

Dokumentvorlage, Version vom  
16.03.2018/16.08.2018

## **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Fostamatinib (Tavlesse®)*

Grifols Deutschland GmbH

### **Modul 3**

*Chronische Immunthrombozytopenie bei Erwachsenen,  
die gegenüber anderen Behandlungsarten  
therapieresistent sind*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,  
Anzahl der Patienten mit therapeutisch  
bedeutsamem Zusatznutzen,  
Kosten der Therapie für die GKV,  
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte  
Anwendung

Stand: 26.06.2020

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite    |
|--|----------|
| <b>Tabellenverzeichnis</b> .....   | <b>2</b> |
| <b>Abbildungsverzeichnis</b> .....   | <b>4</b> |
| <b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....   | <b>5</b> |
| <b>3 Modul 3 – allgemeine Informationen</b> .....  | <b>7</b> |
| 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....  | 8        |
| 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 8        |
| 3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....   | 9        |
| 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....  | 10       |
| 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....   | 10       |
| 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....   | 11       |
| 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....  | 11       |
| 3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....   | 18       |
| 3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....  | 20       |
| 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....  | 30       |
| 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem<br>Zusatznutzen.....   | 32       |
| 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....  | 32       |
| 3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....   | 33       |
| 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....   | 38       |
| 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....  | 38       |
| 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die<br>zweckmäßige Vergleichstherapie.....  | 41       |
| 3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen<br>Vergleichstherapie.....   | 44       |
| 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....  | 48       |
| 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....   | 52       |
| 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....  | 53       |
| 3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....  | 55       |
| 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....   | 56       |
| 3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 58       |
| 3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....   | 58       |
| 3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....  | 72       |
| 3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz<br>des Arzneimittels.....  | 73       |
| 3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....  | 73       |
| 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....   | 81       |
| 3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....  | 82       |
| 3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....   | 82       |
| 3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen<br>Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b<br>Satz 5 SGB V..... | 83       |
| 3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....   | 87       |

**Tabellenverzeichnis**

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 3-1: Kriterien für die Ermittlung des <i>ITP bleeding score</i> (IBLS). Modifiziert nach Page et al., 2007 ([30]) .....  | 14           |
| Tabelle 3-2: Übersicht über die Schätzwerte der Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP .....   | 21           |
| Tabelle 3-3: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche .....  | 22           |
| Tabelle 3-4: Übersicht über Publikationen zur Inzidenz der ITP bei erwachsenen Patienten .....   | 23           |
| Tabelle 3-5: Übersicht über Publikationen zur Schätzung der Prävalenz der ITP bzw. der chronischen ITP bei Erwachsenen .....   | 26           |
| Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland .....  | 29           |
| Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP über 5 Jahre .....  | 30           |
| Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation .....  | 30           |
| Tabelle 3-9: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation .....   | 31           |
| Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel) .....  | 32           |
| Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 39           |
| Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....  | 41           |
| Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) .....   | 42           |
| Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 45           |
| Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....  | 47           |
| Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie) ..... | 49           |
| Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit .....  | 51           |
| Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ....        | 52           |
| Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient) .....                                   | 53           |
| Tabelle 3-20: Plan zur Reduzierung der Dosis .....   | 59           |
| Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen .....   | 60           |
| Tabelle 3-22: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen .....  | 69           |

Tabelle 3-23: Übersicht über Maßnahmen zum Risikominimierung von Fostamatinib..... 74

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind ..... 84

Tabelle 3-25: Ärztlichen Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes... 86

## Abbildungsverzeichnis

### Seite

Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Immunthrombozytopenie.... 15

**Abkürzungsverzeichnis**

| <b>Abkürzung</b>          | <b>Bedeutung</b>  |
|---------------------------|---|
| ABDA                      | Arbeitsgemeinschaft der Berufsvertretung Deutscher Apotheker                            |
| ALT                       | Alaninaminotransferase  |
| AM-NutzenV                | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung   |
| AST                       | Aspartataminotransferase  |
| AVP                       | Apothekenverkaufspreis  |
| BAFF                      | <i>B-Cell activating factor</i>   |
| CD                        | <i>Cluster of differentiation</i>   |
| DGHO                      | Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie                                     |
| DRG                       | <i>Disease related group</i>  |
| EBM                       | Einheitlicher Bewertungsmaßstab   |
| EPAR                      | <i>European Public Assessment Report</i>  |
| EU                        | Europäische Union   |
| G-BA                      | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV                       | Gesetzliche Krankenversicherung   |
| GOP                       | Gebührenordnungsposition  |
| GPIb-IX-V                 | Glykoprotein Ib-IX-V  |
| GPRD                      | <i>General practice research database</i>   |
| GP $\alpha$ IIb $\beta$ 3 | Glykoprotein $\alpha$ IIb $\beta$ 3   |
| HIV                       | <i>Human immunodeficiency virus</i>   |
| IBLS                      | <i>ITP bleeding score</i>   |
| ICD                       | <i>International statistical classification of diseases and related health problems</i> |
| ICD-9-CM                  | <i>ICD-9 clinical modification</i>  |
| IL-10                     | Interleukin 10  |
| IL-17                     | Interleukin 17  |
| IL-22                     | Interleukin 22  |
| ITP                       | Immunthrombozytopenie   |
| IU                        | International Unit  |
| IVIg                      | Intravenöse Immunglobuline  |
| KG                        | Körpergewicht   |
| KI                        | Konfidenzintervall  |

|              |  |
|--------------|--|
| MedDRA       | <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>                    |
| MorbiRSA     | Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich                        |
| OXMIS        | <i>Oxford medical information system</i>                               |
| PJ           | Personenjahr   |
| RCT          | <i>Randomized controlled trial</i>                                     |
| RKI          | Robert-Koch-Institut   |
| SGB          | Sozialgesetzbuch   |
| Syk          | <i>Spleen tyrosine kinase</i>  |
| TGF- $\beta$ | <i>Transforming growth factor <math>\beta</math></i>                   |
| Th1          | T-Helfer-Zelle Typ 1   |
| Th2          | T-Helfer-Zelle Typ 2   |
| TNFSF13B     | <i>Tumor necrosis factor superfamily member 13B</i> (Synonym für BAFF) |
| TRA          | Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist   |
| WHO          | <i>World health organization</i>                                       |

### 3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.



### 3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind 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 nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

#### 3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

*Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.*

Für das von der Zulassung von Fostamatinib umfasste Anwendungsgebiet

*Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [1]*

lautet die zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eltrombopag oder Romiplostim.

### **3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).*

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 [2].

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 [2]. Dieser Sichtweise schließt sich Grifols an.

Im Laufe der Zulassung ergab sich gegenüber der ursprünglichen Beratung eine geringfügige Änderung des Wortlautes 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 [3].

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

*Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Nicht zutreffend.

### 3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Die Angaben zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beruhen auf der Niederschrift des Beratungsgespräches mit dem G-BA (Vorgangsnummer 2019-B-116) vom 25.07.2019 sowie dem Schreiben des G-BA von 09.01.2020.

### 3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-116.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (2020): Schreiben vom 09.10.2020: Beratungsanforderung 2019-B-116; hier: Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie infolge Positive Opinion.

## 3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

### 3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

*Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.*

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 [1].

Bei wiederholtem Vorliegen von Thrombozytenzahlen unter  $100 \times 10^9/l$  ohne offenkundigen Grund liegt der Verdacht auf eine ITP vor [1, 2]. Die eigentliche Diagnose kann nur durch Ausschluss gestellt werden, einen beweisenden diagnostischen Test gibt es nicht. Sind sekundäre Auslöser für die immunvermittelte Thrombozytopenie erkennbar, zu denen Arzneimittel oder Infektionskrankheiten zählen können, spricht man von einer *sekundären* ITP [2]. Können dagegen in einer umfassenden Untersuchung, die eine Anamnese, eine gründliche Blutuntersuchung und in manchen Fällen eine Knochenmarksbiopsie umfasst, keine anderen Gründe für die vorliegende Thrombozytopenie gefunden werden, spricht man von einer *primären* ITP [1].

