniker: Was wären alternative medikamentöse Behandlungsoptionen, und wie ist die Evidenzlage dazu, wenn ich Frau Wenzel-Seifert so richtig zitiere; ich glaube aber ja. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Ich biete an, darauf möglichst kurz zu antworten. – Nachdem wir bei den Patienten Kortikosteroide in der Firstline eingesetzt haben, folgen in der Secondline bisher die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten als medikamentöse Option, und danach kommen viele Medikamente, die aus den 80er-, zum Teil aus den 70er-Jahren stammen: Azathioprin, Danazol – Vincristin wird hoffentlich nicht mehr eingesetzt –, Cyclophosphamid. Das sind Altzulassungen, die bei der ITP noch eingesetzt werden. Dann gibt es das Medikament Rituximab, ein Antikörper, ein immunologisches Präparat, das offiziell nie eine Zulassung für ITP bekommen hat, aber häufig eingesetzt wird, weil es bei Patienten, die thrombozytopen sind und Blutungen haben, in 60 Prozent ein gutes Ansprechen der Thrombozytenzahl erreicht, was leider nicht lange hält. Also, Rituximab ist einer der Player, aber offiziell nicht zugelassen.

Dann gibt es noch das Thema der Splenektomie. Das ist die Milzentfernung, eine Operation, die schon fast hundert Jahre eine Tradition bei der ITP ist, aber vor der viele Patienten zurückschrecken, und in diese Richtung sollte man diese Patienten auch nicht drängen. Also zusammenfassend: In der Secondline werden bisher die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten eingesetzt. Fostamatinib wäre eine Option in der Secondline bei der chronischen ITP, das heißt nach einem Jahr. Es gibt einige andere Medikamente, überwiegend mit Altzulassung, und den Wirkstoff Rituximab, der allerdings off Label ist. Die Operation, die Milzentfernung, ist ein ganz anderes Herangehenskonzept, das eigentlich nur 2 bis 5 Prozent der Patienten in der Bundesrepublik wählen, in anderen Ländern vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Matzdorff. – Ergänzung Herr Wörmann oder Herr Meyer, oder ist das so okay? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht kurz ergänzen, weil wir immer die Diskussion haben, wo die Splenektomie ist. Früher war das die Therapie der Wahl und insofern attraktiv, als es der Abbauort ist. Wir müssen im Moment ganz kritisch sagen, dass wir Patienten mit Splenektomie unter Covid-19 sehr schwierig finden, weil die eine eigene Infektionsgefährdung haben. Insofern ist Splenektomie in der Covid-19-Pandemie kein gutes Thema, aber eine Option. Wie Herr Matzdorff schon dargestellt hat: Wir haben keine weitere zugelassen Medikation. Das heißt, wir haben eine ganze Reihe von Optionen – in der Leitlinie haben wir, glaube ich, sieben verschiedene aufgeführt –, dann wählt der Arzt das aus. Die Antwort auf Frau Wenzel-Seifert wäre vielleicht noch: Wenn ich die beiden zusammengefassten Studien von Fostamatinib richtig im Kopf habe, war der Median der

