

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Fostamatinib (Tavlesse®)

Grifols Deutschland GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 26.06.2020

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	15
Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
%-P.	Prozentpunkte
ALT	Alanin-Aminotransferase
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
IBLS	ITP bleeding score
ITP	Immunthrombozytopenie
KI	Konfidenzintervall
LS	<i>Least squares</i>
MedDRA	<i>Medical dictionary for regulatory activities</i>
MMRM	<i>Mixed model with repeated measures</i>
PT	<i>Preferred term</i>
SMQ	<i>Standardised MedDRA query</i>
SOC	<i>System organ class</i>
SUE	Schwerwiegendes UE
Syk	<i>Spleen tyrosine kinase</i>
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten
UE	Unerwünschtes Ereignis
ULN	<i>Upper limit normal</i>
WHO	<i>World Health Organisation</i>

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Grifols Deutschland GmbH
Anschrift:	Colmarer Str. 22 60528 Frankfurt am Main

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Instituto Grifols, S.A.
Anschrift:	Can Guasc, 2 - Parets del Vallès 08150 Barcelona - Spanien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.1)

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Fostamatinib
Handelsname:	Tavlesse®
ATC-Code:	B02BX09

Beschreiben Sie zusammenfassend (maximal 1500 Zeichen) den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Beschreiben Sie dabei auch, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.1.2)

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der ein wichtiger pathologischer Prozess der antikörpervermittelte Abbau von Thrombozyten darstellt. Während man bei der sekundären ITP die Ursache meist in externen Faktoren erkennen kann, zu denen bestimmte Arzneimittel oder Grunderkrankungen gehören, kann der primären ITP keine erkennbare Ursache zugeschrieben werden. Eine Behandlung ist damit im Gegensatz zur sekundären ITP nicht durch Bekämpfung der zugrundeliegenden Ursache möglich.

Viele der bislang verfügbaren Therapien der ITP beruhen auf einer Unterdrückung der pathologisch erhöhten Immunantwort. Hierzu wird meist auf Glukokortikoide zurückgegriffen, wodurch eine umfassende Immunsuppression erreicht wird. Neben der Inkaufnahme von den für Glukokortikoide typischen Nebenwirkungen, die teils schwer sind und den dauerhaften Einsatz begrenzen, erfolgt hierdurch also auch eine generalisierte Hemmung des Immunsystems mit der daraus resultierenden Infektionsneigung. Dies gilt ebenso für den Einsatz von Immunsuppressiva, der mit Ausnahme von Azathioprin *off-label* erfolgt.

Die Wirkungsweise von Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) beruht dagegen nicht auf einer Immunsuppression, sondern auf einer Stimulation der Thrombozyten-Neubildung durch Bindung an den Thrombopoetin-Rezeptor auf Megakaryozyten. Ein pathologischer Verlust von Thrombozyten kann hierdurch durch Neubildung ausgeglichen werden, stellt aber keine spezifische Modifikation des zugrundeliegenden pathologischen Abbaus dar. Bei Einsatz von TRA besteht das Risiko, thromboembolische Ereignisse zu provozieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Fostamatinib ermöglicht erstmalig die Behandlung der ITP durch einen völlig neuartigen Mechanismus: Die Substanz stellt das Pro-Drug zu R406 dar, einem spezifischen Inhibitor der *spleen tyrosine kinase* (Syk). Syk kann in den Zellen der hämatopoetischen Linie gefunden werden und ist damit auch in den Zellen der Immunabwehr exprimiert. Die Aktivierung von Syk durch Immunrezeptoren führt zur Induktion einer Reihe von Signalwegen, durch die unter anderem Makrophagen aktiviert werden. In Makrophagen kommt es durch die Aktivierung der Syk zu einer Neuorganisation des Zytoskeletts, welche die Phagozytose des Antigens ermöglicht. Bei der Immuntrombozytopenie wird durch eine Inhibition des durch Syk vermittelten Signalweges die Phagozytose opsonierter Thrombozyten verhindert und der krankheitsauslösende Prozess unterbunden.