Die Einteilung der Krankheitsstadien der ITP hat in jüngerer Zeit eine Revision erfahren und richtet sich nach der Krankheitsdauer ab dem Zeitpunkt der Diagnose [2]. Bei erstmaliger Diagnose spricht man von einer *neu diagnostizierten* ITP, ab einer Dauer von drei Monaten von einer *persistierenden* und schließlich ab einer Dauer von 12 Monaten von einer *chronischen* ITP. Bei Kindern, bei denen die Erkrankung häufiger selbstlimitierend ist und oft auf sekundäre Ursachen wie Infektionen zurückgeführt werden kann, sind chronische Verläufe selten [1, 3]. Bei erwachsenen Patienten dagegen ist die Rate spontaner Remission niedriger und mit 60 – 70 % entwickeln ein großer Teil dieser Patienten eine chronische ITP [1, 4]. Das Anwendungsgebiet von Fostamatinib beschränkt sich auf erwachsene Patienten mit chronischer ITP.

### Symptome und Verlauf

Eine ITP geht aufgrund der zentralen Funktion der Thrombozyten in der Hämostase mit einer erhöhten Blutungsneigung einher. Während ein Teil der Patienten keine Blutungen erlebt, sind 60 – 70 % der Patienten von Blutungssymptomen betroffen [1]. Das Risiko, eine Blutung zu erleiden, wurde in einer Studie pro Patientenjahr auf 3,2 % geschätzt [5]. Charakteristisch sind beispielsweise kleine Kapillarblutungen, sogenannte Petechien, deren rötliche Erscheinung den

veralteten Namen „thrombozytopenische Purpura“ begründet. Darüber hinaus leiden die Patienten unter einer erhöhten Neigung zur Hämatombildung und es kommt zu Blutungen an Schleimhäuten und in inneren Organen wie im Gastrointestinal- oder Urogenitaltrakt. Obwohl viele der Blutungen keine Bedrohung darstellen, besteht die Gefahr schwerer und lebensbedrohlicher Blutungsereignisse [1]. Eine gepoolte Analyse von klinischen Studien zur ITP bestimmt eine Rate für schwere Blutungen von etwa 9,6 % bei erwachsenen Patienten, intrakranielle Blutungen traten bei 1,4 % der Patienten auf [6]. Eine dänische Kohortenstudie findet für das Risiko, an einer Blutung zu versterben, eine Hazard Ratio von 6,2 im Vergleich zu einer gesunden Vergleichskohorte [7].

Auch wenn es paradox erscheinen mag, weisen Patienten mit ITP nicht nur ein erhöhtes Risiko für Blutungen, sondern auch für thromboembolische Verschlussereignisse auf [1]. Aus Daten der *UK general practice research database* konnte eine Hazard Ratio für venöse, arterielle und kombinierte thromboembolische Ereignisse von 1,58, 1,35 sowie 1,41 ermittelt werden [5]. Laut einer dänischen Registerstudie beträgt die Inzidenzrate für thromboembolische Ereignisse 5,32 pro 1000 Patientenjahre, eine starke Erhöhung im Vergleich zu der Rate von 2,04 pro 1000 Patientenjahre in der Kontrollpopulation [8]. Die Ursache für dieses Phänomen scheint einerseits die erhöhte Reaktivität der Thrombozyten zu sein, andererseits die bei manchen Patienten mit ITP zu findende Bildung von Antikörpern gegen Phospholipide, die mit einem erhöhten Risiko für thromboembolische Ereignisse einhergehen kann [1, 5, 9].

Neben der Gefährdung durch Blutungen und thromboembolische Ereignisse tragen die Patienten zusätzlich ein erhöhtes Risiko für Infektionen [10]. Nach 5-jähriger Beobachtungszeit stellt eine Studie ein Risikoverhältnis von 1,8 für Hospitalisierungen aufgrund von Infektionen fest [11]. Infektionen sind für einen großen Teil der Todesfälle der Patienten verantwortlich: sie tragen etwa zum gleichen Teil zur krankheitsbedingten Mortalität bei wie Blutungsereignisse [12]. Das erhöhte Infektionsrisiko lässt sich zum Teil auf die immunsuppressive Therapie zurückführen, die nach wie vor eine große Rolle bei der Therapie der ITP spielt [1]. Bei den Glukokortikoiden beispielsweise, die fast allen Patienten als Erstlinientherapie und bei vielen Patienten auch später eingesetzt werden, zeigt sich der Zusammenhang zwischen Therapie und Infektionsrisiko deutlich [13].

Die zur Behandlung der ITP eingesetzte immunsuppressive Therapie ist vermutlich auch für eine weitere Spätfolge der Erkrankung verantwortlich: Patienten mit ITP weisen ein erhöhtes Risiko für maligne Erkrankungen auf [11]. Insbesondere Lymphome und Leukämien treten bei Patienten mit ITP gehäuft auf [14]. Allerdings ist für diese Häufung von malignen Erkrankungen wahrscheinlich nicht die immunsuppressive Therapie alleine verantwortlich: viele Fälle von ITP stellen Vorstufen von Malignitäten dar, die zunächst nicht erkannt werden [11].

Die chronische ITP ist eine Erkrankung, die nicht nur mit einer Erhöhung der Mortalität [11], sondern mit einer gravierenden Krankheitslast einhergeht. Neben den körperlichen Symptomen stehen daher oft psychosoziale Folgen im Vordergrund. Viele Patienten, etwa 22 – 39 % [5], leiden an Müdigkeit und Erschöpfung (Fatigue). Zwar lässt sich die Fatigue auch auf körperliche Ursachen zurückführen und ihr Auftreten korreliert mit der Thrombozytenzahl,

aber ein Zusammenhang mit psychosozialen Faktoren und der subjektiv empfundenen Krankheitslast konnte für viele chronische Erkrankungen nachgewiesen werden und ist wahrscheinlich auch bei der chronischen ITP vorhanden [5, 15].

Patienten mit ITP haben eine ähnlich schlechte Lebensqualität wie Krebspatienten [16]. Neben der bereits beschriebenen Fatigue tragen dazu die Sorge um eine Verschlechterung der Erkrankung und weitreichende Einschränkung in den Aktivitäten des täglichen Lebens bei. Dazu kommt die Scham angesichts von deutlich sichtbaren Hämatomen am Körper [17]. Eine schwerwiegende Belastung besteht in der stets vorhandenen Angst vor Blutungen: Die Sorge angesichts einer geringen Thrombozytenzahl wird von Ärzten als wichtige Ursache für eine eingeschränkte Lebensqualität identifiziert [18], was von Patienten bestätigt wird [17, 19]. Auch wenn die Lebensqualität der Patienten von vielen Faktoren beeinflusst wird, findet sich in Untersuchungen eine Korrelation zwischen der Lebensqualität und der Thrombozytenzahl [20, 21]. Das therapeutische Ziel einer als sicher erachteten Thrombozytenzahl muss also auch in Hinblick auf das subjektive Sicherheitsgefühl des Patienten gesehen werden.

Während zwischen den Geschlechtern keine Unterschiede in der Krankheitslast erkennbar sind [22], sind Patienten über 60 Jahren im Vergleich zu jüngeren Patienten stärker betroffen. Insbesondere leiden ältere Patienten unter einem größeren Blutungsrisiko. So ist, bei gleicher Thrombozytenzahl, die Rate an schwerwiegenden Blutungen bei Betroffenen über 60 Jahren signifikant höher als bei solchen unter 40 Jahren [23]. Eine gepoolte Auswertung klinischer Studien ergab eine Rate tödlicher Blutungen von 13 % pro Patientenjahr für Patienten über 60, verglichen mit 0,4 % pro Patientenjahr für Patienten unter 40 [6]. Darüber hinaus erleben ältere Patienten öfter Nebenwirkungen der Therapie [24], und sie leiden häufiger an Komorbiditäten und weisen Kontraindikationen gegenüber bestimmten Therapien gegen die ITP auf [25]. Diese Patientengruppe stellt also eine besonders große Herausforderung für die Behandlung der chronischen ITP dar. Ältere Patienten machen einen großen Teil der erkrankten Population aus: das mediane Erkrankungsalter liegt bei etwa 60 Jahren [26].

### **Einteilung der Krankheitsschwere und Messung des Blutungsrisikos**

Zur Bewertung der Krankheitsschwere der ITP kann die Thrombozytenzahl herangezogen werden [3]. Im Allgemeinen wird eine Thrombozytenzahl von mehr als  $30 \times 10^9/l$  als ausreichend für eine funktionierende Hämostase angesehen [5]. Dabei korreliert das Blutungsrisiko mit der Thrombozytenzahl [27]. Die Thrombozytenzahl bestimmt das Blutungsrisiko allerdings nicht vollständig, und auf patientenindividueller Ebene kommen weitere Einflussfaktoren hinzu, so dass eine Bestimmung der individuellen Blutungsneigung notwendig wird. Dies ist insbesondere für Therapieentscheidungen von Bedeutung, die maßgeblich vom Blutungsrisiko mitbestimmt werden [1].