Vortherapien drei. Das heißt, sie waren relativ intensiv vorbehandelt. Für uns wären also eher die Patienten nach TRAs die nächste Zielgruppe für Fostamatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Meyer, haben Sie noch Ergänzungen, oder ist alles gesagt? – Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, danach wieder Frau Wenzel-Seifert. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe insgesamt drei Fragen. Meine erste Frage geht an Herrn Matzdorff. Sie hatten sich relativ kritisch zu der Steroidmedikation geäußert, also zu viel und zu lange. Wie sehen Sie den Umstand, dass als Begleitmedikation Steroide gegeben wurden? Ist das so adäquat?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wenn ich gleich darauf antworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Kortikosteroide werden bei unzureichendem Ansprechen gerne als Begleitmedikation gegeben, weil man sieht, dass man, wenn man zwei Mechanismen einsetzt, eine bessere Ansprache erreicht – Komma –, aber: Sie haben auch Patienten, die schon lange auf Glukokortikoiden sind, und wenn Sie die von heute auf morgen absetzen, ist das ein Problem. Das Kortison ist ein beliebtes Medikament. Es wird leider noch zu lange gegeben, es spielt noch eine Rolle auch bei einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder einem anderen Wirkstoff. Wenn ich keine ausreichende Wirkung erreiche, mache ich das als Rescue-Medikation noch dazu, aber es sollte möglichst vermieden werden. Es sollte wegen der vielen Nebenwirkungen aus der Mode kommen, so lange Kortikosteroide zu geben.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Vielleicht darf ich dazu etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Herr Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Es ist wichtig, wenn wir genötigt sind, zum Beispiel ein schlechtes Ansprechen bei den Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten haben und ein Steroid dazugeben, ist das immer eine deutlich niedrigere Dosierung, als wir es normalerweise bei der Steroidmonotherapie machen. – Ich hoffe, ich bin noch da, mein Bild war gerade weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Meyer, Sie sind noch da. Wir haben Sie gut verstanden.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Okay, ich verstehe das so: Als Begleitmedikation ist es akzeptabel, aber dann niedriger dosiert und unter dem Aspekt, dass man es eigentlich ausschleichen möchte. Okay.

Dann meine zweite Frage: Wir sprechen hier überwiegend über die primäre ITP, aber belastend ist es auch für die sekundäre. Wie sehen Sie da den Stellenwert, vor allen Dingen angesichts der Tatsache, dass dort eigentlich die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Oliver, sag Du mal etwas.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Ich habe Probleme, mein Mikrofon freigeschaltet zu bekommen. – Die sekundäre ITP ist aus meiner Sicht etwas schwierig zu definieren. Was ist tatsächlich die Grunderkrankung? Um einmal ein Beispiel zu konstruieren, da sehe ich einen großen Stellenwert für Fostamatinib durch den Mechanismus. Wir haben eine sogenannte sekundäre ITP, das ist das sogenannte Evans-Syndrom. Das sind Patienten, die sowohl eine autoimmun-hämolytische Anämie als auch eine Immunthrombozytopenie haben. Es gibt bisher dazu keine Studien, deshalb ist es rein theoretisch und spekulativ, bedeutet aber eine Möglichkeit, in diesem Fall beide Erkrankungen, die sich zusammen äußern, mit einem Medikament behandeln zu können. Die Patienten mit Evans-Syndrom sind bisher an eine lang dauernde immunsuppressive Therapie, oft aus Kortikosteroiden und Azathioprin, gebunden. Das ist für mich, denke ich, ganz wichtig, in diesem Fall der sekundären ITP. Darin sehe ich einen großen Nutzen, oder ich könnte mir einen großen Nutzen von Fostamatinib gut vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Meyer. – Ergänzungen? Herr Matzdorff, Herr Wörmann? Keine? – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wir haben eigentlich wenig Medikamente für die sekundäre ITP. Traditionell wurden diese Patienten wie ITP-Patienten behandelt, aber durch die Formulierung der Fachzulassung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten sind die aus dieser Therapie herausgefallen. Früher waren die da drin. Wenn ein Patient mit einer autoimmunen Thrombozytopenie im Rahmen einer anderen Autoimmunerkrankung Lupus oder beim Evans-Syndrom vor mir steht, haben wir eigentlich nicht viel für die Behandlung. Insofern wäre es sinnvoll, diese Substanz dazu einzusetzen, obwohl das nicht die primäre Zielrichtung der Studien gewesen ist; also, für den Arzt vielleicht ein zusätzliches Sahnehäubchen, aber ich glaube nicht das Hauptthema in unserem täglichen Geschäft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Matzdorff. – Herr Wörmann, okay oder Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, keine Ergänzung. Wir haben bisher keine Standardempfehlung für die sekundäre ITP, weil das ein sehr heterogenes Patientenkollektiv ist. Wie ich schon sagte: An erster Stelle steht die kausale Therapie dessen, was es verursacht hat, und wenn wir das nicht hinbekommen, dann kommt vielleicht auch Fostamatinib infrage. Wir würden es nicht an die erste Stelle setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, dritter Fragenteil.