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Tavlesse wird angewendet zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind (siehe Abschnitt 5.1) ^b .	09.01.2020	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. b: Auszug aus Abschnitt 5.1 der Fachinformation: „[...] Insgesamt 150 Patienten mit persistenter oder chronischer ITP, die unzureichend auf eine vorherige Behandlung ansprachen (die Kortikosteroide, Immunglobulin, eine Splenektomie und/oder Thrombopoietinrezeptoragonisten umfassten), wurden in zwei identischen, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien aufgenommen, die in verschiedenen Ländern durchgeführt wurden. [...]“		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Keine weiteren Anwendungsgebiete.	–

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	Eltrombopag oder Romiplostim

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Am 25.07.2019 fand ein Beratungsgespräch mit dem G-BA unter der Vorgangsnummer 2019-B-116 statt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA für das eingereichte Anwendungsgebiet Eltrombopag oder Romiplostim festgelegt.

In den Ausführungen zur Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie gibt der G-BA an, dass die belastbare Evidenz zu den Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert sei. Insbesondere hat der G-BA die Splenektomie ausgeschlossen, für die keine höherwertige Evidenz vorläge und die deshalb nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst sei. Dieser Sichtweise schließt sich Grifols an.

Im Laufe der Zulassung ergab sich gegenüber der ursprünglichen Beratung eine Änderung des Anwendungsgebietes. Aus Sicht von Grifols begründet die Änderung des Zulassungstextes keine andere als die ursprünglich vom G-BA festgesetzte zweckmäßige Vergleichstherapie. Dieser Sichtweise wurde vom G-BA in seinem Schreiben vom 09.01.2020 zugestimmt.

Damit ergibt sich für das zugelassene Anwendungsgebiet für Fostamatinib die weiterhin vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie: Eltrombopag oder Romiplostim.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Fostamatinib wird anhand der placebokontrollierten Zulassungsstudien C788-047 (Studie 047) und C788-048 (Studie 048) dargestellt. Wie in Modul 4 ausführlicher beschrieben, fiel die Wahl auf Placebo als Komparator, da eine vergleichende Studie mit aktiven Komparatoren nicht umsetzbar war. Die Studien 047 und 048 sind jedoch dennoch geeignet, den klinischen Nutzen von Fostamatinib darzustellen.

Bei beiden Studien handelt es sich um randomisierte und doppelblinde Studien, die in mehreren Studienzentren in Nordamerika, Europa und Australien durchgeführt wurden. Das Ziel dieser Studien war die Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib bei erwachsenen Patienten mit persistierender oder chronischer ITP.

Studie 047 und 048 weisen ein identisches Studiendesign auf, das die Randomisierung der Patienten im Verhältnis 2:1 auf eine 24-wöchige Behandlung mit Fostamatinib und Placebo vorsah. Als Endpunkte dienten u.a. das Thrombozytenansprechen, d.h. die erreichte Erhöhung der Thrombozytenzahl zu Woche 12 und zum Studienende. Darüber hinaus wurde die Veränderung des Blutungsrisikos, der Einsatz von Rettungsmedikation sowie die gesundheitsbezogene Lebensqualität untersucht. Um die Sicherheit von Fostamatinib zu untersuchen, wurden zudem unerwünschte Ereignisse über den gesamten Studienzeitraum erfasst.

Die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib erfolgt auf Grundlage der Meta-Analyse der Studien 047 und 048. Für die im Folgenden dargestellten patientenrelevanten Endpunkte liegen Ergebnisse aus der in diesem Dossier durchgeführten Analyse vor.

Mortalität

Für die Mortalität zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen (absolute Risikodifferenz 0,79 %-P., 95 %-KI: [-2,62; 4,20], p = 0,6513).

Morbidität

Thrombozytenansprechen

Der primäre Endpunkt der Studien 047 und 048 war das stabile Thrombozytenansprechen, definiert als das Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ zu vier der sechs Visiten zwischen Studienwoche 14 und Studienwoche 24. Die Behandlung mit Fostamatinib führt zu einem signifikant häufigeren Ansprechen (absolute Risikodifferenz 15,02 %, 95 %-KI: [7,00; 23,00], $p < 0,001$).