Zur Bestimmung des Blutungsrisikos von Patienten mit ITP wird in der Regel auf standardisierte Skalen zurückgegriffen. Üblicherweise wird der eigentlich für die Krebstherapie entwickelte WHO-Blutungsgrad (*WHO bleeding scale*) herangezogen [28, 29]. Der WHO-Blutungsgrad bewertet den Schweregrad auftretender Blutungen mit einer Skala von 0 – 4, wobei 0 das Fehlen von Blutungen anzeigt, während die höchste Stufe 4 für schwere,

lebensbedrohliche Blutungen [28]. Die Skala erfasst keine Unterschiede nach betroffener Körperregion und ist daher für die Bewertung in der ITP recht ungenau. Außerdem ist sie stark von der subjektiven Einschätzung des Bewerter abhängig [29].

Tabelle 3-1: Kriterien für die Ermittlung des *ITP bleeding score* (IBLS). Modifiziert nach Page et al., 2007 ([30])

| Lokalisation                    | Blutungsgrad                    |   |  |
|---------------------------------|---------------------------------|---|--|
|                                 | 0                               | 1   | 2  |
| Haut (körperliche Untersuchung) | Keine Blutung                   | 1 – 5 Hämatome und/oder verteilte Petechien                                 | > 5 Hämatome mit einer Größe > 2 cm, und/oder diffuse Petechien                        |
| Mundhöhle (Untersuchung)        | Keine Blutung                   | 1 Blutblase oder > 5 Petechien oder Blutungen am Gaumen, leicht wegzuspülen | Mehrere Blutbläschen und/oder Gaumenbluten   |
| Haut (Anamnese)                 | Keine Blutung                   | 1 – 5 Hämatome und/oder verteilte Petechien                                 | > 5 Hämatome mit einer Größe > 2 cm, und/oder diffuse Petechien                        |
| Mund (Anamnese)                 | Keine Blutung                   | 1 Blutblase oder > 5 Petechien und/oder Gaumenblutungen < 5 Min.            | Mehrere Blutbläschen und /oder Gaumenbluten > 5 Min.                                   |
| Nasenbluten                     | Keine Blutung                   | Blut beim Schnäuzen und/oder Nasenbluten < 5 Min. (pro Episode)             | Blutung > 5 Min. (pro Episode)   |
| Gastrointestinale Blutungen     | Keine Blutung                   | Okkultes Blut   | Sichtbares Blut  |
| Harnwege                        | Keine Blutung                   | Mikroskopisch (Messtäbchen)   | Makroskopisch  |
| Gynäkologisch                   | Keine Blutung (normale Periode) | Blutflecken außerhalb der normalen Periode                                  | Größere Mengen Blut außerhalb der normalen Periode oder außergewöhnlich starke Periode |
| Lunge                           | Keine Blutung                   | N/A   | Ja   |
| Intrakraniale Blutungen         | Keine Blutung                   | N/A   | Ja   |
| Subkonjunktivale Blutungen      | Keine Blutung                   | Ja  | N/A  |

N/A: nicht definiert.

Vor allem in klinischen Studien kommen daher speziell für die ITP entwickelte Skalen zum Einsatz, die für den klinischen Alltag zu zeitaufwendig sind [1]. Zu nennen ist hier der *ITP bleeding score* (IBLS), mit dessen Hilfe Blutungen differenziert nach Körperregion und Organsystem erfasst werden können (vgl. Tabelle 3-1) [30]. Für die Ermittlung des IBLS wird in 9 anatomischen Regionen die Schwere von Blutungen mit einer Skala von 0 bis 2 bestimmt.

Die Blutungsschwere wird dabei anhand von definierten Kriterien (wie etwa der Zahl und Größe von Hämatomen) ermittelt. Für einen Teil der anatomischen Regionen beruht die Bewertung auf der Anamnese der letzten Wochen vor der Untersuchung, während bei anderen Regionen eine körperliche Untersuchung hinzukommt [30].

Ein Nachweis einer Verbesserung von Blutungs-Scores in klinischen Studien ist ausgesprochen schwierig. Aufgrund der immer noch subjektiven Natur all dieser Skalen und der Tatsache, dass man in klinischen Studien oft nur eine relativ geringe Zahl von Blutungsereignissen erfassen kann, finden sich meist keine statistisch signifikanten Unterschiede bei den Skalen, trotz Steigerung der Thrombozytenzahl. Es wurde geschätzt, dass in eine klinische Studie, um eine Reduktion des Risikos von schweren Blutungen von 3 % auf 1 % bei Kindern mit ITP zu zeigen, 1730 Patienten eingeschlossen werden müssten – ein für eine so seltene Erkrankung wie die ITP kaum umsetzbares Ziel [6].

### Pathogenese der ITP

Im Zentrum der ITP steht die Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten und der dadurch induzierte Abbau von Thrombozyten durch Makrophagen in der Milz und der Leber [31]. Die Autoantikörper in der ITP richten sich vor allem gegen Glykoproteine (GP) auf der Zelloberfläche, vor allem den Glykoproteinen GP $\alpha$ IIb $\beta$ 3 oder GPIb-IX-V [31]. Diese Antigene finden sich auch auf der Oberfläche der Megakaryozyten, die Thrombozyten produzieren, so dass auch diese durch die Autoimmunreaktion beeinträchtigt werden. Dadurch ist der Thrombozytenmangel nicht nur eine Folge des pathologisch erhöhten Abbaus, sondern auch einer verminderten Neuproduktion (Abbildung 3-1) [31, 32].

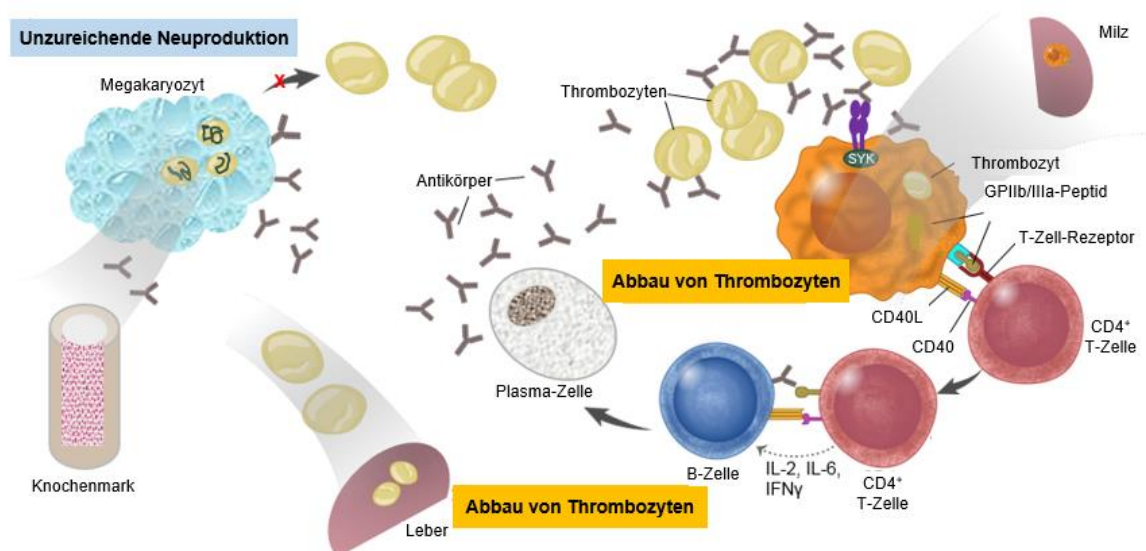


Abbildung 3-1: Schematische Darstellung der Pathogenese der Immuntrombozytopenie

Die Ursache für die Bildung der Autoantikörper ist unbekannt. Im Falle der sekundären ITP, die vor allem im Kindesalter häufig ist, resultiert die Bildung der Autoantikörper wahrscheinlich aus einer Kreuzreaktivität mit Antigenen von Krankheitserregern, und der Titer



der Autoantikörper fällt in der Regel nach Beseitigung der Krankheitserreger wieder ab [33]. Anders sieht es bei der im Erwachsenenalter häufigeren primären ITP aus: der Bildung von Autoantikörpern und der Zerstörung von Plättchen scheint hier eine umfassendere Dysregulation des Immunsystems zugrunde zu liegen. Sowohl was die T-Zell-vermittelte Immunität als auch die B-Zell-Funktion anbelangt, können bei Patienten mit ITP Defekte nachgewiesen werden [31, 33].