Frau Dr. Holtkamp: Bei der dritten Frage geht es um die Nebenwirkungen. Fostamatinib hat vor allen Dingen dann einen Stellenwert, wenn die TRAs zum Beispiel aus anderen Gründen wegen Thrombosegefahr nicht infrage kommen. Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil von Fostamatinib ein, insbesondere im Hinblick auf die Hypertonie und die Neutropenie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Das Medikament ist noch sehr neu. Wir haben es erst seit Juli in der Hand, und ich persönlich habe bisher drei Patienten mit diesem Medikament anbehandelt, sodass das Nebenwirkungsprofil sehr schwer einzuschätzen ist. Was wir aus den Studien sehen, muss sich in der Realität nicht abbilden. Was ich im Moment sagen kann, ist: Neutropenien habe ich bisher bei diesen drei Patienten nicht gesehen, die Blutdruckwerte sind bei diesen Patienten auch stabil. Bei einem Patienten musste ich die Therapie unterbrechen, weil es einen Transaminaseanstieg gab, bei dem aber nicht Fostamatinib der Grund war, sondern eine Lebererkrankung. Von daher würde ich im Moment sagen, es geht ganz gut. Was es in der Realität zeigt, wissen wir sicherlich erst in ein paar Monaten oder Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Ergänzung Herr Matzdorff oder Herr Wörmann? Nein? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht bezüglich der Neutropenie ergänzen. Insgesamt waren 6 Prozent Neutropenien, aber nicht in schweren Graden. Insofern denken wir, dass das nicht wirklich kritisch ist. Wir können es trotzdem sagen: Für unsere Fragestellung hier wäre es ideal, wenn man eine randomisierte Studie gegen TRA hätte. Wir vergleichen hingegen Placebo, und da kommt heraus, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen in dem gemischt behandelten Placebokollektiv verglichen mit Fostamatinib identisch ist, also keine hohe Rate schwerer Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich noch mal Frau Holtkamp. Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gern noch einmal auf die Studien und meine initiale Frage zurückkommen. Sie haben mir vorhin erläutert, dass das Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit mindestens einer Therapie gewesen sei. Für diese Patienten – so habe ich das jetzt gelernt – wären eigentlich TRAs indiziert. Das ist, glaube ich, auch von den Fachgesellschaften so bestätigt worden und den Leitlinien zu entnehmen. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie hoch der Prozentsatz der Patienten in den Studien war, die tatsächlich für ein TRA infrage gekommen wären, weil sie es noch nicht bekommen haben. Wir haben gehört, dass es in der Drittlinie noch eine ganze Reihe von Therapiemöglichkeiten gibt, die – so habe ich es verstanden – in der Praxis durchgeführt werden, sodass sich die Frage stellt, warum die Patienten, die die Zweitlinie vielleicht schon hinter sich hatten, nicht mit den dafür infrage kommenden Wirkstoffen behandelt worden sind. Das ist ein Placebovergleich

gewesen. Anschließend hätte ich gern von den Klinikern noch gewusst: Halten Sie einen Placebovergleich für irgendwelche Patienten für angemessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Dann zunächst einmal der pU, dann die Kliniker. – Frau Dr. Pingel, bitte.