Die statistisch signifikante und klinisch bedeutsame Wirksamkeit von Fostamatinib wird durch zusätzlich erhobene, sekundäre Endpunkte zum Thrombozytenansprechen untermauert:

- Thrombozytenansprechen zu Woche 12 (Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ zu Woche 12): absolute Risikodifferenz 18,67 %, 95 %-KI: [9,14; 28,20], $p < 0,001$.
- Thrombozytenansprechen zu Woche 24 (Erreichen einer Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ zu Woche 24): absolute Risikodifferenz 14,25 %, 95 %-KI: [6,35; 22,15], $p < 0,001$.
- Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von $< 15 \times 10^9/l$ zu Woche 12: absolute Risikodifferenz 16,03 %, 95 %-KI: [3,3; 28,80], $p = 0,0138$.
- Thrombozytenansprechen bei Patienten mit einer Baseline-Thrombozytenzahl von $< 15 \times 10^9/l$ zu Woche 24: absolute Risikodifferenz 14,82 %, 95 %-KI: [4,66; 24,97], $p = 0,0042$.

Häufigkeit und Schwere von Blutungen

In den Studien 047 und 048 wurde zudem die Häufigkeit und Schwere von Blutungen mit Hilfe des WHO-Blutungsgrades und des *ITP bleeding score* (IBLS) erfasst. Hier ist zu beachten, dass das Blutungsrisiko der Patienten durch die Einschlusskriterien bereits begrenzt und eine weitere Verbesserung in der Studie daher nicht zu erwarten war. Es ergeben sich für beide Blutungsskalen keine signifikanten Unterschiede zwischen Fostamatinib und dem Vergleichsarm, es wurden folgende Effektschätzer ermittelt:

- Veränderung des IBLS zu Woche 12: Differenz LS *mean change* $-0,037$; 95 %-KI: $[-0,093; 0,020]$, $p = 0,2046$.
- Veränderung des IBLS zu Woche 24: Differenz LS *mean change* $-0,046$; 95 %-KI: $[-0,102; 0,010]$, $p = 0,1052$.
- Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 12: Differenz LS *mean change* $-0,065$; 95 %-KI: $[-0,311; 0,180]$, $p = 0,6020$.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Veränderung des WHO-Blutungsgrades zu Woche 24: Differenz LS *mean change* $-0,097$; 95 %-KI: $[-0,336; 0,142]$, $p = 0,4261$.

Einsatz von Rettungsmedikation

In den Studien 047 und 048 war der Einsatz von Rettungsmedikation bei einer Thrombozytenzahl von weniger als $50 \times 10^9/l$ und einem unmittelbaren Blutungsrisiko oder klinisch signifikanten Blutungen bzw. Schleimhautblutungen vorgesehen. Die Zahl der Patienten, die Rettungsmedikation benötigten, war unter der Behandlung mit Fostamatinib statistisch signifikant geringer als im Vergleichsarm, die absolute Risikodifferenz betrug $-18,19$ %-P., (95 %-KI: $[-34,32; -2,07]$, $p = 0,0260$). Dieser Vorteil von Fostamatinib bestätigte sich auch in einer Ereigniszeitanalyse. Die Hazard-Ratio für die Gabe von Rettungsmedikation beträgt $0,52$ (95 %-KI: $[0,29; 0,92]$, $p = 0,0236$). Damit bestätigt sich ein klinisch relevanter Nutzen von Fostamatinib bei der Vermeidung patientenrelevanter, negativer Ereignisse.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

In den Studien 047 und 048 wurde begleitend der etablierte Fragebogen SF-36 zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben. Im Dossier wird zu diesem Endpunkt eine MMRM-Analyse dargestellt. Es ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Fostamatinib- und dem Placebo-Arm, es wurden folgende Effektschätzer ermittelt:

- Veränderung der Körperlichen Summenskala zu Woche 12: Differenz LS *mean change* $1,29$; 95 %-KI $[-0,80; 3,38]$, $p = 0,2257$.
- Veränderung der Körperlichen Summenskala zu Woche 24: Differenz LS *mean change* $1,26$; 95 %-KI $[-1,13; 3,65]$, $p = 0,3009$.
- Veränderung der Psychischen Summenskala zu Woche 12: Differenz LS *mean change* $-0,60$; 95 %-KI $[-3,64; 2,44]$, $p = 0,6998$.
- Veränderung der Psychischen Summenskala zu Woche 24: Differenz LS *mean change* $0,08$; 95 %-KI $[-3,40; 3,55]$, $p = 0,9660$.