So ist das Verhältnis von Typ-1-T-Helferzellen (Th1-Zellen) zu Typ-2-T-Helferzellen (Th2-Zellen) verändert. Die Zahl der Th1-Zellen ist erhöht und es wird mehr Interleukin 17 (IL-17) produziert, wodurch die Zahl der regulatorischen T-Zellen vermindert und die zelluläre Immunantwort verstärkt wird. Th2-Zellen, die zur Aktivierung der humoralen Immunabwehr beitragen, sind dagegen bei Patienten in geringerer Zahl vorhanden, was zu einer verringerten Ausschüttung inhibitorischer Zytokine wie IL-10 und *Transforming growth factor  $\beta$*  (TGF- $\beta$ ) führt. Zudem findet man eine Erhöhung der Zahl von Th17-Zellen, die IL-17 und IL-22 sezernieren und pro-inflammatorisch wirken [4]. In der Summe findet man eine Erhöhung pro-inflammatorischer Th17-Zellen gegenüber anti-inflammatorischen regulatorischen T-Zellen. Tatsächlich korreliert das Verhältnis von regulatorischen T-Zellen zu Th17-Zellen mit der Schwere der ITP [4]. Auch andere T-Zell-Typen spielen eine Rolle: zytotoxische CD8<sup>+</sup> T-Zellen tragen zusätzlich zur Autoimmunität gegen Plättchen bei. Bei Patienten lassen sich autoreaktive zytotoxische T-Zellen nachweisen, die Thrombozyten angreifen und lysieren [34, 35].

Die Sezernierung der Autoantikörper geschieht durch autoreaktive B-Zellen. Es konnte nachgewiesen werden, dass die Produktion von Autoantikörpern auf einige wenige B-Zell-Klone zurückgeht, die nach Aktivierung expandiert haben [32]. Zusätzlich ist in der ITP jedoch die Funktion der gesamten B-Zell-Achse verändert. Beispielsweise kann man eine Verringerung der Zahl regulatorischer B-Zellen feststellen [36]. Regulatorische B-Zellen produzieren IL-10 und beeinflussen dadurch die Zahl von regulatorischen T-Zellen. Weiterhin wirken sie auf die Zytokinproduktion von im Blut zirkulierenden Monozyten [33]. Ein weiterer Hinweis auf eine veränderte Funktion der B-Zellen ist die Erhöhung des *B cell activating factor* (TNFSF13B, auch BAFF) im Plasma von Patienten. Die genaue Rolle von BAFF in der ITP ist unklar, aber das Protein spielt eine wichtige Rolle in der Entwicklung von B-Zellen [33].

### Therapie der ITP

Bei Patienten mit ITP richtet sich die Therapieentscheidung, unter Berücksichtigung patientenindividueller Faktoren, vor allem nach der Blutungsneigung. Bei geringer Blutungsneigung kann anstatt einer Therapie die Strategie des beobachtenden Abwartens verfolgt werden. Obwohl kein Thrombozytenschwellenwert für die Therapieindikation identifiziert werden kann, geht man in der Regel von einer Behandlungsindikation bei einer Thrombozytenzahl von weniger als  $20 - 30 \times 10^9/l$  aus [1], über einem Wert von  $50 \times 10^9/l$  ist eine Therapie nur selten notwendig [5]. Entscheidend ist stets das individuelle Blutungsrisiko.

Die Patienten werden zunächst mit Glukokortikoiden behandelt. Hier kann entweder Prednison oder Dexamethason verwendet werden; es lassen sich nur geringe Unterschiede zwischen

beiden Präparaten feststellen. Die Therapie wird vor allem durch das Auftreten von Nebenwirkungen, insbesondere dem Cushing-Syndrom limitiert. Außerdem ist das Ansprechen selten von Dauer, nach Absetzen der Glukokortikoide sinken die Thrombozytenzahlen bei den meisten Patienten wieder ab [1].

Treten akute Blutungen auf, werden zusätzlich Immunglobuline (IVIg) verabreicht [1]. Ihr Wirkmechanismus ist nicht vollständig bekannt, scheint aber in einer generellen Immunmodulation zu bestehen [5]. Dazu gehört auch die Hemmung der Phagozytose von Thrombozyten. Allerdings werden diese Effekte zwar schnell, aber nur kurzfristig erreicht, weswegen Immunglobuline nur zur Notfalltherapie bei notwendig gewordener rascher Anhebung der Thrombozytenzahl angewandt werden. Ist dies nicht ausreichend, können weiterhin Thrombozytenkonzentrate zum Einsatz kommen [1].

Mit der Einführung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRAs) Eltrombopag und Romiplostim steht eine weitere therapeutische Option nach den Glukokortikoiden zur Verfügung. TRAs stimulieren die Thrombozytenbildung im Knochenmark und führen zu einem Anstieg des Thrombozytenspiegels. Die Ansprechraten sind zunächst hoch und liegen bei 90 %, die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken jedoch stark und liegen in unterschiedlichen Studien zwischen 30 % und 90 %, wobei unterschiedliche Definitionen des Ansprechens und Patientenpopulationen zugrunde gelegt werden [1, 37]. Im Allgemeinen werden TRAs über eine lange Zeit gegeben, in einer Beobachtungsstudie wurden die Patienten beispielsweise im Median 2,4 Jahre behandelt, die maximale Behandlungsdauer betrug 8,3 Jahre [38]. Neben der Gefahr einer überschießenden Thrombozytenzahl besteht bei Einsatz der TRAs unter anderem die Gefahr einer Knochenmarkfibrose, die bei etwa 2 – 11 % der Patienten auftritt [1, 39, 40].

Vor Einführung der TRAs umfassten die gängigen Empfehlungen die Durchführung einer Splenektomie, also die Entfernung des Hauptortes des Thrombozytenabbaus. Tatsächlich wird durch die Splenektomie die höchste Rate an Langzeitremissionen erzielt [37]. Allerdings liegt für die Splenektomie keine höherwertige Evidenz vor [41].

Die Invasivität der Splenektomie schreckt viele Patienten ab [42]. Zudem ist der Eingriff mit einer großen Zahl von Risiken verbunden, zu denen neben perioperativen Komplikationen vor allem die erhöhte Infektionsneigung mit der Gefahr einer lebensbedrohlichen Sepsis gehören. Dadurch, dass mittlerweile andere Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, geht die Zahl der durchgeführten Splenektomien zurück [1, 5]. Eine Studie findet in der zweiten Linie ab 2010 nur noch eine Rate von 3 % für Splenektomien [43].

Eine weitere, in Deutschland *off-label* angewandte Therapieoption stellt Rituximab dar. Der monoklonale Antikörper ist gegen das CD20-Molekül auf B-Zellen gerichtet und führt so zur Reduktion der B-Zell-Aktivität und damit zur Verminderung der Antikörpersynthese. Allerdings scheint das Ansprechen, dass initial etwa 60 % beträgt, nur bei einer kleineren Zahl von Patienten von Dauer zu sein [1, 5].

Nach Erschöpfen der genannten therapeutischen Optionen gibt es noch eine Zahl weiterer Arzneimittel, bei denen es sich in der Regel um Immunsuppressiva handelt. Nur Azathioprin besitzt eine Altzulassung für die ITP, bei den anderen Substanzen handelt es sich um *off-label* eingesetzte Therapien. Der Einsatz dieser Therapien beruht auf Fallserien und nicht auf Evidenz hoher Qualität, belastbare Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sind nicht vorhanden [1, 5].

### **Zielpopulation von Fostamatinib**

Die Zulassung von Fostamatinib erstreckt sich auf die Behandlung der

*“... chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.“ [44]*

Die Zielpopulation umfasst damit 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 [2]; 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.

#### **3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung**

*Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Die heute verfügbaren Therapieoptionen für Patienten mit chronischer ITP decken den therapeutischen Bedarf nicht ab, zum Teil sind sie sogar für einen Teil der Krankheitslast dieser Patienten verantwortlich. Die Tatsache, dass die aktuell verfügbaren immunsuppressiven Therapien signifikant zur Mortalität der Erkrankung beitragen [45], unterstreicht, wie wichtig therapeutische Alternativen für diese Patienten sind.