Frau Dr. Pingel (Grifols): Man muss sich vielleicht vor Augen führen, dass wir zum Zeitpunkt der Studienplanung mit den Behörden gesprochen haben. Die Studie als placebokontrollierte Studie zu designen, war mit der FDA abgestimmt, und natürlich entspricht sie auch der Leitlinie der EMA für die klinische Entwicklung in der ITP. Es ist so, dass die Studien international liefen und zu diesem Zeitpunkt international eine große Heterogenität in der Therapielandschaft herrschte, sodass eine Placebokontrolle zu diesem Zeitpunkt die einzig sinnvolle Lösung war, um dem Rechnung zu tragen. Wenn man sich das jetzt noch einmal anschaut, um vielleicht direkt auf Ihre Frage der TRAs einzugehen, ist es schon so, dass auch in der Studie fast 50 Prozent aller Patienten bereits mit TRAs behandelt wurden. Wenn man wiederum die internationale Vielfalt – wo wird das getan, wo nicht? – berücksichtigt, denke ich, ist das eine gute Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Kliniker, bitte. – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Ich werde auf den zweiten Teil zuerst antworten, die weiteren Medikamente, die bei der ITP eingesetzt werden. Ich habe vorhin nicht zufällig das Wort „Altzulassung“ benutzt, weil viele dieser Medikamente weder in Studien, die unserem heutigen Standard entsprechen, geprüft wurden, noch so sichere Nachweise der dauerhaften Wirksamkeit erbringen. Eine Endoxan-Dauertherapie ist durchaus belastend, auch andere Immunsuppressiva. Vincristin haben wir zum Glück verlassen. Das sind Medikamente, die würde ich – in Anführungsstrichen – als „problematisch“ bezeichnen. Viel lieber setzt man dann ein Medikament ein, das in einer Phase-III-Studie untersucht worden ist, das nach unseren aktuellen Studienkriterien untersucht worden ist, sodass ich Fostamatinib ganz sicher vor diese anderen Drittlinien-Medikamente setzen würde. Warum der Vergleich nicht mit einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten – – Das sind die strukturellen Einschränkungen gewesen, die die Kollegin von Grifols eben schon beschrieben hat. Tatsächlich ist es aber so, dass viele Patienten mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten entweder einmal eine kurze Erfahrung gehabt haben, dass das nicht funktioniert hat oder gehört haben – die Patienten tauschen sich intensiv aus. Das Erlebnis eines Patienten vor einer Woche, der sagte: Ich habe gehört, dass dieses Medikament nur nüchtern eingenommen werden kann, und das schaffe ich nicht, ich bin Diabetiker, ich muss regelmäßig etwas essen. Also ergeben sich daraus schon Einschränkungen. Der tägliche Ablauf ist durchaus bunter, als wir uns das in der theoretischen Abfolge der Medikamente vorstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen? Herr Meyer oder Herr Wörmann? – Herr Meyer schüttelt mit dem Kopf, Herrn Wörmann sehe ich nicht. – Frau Wenzel-Seifert, sind damit Ihre Fragen beantwortet? Ich glaube nicht so ganz.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, nicht so richtig zufriedenstellend, aber beantwortet im Prinzip schon, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Soll ich versuchen, die erste Frage der Randomisierung zu beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das war sehr dünn. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass wir in Deutschland eine solche Studie allein schwer hätten durchführen können. Bei unseren Patienten ist die Frage zuerst: Will man behandeln oder nicht? Wenn die Patienten unter der Erkrankung leiden oder Blutungszeichen haben – Herr Meyer und Herr Matzdorff haben deutlich gesagt, wie belastet die Patienten sind –, dann wäre es in Deutschland schwierig, einen solchen Patienten gegen Placebo zu randomisieren. Wenn sich die Patienten für eine Therapie entscheiden, möchten sie auch behandelt werden. Wenn Sie fragen, ob die Studie dem deutschen Kontext entspricht: Ich glaube, so, wie sie das entschieden haben, indem sie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht als Nichttherapie, sondern als ein TRA ausgedrückt haben, das ist unsere Behandlungssituation. Die Patienten sagen zuerst, ich habe die niedrigen Thrombozyten, das blutet zwar nicht lebensgefährlich, aber ich halte das nicht aus, ich möchte behandelt werden, und das wäre dann das Design einer Studie gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe niemanden. – Nein. Dann können wir die Fragerunde beenden, und ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 42 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Mager, bitte.