Unerwünschte Ereignisse

Für die Gesamtrate der UE, der schweren UE, der schwerwiegenden UE sowie der Rate der UE, die zum Studienabbruch führten, ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen:

- Gesamtrate der UE: absolute Risikodifferenz $8,65$ %-P., 95 %-KI: $[-4,83; 22,12]$, $p = 0,2085$.
- Rate der schweren UE: absolute Risikodifferenz $-2,40$ %-P., 95 %-KI: $[-14,78; 9,99]$, $p = 0,7044$.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Rate der SUE: absolute Risikodifferenz $-9,95$ %-P., 95 %-KI: $[-23,47; 3,58]$, $p = 0,1495$.
- UE, die zum Studienabbruch führten: absolute Risikodifferenz $0,59$ %-P., 95 %-KI: $[-8,98; 10,17]$, $p = 0,9032$.

Bei der Betrachtung von UE auf Ebene der SOC und PT, die bei mehr als 10 % der Patienten in einem Studienarm auftreten, ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zuungunsten von Fostamatinib für folgende SOC und PT:

- *Untersuchungen*: absolute Risikodifferenz $15,7$ %-P., 95 %-KI: $[3,41; 26,93]$, $p = 0,0114$.
 - *Alanin-Aminotransferase erhöht*: absolute Risikodifferenz $6,75$ %-P., 95 %-KI: $[2,00; 11,49]$, $p = 0,0053$.
- *Gastrointestinale Erkrankungen*: absolute Risikodifferenz $16,51$ %-P., 95 %-KI: $[0,63; 32,39]$, $p = 0,0416$.
 - *Diarrhö*: absolute Risikodifferenz $13,54$ %-P., 95 %-KI: $[0,54; 26,54]$, $p = 0,0412$.
 - *Übelkeit*: absolute Risikodifferenz $11,06$ %-P., 95 %-KI: $[0,36; 21,75]$, $p = 0,0427$.
- *Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort*: absolute Risikodifferenz $8,87$ %-P., 95 %-KI: $[1,34; 16,40]$, $p = 0,0210$.

Außerdem trat das PT *Hypertonie* statistisch signifikant häufiger im Fostamatinib-Arm auf (absolute Risikodifferenz $12,74$ %-P., 95 %-KI: $[1,92; 23,57]$, $p = 0,0210$).

Die UE dieser Kategorien waren in der Regel von milder oder moderater Ausprägung und reversibel.

Bezüglich der Rate von schweren UE und SUE auf Ebene der SOC und PT ergaben sich keine relevanten, statistisch signifikanten Unterschiede zwischen dem Fostamatinib- und dem Placebo-Arm.

In den Studien 047 und 048 wurden auch eine Reihe von UE von speziellem Interesse erhoben. Es ergaben sich Unterschiede zuungunsten von Fostamatinib für das Auftreten von *Neutropenien* (absolute Risikodifferenz $3,92$ %-P., 95 %-KI: $[0,15; 7,69]$, $p = 0,0413$), *Übelkeit*, *Diarrhö* (siehe oben), *Alanin- und Aspartat-Aminotransferase erhöht* (absolute Risikodifferenz für *Aspartat-Aminotransferase erhöht*: $3,70$ %-P., 95 %-KI: $[0,15; 7,26]$, $p = 0,0412$, *Alaninaminotransferase* siehe oben) sowie dem Auftreten einer *Hypertonie* (siehe oben). Die Ereignisse waren auch hier meist von milder oder moderater Ausprägung und reversibel.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Das Auftreten von Blutungsereignissen wurde mit Hilfe der MedDRA-Standardabfrage (SMQ) „Blutungen“ untersucht. Nicht schwere, schwere und schwerwiegende Blutungsereignisse waren im Fostamatinib-Arm seltener als im Placebo-Arm, allerdings erreicht der Unterschied keine statistische Signifikanz. Wie auch bei den Blutungsskalen war die erreichbare Verbesserung durch die Einschlusskriterien der Studien begrenzt.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Immuntrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Für Patienten, die an einer ITP leiden, steht bislang als Behandlungsmöglichkeit nur eine Therapie mit Glukokortikoiden, eine immunsuppressive Therapie oder der Einsatz von TRA zur Verfügung. Während die Therapie mit Glukokortikoiden und die Immunsuppression mit gravierenden Nebenwirkungen behaftet ist, sind TRA nicht für jeden Patienten geeignet und mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden.