Die standardmäßig eingesetzte Kortikosteroidtherapie führt nur bei 25 % der Patienten zu einem dauerhaften Ansprechen [45] und nur in 5 – 6 % der Fälle zu Langzeitremissionen. Den Krankheitsverlauf können Glukokortikoide nicht beeinflussen [1], sie führen aber zum Auftreten von zum Teil schweren Nebenwirkungen. Hierzu zählen neben dem Cushing-Syndrom [1] das Auftreten von Diabetes, Gastritis, Infektionen und Psychosen [25]. Aufgrund dieser Nebenwirkungen ist auch eine Dauertherapie mit Glukokortikoiden nicht möglich.

Obwohl sie eine starke Verbesserung der therapeutischen Situation darstellen, können die TRAs Eltrombopag und Romiplostim den therapeutischen Bedarf ebenfalls nicht vollständig abdecken. Initial zeigt sich zwar bei den meisten Patienten ein Ansprechen, Remissionen werden jedoch nur bei 13 – 30 % der Patienten erzielt [1]. In der Regel ist also eine langfristige

Therapie mit TRAs notwendig, was für viele Patienten ein Problem darstellt, da TRAs vergleichsweise kompliziert in der Anwendung sind. So muss Romiplostim einmal wöchentlich durch einen Arzt oder unter Anleitung eines Arztes subkutan injiziert werden. Die Dosis muss dabei individuell berechnet werden, wobei es zu Dosierungsfehlern kommen kann [40].

Eltrombopag wiederum ist zwar in Tablettenform verfügbar, die Einnahme ist jedoch mit Einschränkungen der Mahlzeiten verbunden: Da kalziumhaltige Nahrungsmittel die Resorption vermindern, muss man nach der Aufnahme von Kalzium vier Stunden mit der Einnahme von Eltrombopag warten [39]. Einschränkungen wie diese können die Anwendung insbesondere bei Patienten, bei denen ohnehin Adhärenzprobleme wahrscheinlich sind, einschränken oder unmöglich machen [46].

Aufgrund ihrer Wirkweise ist die Einnahme von TRAs zudem mit Risiken verbunden. Beschrieben werden vermehrte Retikulinfasern im Knochenmark mit der Gefahr von Knochenmarkfibrosen, Thrombozythämien und ein erhöhtes Risiko für thrombotische Ereignisse [39, 40]. Diese Risiken sind auch ein Grund dafür, dass TRAs nicht für alle Patienten geeignet sind. So sollten TRAs bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nicht oder nur nach sorgfältiger Risikoabwägung angewendet werden, da hier das Risiko für Pfortaderthrombosen erhöht ist [39, 40]. Generell ist für Patienten mit Lebererkrankungen die Gefahr thrombotischer Ereignisse unter der Therapie mit TRAs erhöht [46], was den Einsatz bei Risikopatienten ausschließen kann.

Sind TRAs nicht geeignet oder sprechen die Patienten nicht an, existiert die Möglichkeit der Splenektomie. Doch auch die Splenektomie ist trotz der hohen Rate an Langzeitremissionen für viele Patienten keine Option. Zum einen ist in Anbetracht ihrer Invasivität die Rate des Nichtansprechens mit 30 – 40 % relativ hoch [47]. Diese Patienten müssen dann trotz erfolgter Entfernung der Milz mit medikamentösen Therapien behandelt werden. Dazu kommen kurz- und langfristige Risiken, die eine Gefahr insbesondere für ältere Patienten mit Komorbiditäten darstellen [47]. Peri- und postoperative Komplikationen stellen ein Problem dar und treten bei immerhin etwa 12 % der Patienten auf [37]. Zudem zeigt sich sowohl postoperativ als auch langfristig ein erhöhtes Infektionsrisiko – eine Studie findet ein Jahr nach dem Eingriff ein um das 2,5fache erhöhtes Risiko für Infektionen [48], die in seltenen Fällen in eine potentiell tödliche Sepsis münden können [49]. Aufgrund ihrer Invasivität, Irreversibilität und den damit verbundenen lebenslangen Risiken kommt daher auch die Splenektomie für einen großen Teil der Patienten nicht in Frage. Vielmehr besteht vielfach der Wunsch der Patienten nach zusätzlichen therapeutischen Optionen, durch die eine Splenektomie aufgeschoben werden kann [1].

Damit bleiben für viele Patienten nur die – bis auf Azathioprin – *off-label* eingesetzten Optionen der dritten Therapielinie [1]. Höherwertige Evidenz (z.B. RCTs) für die Wirksamkeit und Sicherheit in der ITP liegt für keine der eingesetzten Optionen vor [1]. Da es sich bei diesen Substanzen um klassische Immunsuppressiva handelt, die oftmals zytotoxisch wirken, kommt es zu entsprechenden Nebenwirkungen, die mitunter schwer sein können. So zeigt das für die ITP eine Altzulassung aufweisende Azathioprin häufig Nebenwirkungen wie Leukopenien, Übelkeit, Erbrechen und Knochenmarksdepression [50].

Es besteht also nicht nur zusätzlicher therapeutischer Bedarf für Patienten, die auf die Standardtherapien nicht ansprechen, sondern auch für jene, für die diese Therapien nicht in Frage kommen. Dabei sind aufgrund der oftmals notwendigen langfristigen Einnahme die Einfachheit der Anwendung und ein günstiges Nebenwirkungsprofil wichtige Voraussetzungen, um die durch die Therapie verursachten Belastungen des Patienten zu minimieren. Zudem weisen viele Therapieoptionen in der ITP eine unspezifisch immunsuppressive Wirkung mit den damit verbundenen Risiken auf. Es besteht somit ein dringender Bedarf an innovativen Wirkmechanismen, die den Krankheitsprozess spezifisch adressieren.

### **Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Fostamatinib**

Fostamatinib ist ein Inhibitor der *Spleen tyrosine kinase* (Syk) und verhindert so die Phagozytose von durch Autoantikörper opsonierten Thrombozyten [51]. Dieser Wirkmechanismus ist im Indikationsgebiet ITP bislang einzigartig und der einzige, der den pathologischen Prozess des Abbaus von Thrombozyten direkt adressiert. Es sind bei der Anwendung von Fostamatinib deshalb keine unphysiologische Erhöhung der Thrombozytenzahl zu erwarten, und das bislang charakterisierte Sicherheitsprofil zeigt eine allgemein gute Verträglichkeit [51]. Zudem gibt es keine Hinweise darauf, dass Fostamatinib, im Gegensatz zu den TRAs, das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht.

Fostamatinib wird als Tablette zur oralen Einnahme verabreicht, und kann unabhängig von den Mahlzeiten und ohne diätische Einschränkungen eingenommen werden. Für die Patienten ist die Belastung der Therapie dadurch geringer und Fostamatinib auch für eine langfristige Therapie geeignet. Damit stellt Fostamatinib eine zusätzliche therapeutische Option für Patienten mit chronischer ITP dar, die einen weitreichenden Beitrag zur Deckung des therapeutischen Bedarfs leistet.

### **3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland**

*Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.*

### **Zusammenfassung der Ergebnisse**

Die chronische ITP ist eine seltene Erkrankung; aktuelle Daten zur Inzidenz und Prävalenz in Deutschland sind nicht verfügbar. Zur Schätzung dieser Werte muss man daher auf internationale Quellen zurückgreifen, deren Angaben sich meist auf Nordamerika oder

andere europäische Länder beziehen. Die in diesem Abschnitt dargestellte Auswertung solcher Quellen ergibt folgende Angaben zur Inzidenz- und Prävalenzrate [52-55]:

Tabelle 3-2: Übersicht über die Schätzwerte der Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP

| Parameter          | Wert                          | Quellen                             |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------------|
| Inzidenzrate       | 0,9 – 2,8/100.000 PJ          | Basierend auf [55, 56] und [13, 57] |
| Prävalenz          | 10,4 - 23,6/100.000 Einwohner | [52, 56]                            |
| PJ: Personenjahre. |                               |                                     |

Die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in den einzelnen Untersuchungen weisen ein hohes Maß an Variabilität auf, die unter anderem in einer unterschiedlichen Methodik begründet liegt. Das betrifft insbesondere die Identifikation von Patienten mit ITP: Viele ältere Untersuchungen orientieren sich dafür an der Codierung im System des ICD-9-CM (der in den USA gebräuchlichen Version des ICD-9), wo es ursprünglich keinen speziellen Code für die ITP gab, sondern auf einen übergeordneten Code für *primäre Thrombozytopenie* (287.3) zurückgegriffen werden musste. Obwohl die Autoren dieser Arbeiten stets angeben, die Mehrheit der Diagnosen innerhalb dieses Codes betreffen die ITP, werden auch andere Diagnosen von diesem Code erfasst [58]. Erst im Oktober 2005 wurde das ICD-9-CM um einen speziellen Code für die ITP (287.31) erweitert, so dass die Angaben in den von den Studien analysierten Datenbanken spezifischer werden. Jüngere Studien können sich auf das ICD-10 stützen, wo die ITP mit dem Code D69.3 erfasst wird. Eine Ausnahme stellen Studien im Vereinigten Königreich dar, wo auf das dort bis vor Kurzem verbreitete *Read-System* zur Codierung von Diagnosen zurückgegriffen wird. Es kann davon ausgegangen werden, dass diese unterschiedliche Codierung eine weitere Quelle von Unsicherheiten darstellt.