Herr Mager (Grifols): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank auch im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen für die heutige spannende und diskussionsreiche Anhörung. Lassen Sie mich zum Abschluss kurz zusammenfassen: Fostamatinib ist der erste zugelassene Milztyrosinkinaseinhibitor, der zielgerichtet den unphysiologischen Abbau von Thrombozyten unterbindet. Im Rahmen der angesprochenen zwei randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Fostamatinib nachgewiesen. Die behandelten Patienten erreichten unter der Behandlung signifikant häufiger eine dauerhafte Erhöhung ihrer Thrombozytenzahl. Fostamatinib vereinfacht die Therapie aufgrund der oralen Anwendung unabhängig von Mahlzeiten und bietet daher einen Vorteil für Patienten. Des Weiteren ist Fostamatinib eine Alternative, wenn für die Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Zusammenfassend stellt Fostamatinib einen wichtigen neuen Baustein in der Therapie der chronischen ITP dar und wurde als solcher bereits wie in den Leitlinienempfehlungen gleichberechtigt zu den TRAs aufgenommen. – Herzlichen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Mager, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden oder Fragen gestellt haben, für die Beteiligung an dieser Anhörung, die wir damit schließen können. Das, was jetzt diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in die Bewertung des

Unterausschusses Arzneimittel einfließen. Damit beenden wir diese Anhörung. Wir machen um 14:00 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter.

Ein Hinweis noch an Herrn Wörmann: Sie haben eben gesagt, das Bild ist einem Kupferstich nachgebildet oder von einem Kupferstich abgemalt worden. Entweder war der Kupferstich krumm oder das Bild hängt schief. Ich wollte es vorher nicht sagen, weil das Assoziationen an Lorient weckt. Entweder ist die Bordüre über Ihnen, durch die die Heizungsrohre laufen, von den Maurern nicht sauber angebracht oder das Bild muss neu justiert werden; nur damit Sie sehen, dass wir wissenschaftliche Akribie auch auf die Hängung von Bildern in der Charité verwenden. – Danke schön. Damit machen wir Schluss. Dann bis zum nächsten Mal. Sie können es bis nachher richtig hängen, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das ist die Bordüre. Die ist wirklich schräg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum Regal passt es dann wieder, das sehe ich gerade. – Okay, alles klar. Dann haben wir das Problem gelöst. Ich bedanke mich, bis nachher.

Schluss der Anhörung: 12:44 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-283z Fostamatinib

Stand: Januar 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Fostamatinib Primäre Immunthrombozytopenie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Splenektomie

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor.

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Fostamatinib ATC-Code Handelsname®	Anwendungsgebiet laut Positive Opinion: “Tavlesse is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments.” [inoffizielle Übersetzung: „Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie bei erwachsenen Patienten, die refraktär gegenüber anderen Behandlungen sind.“]
Kortikosteroide	
Dexamethason H02AB02 Dexamethason JENAPHARM® Generisch	<ul style="list-style-type: none"> – [...] – Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematoses (insbesondere viszerale Formen), – [...] (FI Stand Februar 2018)
Prednisolon H02AB06 Prednisolon JENAPHARM® Generisch	[...] angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad [...] <u>Hämatologie/Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> – autoimmunhämolytische Anämie, Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), akute intermittierende Thrombozytopenie – [...] (FI Stand Juni 2018)
Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM® Generisch	Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] <u>Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen</u> <ul style="list-style-type: none"> – Autoimmunhämolytische Anämie
Prednison H02AB07	[...] angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad [...]

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Prednison acis® Generisch	<u>Hämatologie/Onkologie:</u> – autoimmunhämolytische Anämie, Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), akute intermittierende Thrombozytopenie – [...] (FI Stand August 2017)
Weitere Wirkstoffe	
Immunoglobuline J06BA02 Flebogamma DIF®	[...] <u>Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) bei:</u> – Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl. (FI Stand Oktober 2018)
Humanes Thrombozyten- konzentrat	Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist indiziert zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Bildungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein. Damit durch die Zufuhr von Plättchen eine Besserung der thrombozytär bedingten Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte vor der Behandlung zunächst deren Ursache abgeklärt werden. (FI Stand September 2013)
Eltrombopag B02BX05 Revolade®	Revolade ist für die Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patienten gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1). (FI Stand Februar 2019)
Romiplostim B02BX04 Nplate®	Nplate ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura (ITP) im Alter von 1 Jahr oder älter indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1) (FI Stand Januar 2018)
Azathioprin Azathioprin acis® generisch	[...] angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen zur Reduktion der Corticoid-Dosis oder bei Patienten, die Corticoide nicht vertragen bzw. bei denen mit hohen Dosen von Corticoiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: [...] – chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura [...] (FI Stand September 2017)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: Dezember 2019)