Fostamatinib stellt eine wichtige therapeutische Alternative für Patienten mit ITP dar und adressiert die Erkrankung über einen neuartigen Wirkmechanismus. Durch die Inhibition der *Spleen tyrosine kinase* (Syk) wird eine gezielte Unterbindung der pathologischen Phagozytose von Thrombozyten erreicht und der krankheitsauslösende Prozess dadurch unmittelbar adressiert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Meta-Analyse der beiden Studien 047 und 048 belegt einen statistisch signifikanten und klinisch relevanten Vorteil für Fostamatinib bezüglich des stabilen Thrombozytenansprechens und des Einsatzes von Rettungsmedikation. Unerwünschte Ereignisse waren in der Regel mild oder moderat ausgeprägt und reversibel. Damit stellt Fostamatinib eine wirksame und sichere Alternative für erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber vorangegangenen Behandlungsarten therapieresistent sind, dar. Darüber hinaus ergeben sich noch weitere Vorteile im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Vorteile gegenüber Eltrombopag

Eltrombopag führt durch die Stimulation des Thrombopoetin-Rezeptors zu einer vermehrten Produktion von Thrombozyten. Die Vermehrung der neugebildeten Thrombozyten kompensiert damit den bei der ITP erhöhten Abbau von Thrombozyten in der Milz und der Leber. Allerdings ist die Behandlung mit Eltrombopag mit der Gefahr von Knochenmarkfibrosen, Thrombozythämien und einem erhöhten Risiko für thrombotische Ereignisse verbunden. Die Einnahme erfordert zudem das Einhalten diätischer Restriktionen oder dem Einhalten von Mindestabständen zu den Mahlzeiten. Hierdurch wird die Anwendung von Eltrombopag erschwert.

Fostamatinib hat sich im gesamten klinischen Entwicklungsprogramm als gut verträglich erwiesen. Insbesondere gibt es keine Hinweise auf ein erhöhtes thromboembolisches Risiko. Es traten auch keine Thrombozythämien oder Knochenmarkfibrosen auf. Zudem ist die Einnahme als orale Tablette zweimal täglich unabhängig von den Mahlzeiten möglich, so dass die Patienten entlastet werden.

Vorteile gegenüber Romiplostim

Bei Romiplostim handelt es sich wie bei Eltrombopag um eine Substanz aus der Klasse der TRA. Die Risiken sind denen von Eltrombopag vergleichbar und zeigten sich nicht im klinischen Entwicklungsprogramm von Fostamatinib.

Zusätzlich lässt sich ein Vorteil für Fostamatinib auch bezüglich der Einfachheit der Anwendung erkennen. Romiplostim wird als subkutane Injektion verabreicht, deren Konzentration durch Verdünnungsschritte der individuellen Dosierung des Patienten angepasst werden muss. Die Anwendung ist daher nicht ohne direkte ärztliche Aufsicht möglich, eine Selbstanwendung durch den Patienten kann bei Eignung nur nach einem Training erfolgen. Im Gegensatz dazu erfolgt die Verabreichung von Fostamatinib als oral einzunehmende Tablette und kann vom ersten Behandlungstag an selbstständig durch den Patienten erfolgen. Dies bedeutet eine deutliche Entlastung des Patienten bei der Einnahme von Fostamatinib gegenüber Romiplostim.

In Anbetracht der klinischen Wirksamkeit, der relevanten Vermeidung von Risiken und der deutlich reduzierten Belastung des Patienten durch die Therapie kann von einem Zusatznutzen von Fostamatinib ausgegangen werden. In Gesamtschau für Fostamatinib insgesamt ein *Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen*.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zum antikörpervermittelten Abbau von Thrombozyten kommt. Die Konsequenz aus dem gesteigerten Thrombozytenabbau ist eine Thrombozytopenie mit der daraus resultierenden erhöhten Blutungsneigung.

Ein Großteil der Patienten mit ITP ist von Blutungssymptomen betroffen. Neben mild oder moderat ausgeprägten Blutungssymptomen, zu denen Petechien und Schleimhautblutungen zählen, kommt es bei einem Teil der Patienten auch zu schweren Blutungen oder sogar Blutungen mit tödlichem Ausgang. Neben dieser Hupterscheinung der ITP sind die Patienten weiterhin von einem erhöhten thromboembolischen Risiko betroffen, das vermutlich auf eine erhöhte Reaktivität der Thrombozyten oder der Präsenz von Anti-Phospholipid-Antikörpern zurückzuführen ist. Die bei der ITP oftmals eingesetzte immunsuppressive Therapie trägt weiterhin zu einem erhöhten Infektionsrisiko bei, das auch einen signifikanten Teil der Mortalität ausmacht.