Ergeben sich schon bei der Identifikation von Patienten mit ITP Schwierigkeiten, so werden diese noch durch die uneinheitliche Grenzziehung zwischen der akuten und der chronischen Form der Erkrankung verstärkt. Die Definition einer chronischen ITP wurde im Jahr 2007 durch eine internationale Arbeitsgruppe überarbeitet und das Ergebnis im Jahr 2009 publiziert [2]: Sprach man vorher ab einer Krankheitsdauer von 6 Monaten von einer chronischen ITP, so sind nunmehr mindestens 12 Monate Voraussetzung. Studien, die Zeiträume bis 2009 einschließen und eine ITP ab 6 Monaten Krankheitsdauer als chronisch klassifizieren, überschätzen die Häufigkeit der chronischen ITP damit [52, 58].

Nicht vernachlässigt werden sollten auch die Schwierigkeiten bei der Diagnose einer ITP. Die Diagnose erfolgt nicht mit Hilfe von beweisenden Biomarkern, sondern muss als Ausschlussdiagnose erfolgen [1]. Fehldiagnosen sind nicht ausgeschlossen, insbesondere kann eine sekundäre ITP, deren Ursache beispielsweise Arzneimittel oder Infektionen sein können, fälschlicherweise als primär klassifiziert werden, und viele Fälle der ITP sind die Folge von noch unerkannten malignen Erkrankungen [11]. Epidemiologische Studien versuchen in vielen Fällen, durch Hinzunahme von sekundären Kriterien die Diagnose zu untermauern. Ein Beispiel stellt die Anforderung einer Knochenmarksbiopsie dar [55]. Die Schwierigkeit, eine ITP sicher

zu diagnostizieren und die unterschiedlichen Herangehensweisen der epidemiologischen Studien an dieses Problem stellen eine weitere Quelle der Unsicherheit dar.

### Angaben zur Inzidenz und Prävalenz in der Literatur

Um Quellen zur Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP zu identifizieren, wurde eine orientierende Literaturrecherche durchgeführt. Die Suche in öffentlich zugänglichen Quellen (Beschlüsse des G-BA, Veröffentlichungen der Krankenkassen und MorbiRSA-Daten, Daten des RKI und Krankheitsregister), aus denen sich spezifische Daten für Deutschland hätten ablesen lassen, ergab dabei kein Ergebnis. Die Suche wurde daher auf internationale Quellen ausgeweitet und eine Recherche in der Datenbank MEDLINE durchgeführt. Dabei wurde folgende Abfrage angewandt (Datum der Suche: März 2020):

Tabelle 3-3: Suchbegriffe zur orientierenden Literaturrecherche

|  |  |
|--|--|
| Suche nach Publikationen zur Prävalenz | (((( <i>"immune thrombocytopenia"</i> [Title/Abstract] OR <i>"idiopathic thrombocytopenic purpura"</i> [Title/Abstract])) AND <i>adult*</i> [Title/Abstract]) AND ( <i>epidemiology</i> [Title/Abstract] OR <i>prevalence</i> [Title/Abstract])) |
| Suche nach Publikationen zur Inzidenz  | wie oben, Ersetzung von „ <i>prevalence</i> “ durch „ <i>incidence</i> “   |

Über diese Suche konnten einschlägige Publikationen mit Angaben zur Inzidenz und Prävalenz identifiziert werden, die in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

### Angaben zur Inzidenz der chronischen ITP

Eine Übersicht der Publikationen zur Inzidenz der ITP wird in Tabelle 3-4 dargestellt. Alle Untersuchungen stammen aus Europa. Es gibt keine Hinweise darauf, dass sich die Inzidenz zwischen den Ländern systematisch unterscheidet, und es existiert kein medizinisch plausibler Grund, weshalb es solche Unterschiede geben sollte. Es kann daher von einer Übertragbarkeit auf Deutschland ausgegangen werden.

Nur eine Publikation bezieht sich auf die chronische ITP [56], alle anderen fassen die chronische und die akute ITP zusammen. Bezogen auf die chronische ITP stellen letztere damit eine Überschätzung dar. Die Variabilität der einzelnen Schätzungen wird außerdem durch methodische Unterschiede verursacht, die in der Definition der betrachteten Population und der Erkrankung begründet sind. So wird in manchen Studien nicht zwischen der primären und der sekundären Form der ITP unterschieden [59]. Es werden zudem unterschiedliche Grenzwerte für die Thrombozytenzahlen zugrunde gelegt, und die hier interessierende Population erwachsener Patienten unterschiedlich abgegrenzt. Die Besonderheiten der einzelnen Untersuchungen werden im Folgenden näher beschrieben.

Tabelle 3-4: Übersicht über Publikationen zur Inzidenz der ITP bei erwachsenen Patienten

| Quelle   | Art der Angabe | Region                       | Zeitraum    | Inzidenzrate/100.000 PJ <sup>1</sup> [95%-KI]                                       | Anmerkung   |
|--|----------------|------------------------------|-------------|---|---|
| Frederiksen et al., 1999 [59]  | Inzidenzrate   | Dänemark                     | 1973 – 1995 | 2,68 [2,33; 3,03]   | Patienten > 15 Jahre, primäre + sekundäre ITP         |
| Neylon et al., 2003 [55]   | Inzidenzrate   | Vereinigtes Königreich       | 1993 – 1999 | 1,6 <sup>1</sup>  | Patienten ≥ 16 Jahre, nur primäre ITP                 |
| Schoonen et al., 2009 [60]   | Inzidenzrate   | Vereinigtes Königreich       | 1990 – 2005 | 3,8 [3,6; 4,1]  | Patienten ≥ 18 Jahre, primäre und sekundäre ITP       |
| Moulis et al., 2014 [54]   | Inzidenzrate   | Frankreich                   | 2009 – 2011 | 2,94 [2,84;3,05], angegebener Anteil sekundäre ITP: 18 %                            | Patienten ≥ 18 Jahre, primäre + sekundäre ITP         |
| Christiansen et al., 2019 [56]   | Inzidenzrate   | Dänemark, Schweden, Norwegen | 2009 – 2016 | 1,8 [1,7; 1,9] (Schweden)<br>2,1 [1,9; 2,2] (Norwegen)<br>2,8 [2,6; 3,0] (Dänemark) | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP (nur primär) |
| 1) Keine Angabe zur statistischen Unsicherheit des Wertes<br>PJ: Personenjahre; KI: Konfidenzintervall; ITP: Immuntrombozytopenie. |                |                              |             |   |   |

Die älteste Untersuchung stammt von Frederiksen et al. und wurde in der Region Funen in Dänemark durchgeführt. Sie basiert auf Krankenhausdaten und Daten zur ambulanten Behandlung, die zwischen 1973 und 1995 erfasst wurden, wobei die Daten zur ambulanten Behandlung diesen Zeitraum nicht vollständig abdecken. Die Definition der ITP wird in der Studie weit gefasst und beinhaltet die sekundäre ITP und nicht näher spezifizierte Thrombozytopenien. Ein Patient wurde dann eingeschlossen, wenn die Thrombozytenzahl unter  $100 \times 10^9/l$  lag, was dem üblichen Schwellenwert für die Diagnose entspricht [1, 2]. Die gefundenen Zahlen wurden am Ende auf die Gesamtbevölkerung Dänemarks hochgerechnet und ergeben eine Inzidenzrate von 2,68/100.000 Personenjahre (PJ) (95%-KI: [2,33; 3,03]) [59].