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2019-B-283z (Fostamatinib)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 10. Dezember 2019

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	5
3.2 Cochrane Reviews.....	5
3.3 Systematische Reviews	6
3.4 Leitlinien.....	12
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren	12
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	13
Referenzen	15

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
ELT	Eltrombopag versus romiplostim
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
ITP	Immunthrombozytopenie
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
ROM	Romiplostim
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
TPO-RAs	Thrombopoietin-receptor agonists
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Tavlesse is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Immunthrombozytopenie durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 06.05.2019 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 242 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Elgebaly AS et al., 2017 [1].

Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is to synthesize evidence from published randomized controlled trials (RCTs) about the safety and efficacy of eltrombopag for both adult and children with ITP.

Methodik

Population:

- patients having chronic ITP

Intervention:

- Eltrombopag

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- overall platelet response defined as platelet counts of at least $50 \times 10^9/L$ in the absence of rescue therapy, incidence of significant bleeding (WHO grades II-IV) according to WHO bleeding scale, incidence of any bleeding (WHO grades I-IV), number of cases needed to rescue treatment, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central
- Zeitraum: k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the retrieved RCTs was assessed according to Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=611 patients)

Charakteristika der Population:

- population was patients (adults or children) with a clinical diagnosis of chronic ITP and a platelet count less than $30 \times 10^9/L$

Qualität der Studien:

- The quality of the included studies was from moderate to high quality according to the Cochrane risk of bias assessment tool.

Studienergebnisse:

- Efficacy analysis.
 - Overall effect estimate favored eltrombopag group in terms of the overall platelet response (RR = 3.42; 95% CI [2.51-4.65]; P < .0001), pooled studies were homogenous ($I^2 = 22\%$; P = .27);
 - incidence of significant bleeding (WHO grades II-IV; RR = 0.56; 95% CI: 0.41-0.77; P = .0004), pooled studies were homogenous ($I^2 = 0\%$; P = .40);
 - number of cases needed to rescue treatment (RR = 0.45; 95% CI: 0.32-0.65; P < .0001), pooled studies were homogenous ($I^2 = 38\%$; P = .20);
 - incidence of any bleeding (RR = 0.74; 95% CI: 0.66-0.83; P < .00001); $I^2 = 0\%$; P = .48
- adverse events
 - total number of adverse events reported in both groups did not differ significantly; the frequency of adverse events was not higher in the eltrombopag group when compared to placebo (RR: 0.95; 95% CI [0.871.05]; P = .32).
 - Thromboembolic events: Among the 6 included studies, only RAISE and Tomiyama et al studies reported the occurrence of thromboembolic events in eltrombopag group, 2% and 7% (1 patient), respectively. All remaining studies stated that no thromboembolic events were recorded during the course of the study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Eltrombopag is a tolerable and effective drug for the management of chronic ITP in children and adults.

Kommentare zum Review

Patientenpopulation: Kinder und Erwachsene eingeschlossen

Zhang J et al., 2018 [3].

Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis

Fragestellung

Therefore, this study aims to evaluate the efficacy and safety of ELT versus ROM for adult patients with ITP using an indirect-comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- Participants were adult (≥ 18 years) with ITP

Intervention:

- thrombopoietin-receptor agonists (ELT or ROM irrespective of dosage and schedule)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- overall platelet response (primary outcome), defined as achieving at least once platelet response ($\geq 50 \times 10^9/L$) during treatment; incidence of overall and serious adverse events (SAEs); durable platelet response, defined as maintaining platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ for at least 60% of the duration of TPO-RAs treatment or for six or more weeks during the final eight weeks of TPO-RAs treatment; incidence of clinically significant bleeding (WHO Grade 2–4 or rated as severe, life threatening, or fatal); all bleeding events; and proportion of patients who received rescue treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library, Clinical Trials.gov, China National Knowledge Infrastructure, and Chinese Biomedical Literature Database
- earliest records to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- checklist developed by Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (786 participants)

Charakteristika der Population:

- All patients were aged ≥ 18 years old, with disease duration more than 3 months and baseline platelet count less than $30 \times 10^9/L$.

Qualität der Studien:

- seven studies had low risk of selection bias for central randomization while the other two was unclear because the method of randomization and allocation concealment were not reported
- All studies had low risk of performance bias and detection bias, as both patients and study personnel were masked.
- All studies had low risk of attrition bias, as there was no loss to follow-up or the missing data were dealt with properly (e.g. applying ITT analysis which underestimated the efficacy of the medication).
- All studies had low risk of reporting bias since they were registered in ClinicalTrials.gov and had reported all predefined outcomes.
- Considering all studies supported by pharmaceutical industry, the bias caused by conflict of interest was unclear.

Studienergebnisse:

- Five studies (606 patients) evaluated the efficacy and safety of ELT in comparison to placebo

- Four studies (180 patients) evaluated the efficacy and safety of ROM
- Overall platelet response
 - was reported in all studies (five for ELT and four for ROM) including 785 patients (ITT).
 - the heterogeneity was not statistically significant ($I^2 = 32\%$, $P = 0.21$ and $I^2 = 4\%$, $P = 0.37$, respectively).
 - The pooled results with a fixed-effect model showed that proportion of patients achieving overall response was significantly higher in the TPO-RAs group than in the placebo group (RR = 4.07, 95%CI: 2.91–5.70 for ELT and RR = 8.81, 95%CI: 4.01–19.35 for ROM, respectively).
 - However, the result of indirect comparison indicated that the overall response between ELT and ROM was not significantly different (RR = 0.59, 95%CI: 0.24–1.45).
- Safety
 - Eight studies (764 participants) reported the overall incidence of any AEs reported in patients receiving TPO-RAs or placebo.
 - The pooled analysis showed that the incidence was not significantly different between two groups (RR = 1.05, 95%CI: 0.84–1.32 for ELT and RR = 1.05, 95%CI: 0.97–1.14 for ROM).
 - And the result of indirect comparison also showed that the overall incidence of any AEs in ELT group was similar to that in ROM group (RR = 0.98, 95%CI: 0.79–1.21).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Eltrombopag and romiplostim might be equivalent in efficacy and safety for adult ITP, however, physicians should still take into account drug cost and comorbidities of the specific patient while making decisions on the treatment of ITP with TPO-RAs.

Wang J et al., 2018 [2].

Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis

Fragestellung

To conduct a meta-analysis, assessing the efficacy and safety of the combination treatment of dexamethasone and rituximab for adults with ITP (primary immune thrombocytopenia).

Methodik

Population:

- patients with ITP

Intervention:

- rituximab and dexamethasone combination treatment (RTX+DXM)

Komparator:

- dexamethasone monotherapy (DXM)

Endpunkte:

- OR (overall response) rate, CR (complete response) rate, PR (partial response) rate, SR (sustained response) rate, R (relapse) rate, change in Treg cell count (mean [SD]), and AE (adverse event)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane, China National Knowledge (CNKI), Wanfang database, and Sino Med.
- Suchzeitraum: k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE pro scale (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) was used to assess the quality of the evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs

Charakteristika der Population:

- Participants <18 years old.