Neben den rein körperlichen Symptomen besteht ein Großteil der Krankheitslast aus psychosozialen Einschränkungen. Die bei dieser Krankheit oft auftretende Fatigue, die Gefahr der sozialen Stigmatisierung aufgrund von sichtbaren Hämatomen und die stets vorhandene Angst vor auftretenden Blutungen schränken die Aktivitäten des täglichen Lebens ein und führen zu einer deutlich verminderten Lebensqualität.

Die Zielpopulation von Fostamatinib umfasst erwachsene Patienten mit chronischer ITP unabhängig vom Blutungsstatus und der Thrombozytenzahl. Entsprechend der anerkannten Kriterien spricht man von einer chronischen ITP bei einer Krankheitsdauer von mindestens 12 Monaten; man kann daher davon ausgehen, dass die meisten Patienten mit chronischer ITP bereits mindestens eine Vorbehandlung durchlaufen haben. Die Art der Vorbehandlung kann dabei aufgrund der großen Bandbreite von möglichen Therapiesequenzen stark variieren.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die Therapie der ITP besteht zum einen in der Gabe von immunsuppressiven Substanzen, in erster Linie Glukokortikoiden, oder der Behandlung mit TRA. Als operative Möglichkeit steht die Splenektomie zur Verfügung.

Die Immunsuppression, insbesondere die Gabe von Kortikosteroiden, führen in nur 5–6 % der Fälle zu Langzeitremissionen. Umgekehrt ist insbesondere die längerfristige Gabe mit Toxizitäten verbunden, zu denen das bei einer Therapie mit Glukokortikoiden oftmals auftretende Cushing-Syndrom, Diabetes, Gastritiden und Infektionen gehören.

TRA werden oftmals als Zweitlinientherapie eingesetzt und wirken stimulierend auf den Thrombopoetin-Rezeptor, wodurch die Produktion von Thrombozyten vermehrt wird. Der pathologisch erhöhte Abbau von Thrombozyten wird damit nicht gemindert, sondern nur durch eine erhöhte Zufuhr ausgeglichen. Die Therapie mit TRA zeigt initial bei den meisten Patienten ein Ansprechen, Langzeitremissionen werden mit 13–30 % in einem wesentlich geringeren Teil der Fälle erzielt. Die Therapie ist auch mit Belastungen für die Patienten verbunden, da Romiplostim einmal wöchentlich subkutan unter ärztlicher Aufsicht injiziert werden muss, während Eltrombopag zwar als orale Tablette verfügbar ist, jedoch nur unter Beachtung diätischer Einschränkungen eingenommen werden kann. Hinzu treten eine Reihe von Risiken, insbesondere ein erhöhtes thromboembolisches Risiko, wodurch die Therapie mit TRA nicht für alle Patienten geeignet ist.

Über diese therapeutischen Optionen hinaus existieren lediglich die Möglichkeit einer Splenektomie, die aufgrund ihrer Invasivität und der Gefahr von Folgekomplikationen nur noch selten angewandt wird, sowie die Gabe von diversen Therapeutika, meist Immunsuppressiva, von denen nur Azathioprin eine explizite Zulassung besitzt. Der Einsatz keines dieser Medikamente beruht auf einer ausreichenden Datengrundlage, er ist jedoch mit einem hohen Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen behaftet.

Es besteht also ein therapeutischer Bedarf nach neuen Therapien, die sich innovativer Wirkmechanismen bedienen sowie verträglich und unkompliziert in der Anwendung sind. Fostamatinib ist ein spezifischer Inhibitor der Syk-Kinase in phagozytierenden Zellen und unterbindet dadurch die Phagozytose von Thrombozyten. Hierdurch wird der pathologische Prozess in der ITP spezifisch unterbunden. Fostamatinib erwies sich in klinischen Studien als verträglich und ist als orale Tablette, die unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden kann, verfügbar. Damit stellt Fostamatinib eine wirksame, verträgliche und unkompliziert anzuwendende Alternative dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-8 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	4.257 – 9.660
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-9 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-9: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	gering	4.257 – 9.660
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-10 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-10: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	26.351,18 € – 78.715,29 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen, die auf andere Behandlungsarten therapieresistent sind	Eltrombopag (Revolade [®]) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	16.366,40 € – 48.585,77 €
		Romiplostim (Nplate [®]) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	22.851,37 € – 143.272,84 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die Anwendung von Tavlesse[®] muss unter Berücksichtigung der Vorgaben der Fachinformation erfolgen. Eine Behandlung mit Fostamatinib sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und von diesem durchgehend überwacht werden.

Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 100 mg zweimal täglich. Die Dosieranforderungen für Fostamatinib müssen basierend auf der Thrombozytenzahl des Patienten individuell abgestimmt werden. Es sollte die niedrigste Dosis Fostamatinib verwendet werden, um eine Thrombozytenzahl von mindestens $50 \times 10^9/l$ zu erzielen und beizubehalten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit.

Die klinische Hämatologie, der Blutdruck sowie die Leberfunktion sollten während der Behandlung mit Fostamatinib regelmäßig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation), und die Dosierung sollte entsprechend der Fachinformation angepasst werden.

Fostamatinib darf nicht bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen angewendet werden. Bei Patienten mit milder oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung sollte die Leberfunktion während der gesamten Behandlung mit Fostamatinib überwacht werden. Es kann eine Anpassung des Dosierungsschemas gemäß der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit erforderlich sein.

Fostamatinib sollte nicht von Kindern und Jugendlichen von weniger als 18 Jahren eingenommen werden, da in präklinischen Studien negative Auswirkungen auf aktiv wachsende Knochen beobachtet wurden.

Der Blutdruck des Patienten muss alle zwei Wochen überwacht werden, bis er stabil ist, danach monatlich. Außerdem muss eine blutdrucksenkende Behandlung eingeleitet oder angepasst werden, um sicherzustellen, dass der Blutdruck während der Behandlung mit Fostamatinib unter Kontrolle bleibt. Wenn der erhöhte Blutdruck trotz einer angemessenen Behandlung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

bestehen bleibt, sollte der Arzt eine Unterbrechung, Reduzierung oder das Absetzen der Fostamatinib-Dosis in Erwägung ziehen.

Der Arzt sollte die Leberfunktionstests während der Behandlung monatlich überwachen. Wenn der ALT- oder AST-Wert auf mehr als 3 x ULN ansteigt, sollte der Arzt die Lebertoxizität durch eine Therapieunterbrechung, -reduzierung oder ein Absetzen der Therapie behandeln. Steigt gleichzeitig das Gesamtbilirubin auf mehr als 2 x ULN an, sollte dies zum Absetzen der Behandlung führen.

Der Arzt sollte das große Blutbild monatlich überwachen, einschließlich Thrombozytenzahl, bis eine stabile Thrombozytenzahl (von mindestens $50 \times 10^9/l$) erreicht wurde. Danach sollte der Arzt das große Blutbild weiterhin regelmäßig überwachen, einschließlich der Neutrophilenzahl.

Die Patienten sollten auf die Entwicklung des Durchfalls überwacht und früh nach dem Auftreten von Symptomen mittels unterstützender Maßnahmen behandelt werden (z. B. Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr und/oder Arzneimittel gegen Durchfall). Wenn der Durchfall schwerwiegend (Schweregrad 3 oder höher) wird, sollte die Anwendung von Fostamatinib unterbrochen, reduziert oder abgesetzt werden.

Der Arzt sollte die absolute Neutrophilenzahl monatlich überwachen. Der Arzt sollte die Toxizität durch eine Unterbrechung, Reduzierung oder ein Absetzen behandeln.

Der Patient sollte während der Behandlung auf Infektionen überwacht werden. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgeführten Behandlung bei einer Infektion sollte vom Arzt bewertet werden.

Bei Patienten mit Osteoporose, Frakturen und bei Jugendlichen, bei denen die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen sind, wird eine engmaschige Überwachung empfohlen.

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis eine effektive Verhütung anwenden. Wenn eine Patientin während der Einnahme von Fostamatinib schwanger wird, ist die Behandlung abzusetzen. Fostamatinib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Fostamatinib und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

Hinsichtlich Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln sind die Hinweise der Fachinformation zu beachten.