Die Studie von Neylon et al. wurde im Vereinigten Königreich durchgeführt und bezieht sich auf den Zeitraum von 1993 – 1999. Patienten mit sekundärer ITP wurden in dieser Studie ausgeschlossen, zudem war eine Bestätigung durch eine Knochenmarksbiopsie erforderlich. Insbesondere wurden Patienten mit einer Thrombozytenzahl von  $\geq 50 \times 10^9/l$  ausgeschlossen. Daher stellt diese Studie eher eine Unterschätzung dar, vor allem wenn man den etablierten



Schwellenwert einer Thrombozytenzahl von  $100 \times 10^9/l$  zur Diagnose berücksichtigt. Die Studie ergibt eine eher niedrige Schätzung einer Inzidenzrate von 1,6/100.000 PJ [55].

Eine weitere Untersuchung im Vereinigten Königreich stellt die Studie von Schoonen et al. dar. Sie beruht auf einer Auswertung der *General practice research database* (GPRD) in den Jahren 1990 – 2005. Patienten mit ITP wurden anhand entsprechender *Read-Codes* bzw. den neueren Codes des *Oxford medical information system* (OXMIS) identifiziert. Eine erstmalige Nennung im Studienzeitraum wurde als inzidenter Fall gewertet. Dabei wurde nicht zwischen einer primären und einer sekundären Form unterschieden. Für erwachsene Patienten mit einem Alter von  $> 18$  Jahren ermittelt die Studie eine Inzidenz von 3,8/100.000 PJ (95%-KI: [3,6; 4,1]) [60].

Eine aktuellere Studie stammt von Moulis et al. und wurde in Frankreich im Zeitraum von 2009 – 2011 durchgeführt. Sie basiert auf der Auswertung einer Datenbank mit Versicherungsdaten des französischen Gesundheitssystems. Eine ITP wurde dabei durch Vorliegen des ICD-10-Codes D69.3 definiert, der sowohl die primäre als auch die sekundäre ITP umfasst. Zusätzlich wurden aber für die sekundäre ITP typische Grunderkrankungen miterfasst, so dass Fälle mit sekundärer ITP identifiziert werden konnten. Einen Schwellenwert für die Thrombozytenzahl gab es nicht. Als erwachsene Patienten wurden jene mit einem Alter von  $\geq 18$  Jahren definiert. Die Inzidenz für diese Patientengruppe für die ITP betrug 2,94/100.000 PJ (95%-KI: [2,84; 3,05]). Den Anteil an Patienten mit sekundärer ITP geben die Autoren mit 18 % an, somit ergibt sich eine Inzidenz für die primäre ITP von 2,44/100.000 PJ [54].

Die neueste Studie und auch die einzige, die spezifisch die Inzidenz der chronischen ITP misst, ist die von Christiansen et al. aus dem Jahre 2019, als Datengrundlage dienten Daten aus den Jahren 2009 – 2016. Die Daten stammen aus einer Kohortenstudie in den Ländern Schweden, Dänemark und Norwegen, dem *Nordic Country Patient Registry for Romiplostim* (NCPRR). Von dieser Kohorte sind umfassende Daten zur Behandlung von Patienten mit ITP an Kliniken enthalten, die in diesen Ländern gesetzlich erhoben werden. Da Patienten durch die jeweiligen nationalen Gesundheitsregister sehr gut nachverfolgbar sind, entsteht somit ein sehr umfassendes Bild der ITP-Erkrankung in den nordischen Ländern. Die Diagnose der ITP wurde durch die medizinische Dokumentation und die aufgeführten Thrombozytenwerte überprüft ( $< 100 \times 10^9/l$ ). Die Diagnose einer chronischen ITP wurde ursprünglich durch den in alten Definitionen herangezogenen Abstand von sechs Monaten zwischen zwei ITP-Diagnosen definiert, in jetzt vorgelegten Publikation aber an das neue Kriterium von einer Krankheitsdauer von mindestens 12 Monaten angepasst. Ursachen für eine sekundäre ITP wurden ausgeschlossen. Für die drei untersuchten Länder ermitteln die Autoren eine Inzidenz von 1,8/100.000 PJ (95 %-KI: [1,7; 1,9]) als niedrigsten Wert in Schweden 2,8/100.000 PJ (95 %-KI: [2,6; 3,0]) in Dänemark als höchsten Wert.

Will man aus den referierten Publikationen eine Spanne für die Inzidenz der chronischen ITP gewinnen, so muss berücksichtigt werden, dass keine der Publikationen außer Christiansen et al. einen Unterschied zwischen der akuten und der chronischen ITP machen. Die Inzidenz der chronischen ITP wird daher in diesen Publikationen stets überschätzt. In Publikationen wird der Anteil an chronischer ITP bei Erwachsenen mit 50 – 67 % angegeben [13, 57]. Bildet man

den Mittelwert aus diesen Schätzern, so lässt sich eine Inzidenz für die chronische ITP durch Multiplikation mit 0,585 auch bei Publikationen, die keine spezifischen Daten zur chronischen ITP erhoben haben, ermitteln.

Aufgrund der zu weit gefassten Kriterien für das Vorliegen einer ITP wird die Studie von Frederiksen et al. hier nicht zur Angabe der Inzidenz herangezogen. Als untere Grenze für die Angabe der Inzidenz der chronischen ITP kann die auf einer recht engen Definition der ITP beruhende Schätzung von Neylon et al. dienen [55]. Nach Multiplikation mit dem relativen Anteil der chronischen ITP erhält man hierdurch einen Wert für die Inzidenz von 0,9/100.000 PJ. Als obere Grenze käme noch die Arbeit von Schoonen et al. in Frage, die, nach Multiplikation mit dem relativen Anteil von Patienten mit chronischer ITP, einen Wert für die Inzidenz von 2,2/100.000 PJ liefert. Da jedoch die Arbeit von Christiansen et al. Patienten mit chronischer ITP direkt und durch stringente Kriterien erfasst sowie auf einer umfassenden Datenbasis von hoher Qualität beruht, liegt es nahe, als obere Grenze für die Inzidenz der ITP den maximalen Wert aus dieser Publikation, 2,8/100.000 PJ, heranzuziehen [56]. Man erhält daher eine Spanne für die Inzidenz der chronischen ITP von 0,9 – 2,8/100.000 PJ.

Die meisten Untersuchungen finden Unterschiede der Inzidenz zwischen Männern und Frauen [7, 54, 56, 60]. Die Untersuchung von Neylon et al., die hier zur Schätzung der unteren Grenze der Inzidenz herangezogen wird, stellt hiervon allerdings eine Ausnahme dar [55]. Die Arbeit von Christiansen et al., die zur Ableitung der oberen Grenze dient, findet einen solchen Unterschied zwar, macht aber keine quantitativen Angaben dazu. Einen Eindruck von der Größenordnung bekommt man bei Betrachtung der Untersuchung von Schoonen et al., die für Frauen – unter Berücksichtigung des relativen Anteils von Patienten mit chronischer ITP - eine Inzidenz von 2,7/100.000 ermittelt, für Männer dagegen 1,8/100.000 [60]. Beide Werte liegen innerhalb der hier dargestellten Spanne für die Gesamtpopulation, so dass aufgrund der großen Unsicherheit von einer begrenzten Aussagekraft dieser Werte ausgegangen wird.

Die Inzidenz der chronischen ITP steigt mit dem Alter, dies ist ein Befund, der sich konsistent in allen beschriebenen Studien findet [54-56, 60]. Leider machen auch hier weder die Arbeit von Neylon et al. noch die von Christiansen et al., obwohl sie beide diesen Befund bestätigen, quantitative Angaben. Basierend auf der Publikation von Schoonen et al. erhält man nach Herausrechnen der akuten Fälle durch Multiplikation mit 0,585 eine Inzidenz von 4,3/100.000 PJ für Patienten zwischen 65 – 100 Jahren im Vergleich zu 2,2/100.000 PJ für die Gesamtpopulation [60]. Aufgrund der Unsicherheit der Schätzung wird allerdings auch hier von einer beschränkten Aussagekraft ausgegangen.