Qualität der Studien:

- None of the 11 trials was stopped early or funded by industry.
- Adequate randomization was reported by all of the selected trials, with only three trials specifying the random method.
- A total of 19 outcomes were assessed by GRADE pro software, of which 32% (6/19) was scaled as high level, 47% (9/19) was moderate level, and 21% (4/19) was low level

Studienergebnisse:

- Overall Response Rate
 - The comparison of OR rate at week 4 was conducted in six trials (n=435).
 - OR rate was significantly higher in combination arm than that in monotherapy arm (RR=1.23, 95% CI: 1.03-1.48, and P=0.03).
 - However, high heterogeneity was found in pooled analysis (P=0.01, I²=65%)
- Complete Response Rate
 - Six studies (n=435) reported the CR rate at week 4 without significant heterogeneity (P=0.10, I²=45%).
 - Pooled analysis by using a Fixed-effect model showed that CR rate at week 4 in combination arm was significantly higher than that in monotherapy arm (RR=2.06, 95% CI: 1.63-2.62, and P<0.00001)
- Partial Response Rate
 - PR rate at week 4 was reported by six studies (n=435), pooled analysis of which turned out homogenous (P=0.27, I²=22%).

- Analysis conducted by a Fixed-effect model showed that PR rate at week 4 in monotherapy arm was significantly higher than that in combination arm (RR=0.66, 95% CI: 0.49-0.88, P=0.005)
- Sustained Response Rate
 - SR rate at month 6 (n=296) and month 12 (n=274) was reported by three studies, respectively, both of which showed no significant heterogeneity (P=0.76, I²=0%; P=0.15, I²=47%).
- Safety Profile
 - Only three trials (n=286) reported serious AE. Through a Fixed-effect method, no heterogeneity was observed (P=0.67, I²=0%), and no significant difference was found either (RR=1.93, 95% CI: 1.00-3.71, and P=0.05)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dexamethasone combined with rituximab can provide a better long-term response in the treatment of adults with ITP and will not increase the risk of adverse effects.

Kommentare zum Review

Zulassung: Rituximab off label, Dexamethason unklar

3.4 Leitlinien

Es konnten keine evidenzbasierten Leitlinien im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine ergänzenden Dokumente im vorliegenden AWG identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 5 of 12, May 2019)
am 02.05.2019**

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic] explode all trees
2	(idiopathic OR immune OR autoimmune OR (auto NEXT immune) OR autoantibod* OR (auto NEXT antibod*) OR primary):ti,ab,kw
3	(thrombocytopeni* OR thrombocytopaeni*):ti,ab,kw
4	(werlhof* OR ITP):ti,ab,kw
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	#5 with Cochrane Library publication date from May 2014 to May 2019, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 02.05.2019

#	Suchfrage
1	purpura, thrombocytopenic, idiopathic[mh]
2	(idiopathic[Title/Abstract] OR immune[Title/Abstract] OR autoimmune[Title/Abstract] OR auto-immune[Title/Abstract] OR autoantibod*[Title/Abstract] OR auto-antibod*[Title/Abstract] OR primary[Title/Abstract])
3	(thrombocytopeni*[Title/Abstract] OR thrombocytopaeni*[Title/Abstract])
4	(werlhof*[Title/Abstract] OR ITP[Title/Abstract])
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw]) OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR

	Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab]) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab]))) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))
7	(#6) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 02.05.2019

#	Suchfrage
1	purpura, thrombocytopenic, idiopathic[mh]
2	(idiopathic[Title/Abstract] OR immune[Title/Abstract] OR autoimmune[Title/Abstract] OR auto-immune[Title/Abstract] OR autoantibod*[Title/Abstract] OR auto-antibod*[Title/Abstract] OR primary[Title/Abstract])
3	(thrombocytopeni*[Title/Abstract] OR thrombocytopaeni*[Title/Abstract])
4	(werlhof*[Title/Abstract] OR ITP[Title/Abstract])
5	#1 OR (#2 AND #3) OR #4
6	(#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR guideline*[ti] OR recommendation*[ti])
7	(#6) AND ("2014/05/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A.** Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials. Clin Appl Thromb Hemost 2017;23(8):928-937.
2. **Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, et al.** Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis. Biomed Res Int 2018;2018:1316096.
3. **Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al.** Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. PLoS One 2018;13(6):e0198504.