Zusammenfassend wird die Inzidenz der chronischen ITP für die Gesamtpopulation mit einer Spanne von 0,9 – 2,8/100.000 PJ bestimmt. Die Angabe dieser Spanne trägt der großen Unsicherheit der Schätzung Rechnung.

### ***Angaben zur Prävalenz der chronischen ITP***

Tabelle 3-5 zeigt eine Übersicht über Publikationen mit Schätzungen zur Prävalenz der ITP oder der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten. Eine der häufig zitierten Angaben zur Prävalenz der ITP (akut und chronisch) stammt dabei aus der Arbeit von Segal et al. Die

Autoren untersuchen die Prävalenz der ITP im US-Bundesstaat Maryland im Jahre 2002, indem sie Daten der *Medical care database* der *Maryland health care commission* heranziehen und dort Patienten mit dem ICD-9-DM-Code 278.3 (*primäre Thrombozytopenie*) erfassen. Der Code 278.3 umfasst neben der ITP auch andere Diagnosen, die die Autoren mit Hilfe einiger Kriterien auszuschließen versuchen. Beispielsweise filtern sie HIV-Patienten heraus und untersuchen nur Patienten, die im Abstand von mindestens 30 Tagen mit demselben ICD-Code vorstellig werden, um eine arzneimittelinduzierte ITP (die dann falsch codiert hätte sein müssen) auszuschließen. Basierend auf diesen Annahmen erhalten die Autoren eine Schätzung für die Prävalenz der ITP von 9,5/100.000 Einwohner. Eine weitere Analyse dieser Studie macht einen Abstand zwischen zwei Vorstellungen von mindestens 6 Monaten zur Voraussetzung und erfüllt damit das damals geltende Kriterium für die chronische ITP. Die Autoren erhalten hierfür eine Schätzung von 4,5/100.000 Einwohnern, geben aber selber an, dass dies wahrscheinlich eine massive Unterschätzung darstellt, da sie nur ein Kalenderjahr betrachten und damit Patienten in der zweiten Jahreshälfte definitionsgemäß dieses Kriterium nicht erfüllen können [58].

Zu den methodischen Unsicherheiten dieser Arbeit kommt, dass nur ein US-Bundesstaat in einem Kalenderjahr betrachtet wird, wodurch die Datenbasis als eher schwach anzusehen ist. Diese Publikation wird daher im Folgenden nicht zur Schätzung der Prävalenz der Erkrankung herangezogen.

Tabelle 3-5: Übersicht über Publikationen zur Schätzung der Prävalenz der ITP bzw. der chronischen ITP bei Erwachsenen

| Quelle   | Art der Angabe     | Region                 | Zeitraum    | Prävalenz pro 100.000 Einwohner [95%-KI] | Anmerkung                   |
|--|--------------------|------------------------|-------------|--|-----------------------------|
| Segal et al., 2006 [58]  | Jahresprävalenz    | Maryland, USA          | 2002        | 4,5 <sup>1</sup>                         | chronische ITP (> 6 Monate) |
| Feudjo-Tepie et al., 2008 [52]   | Jahresprävalenz    | USA                    | 2000 – 2006 | 23,6 [23,4; 23,8]                        | chronische ITP              |
| Saleh et al., 2009 [61]  | Jahresprävalenz    | USA                    | 2000 – 2004 | 80 <sup>1</sup>                          | chronische ITP              |
| Bennett et al., 2011 [53]  | 18-Jahresprävalenz | Vereinigtes Königreich | 1992 – 2009 | 50,3 [48,5; 52,1]                        | akute + chronische ITP      |
| Terrell et al., 2012 [62]  | Jahresprävalenz    | Oklahoma, USA          | 2003 – 2004 | 12,1 [11,1; 13,0]                        | akute + chronische ITP      |
| Christiansen et al., 2019 [56]   | Jahresprävalenz    | Dänemark, Schweden     | 2009        | 10,0 [9,1; 11,0]<br>10,7 [9,9; 11,4]     | chronische ITP              |
| 1) Keine Angabe zur statistischen Unsicherheit des Wertes<br>KI: Konfidenzintervall; ITP: Immunthrombozytopenie. |                    |                        |             |  |                             |

Die Arbeit von Terrell et al. nutzt ebenfalls den ICD-9-CM Code 278.3 und leitet die Schätzung für die Prävalenz von den Abrechnungsdaten befragter Hämatologen in Oklahoma in einem 10-

Jahres-Zeitraum ab. Hieraus wurde eine Periodenprävalenz für die 10-, 5- und 2-Jahresperioden berechnet, zusätzlich eine durchschnittliche Jahresprävalenz aus den Jahresprävalenzen der Jahre 2003 und 2004. Erwachsene Patienten werden in dieser Arbeit als alle Patienten älter als 16-Jahre definiert, die durchschnittliche Jahresprävalenz dieser Gruppe wird mit 12,1/100.000 erwachsene Einwohner (95%-KI: [11,1; 13,0]) angegeben. Da es sich bei dieser Arbeit um die Befragung von Hämatologen in nur einem US-Bundesstaat handelt, wird auch diese Zahl im Folgenden nicht für die Prävalenzschätzung herangezogen [62].

Eine um Vielfaches höhere Zahl für die Prävalenz der chronischen ITP findet sich mit 80/100.000 Einwohner bei Saleh et al. Die Arbeit untersucht Krankenversicherungsdaten aus dem *HealthCore integrated research network* in den USA, das Abrechnungsdaten von 22 Millionen Personen enthält. Der Hauptgrund für die hohe Zahl liegt dabei in den weitgefassten Kriterien für die Definition einer ITP: zusätzlich zum ICD-9-CM-Code 278.3 wird auch der Code 287.5 (*nicht näher spezifizierte Thrombozytopenie*) erfasst. Die Autoren geben auch eine Schätzung unter Beschränkung auf den ICD-9-CM-Code 278.3 an und erhalten dabei eine Schätzung von 20/100.000 Erwachsene [61].

Diese Zahl deckt sich gut mit dem Ergebnis von Feudjo-Tepie et al., die ihre Prävalenzschätzung für die chronische ITP mit 23,6/100.000 erwachsene Personen (95%-KI: [23,4; 23,8]) angeben. Die Studie wurde als Reaktion auf Segal et al. publiziert und basiert auf einer ähnlichen Methodik. Zur Ermittlung der Prävalenz der chronischen ITP wurden die Daten des *Integrated healthcare information systems* herangezogen, eine der größten amerikanischen Datenbank mit Gesundheitsdaten. Als chronische ITP wird eine Diagnose mit dem ICD-9-DM-Code 287.3 definiert, die zweimal im Abstand von mindestens 6 Monaten erfolgt. Betrachtet werden hierbei die Jahre 2002 bis 2006, um ein umfassenderes Bild zu erhalten als bei der Schätzung von Segal et al., die nur ein Jahr betrachtet. Diese Daten beziehen sich zwar auf die USA, basieren aber auf einer großen und umfassenden Datengrundlage, so dass die Datenbasis als zuverlässig angesehen werden kann [52].

Die Arbeit von Bennett et al. nutzt die Daten aus der *General practice research database* des Vereinigten Königreichs und ist damit eine Quelle für Prävalenzschätzungen im europäischen Kontext. Die Definition der Erkrankung basiert auf den im Vereinigten Königreich zum Zeitpunkt der Untersuchung verwendeten *Read-Codes* zur Klassifikation von Diagnosen, und der Untersuchungszeitraum reicht von 1992 bis 2009. Aus diesen Daten haben die Autoren eine 18-Jahresprävalenz für die ITP ermittelt, ohne zwischen der akuten und der chronischen Form zu differenzieren. Dieser Wert wird mit 50,3/100.000 Erwachsene (95%-KI: [48,5; 52,1]) angegeben. Da diese Angabe sowohl akute als auch chronische Fälle enthält und darüber hinaus die Prävalenz über eine 18-Jahres-Periode misst, stellt sie eine Überschätzung dar und ist nur bedingt mit den anderen Arbeiten, die an dieser Stelle diskutiert werden, vergleichbar [53].

Die Studie von Christiansen et al. ermittelte eine Prävalenz für die chronische ITP anhand des *Nordic Country Patient Registry for Romiplostim* (NCPRR), eine auf den nationalen Gesundheitsregistern beruhenden Kohorte, die alle Patienten mit einer diagnostizierten ITP erfasst. Die Datenbasis ist damit als sehr umfassend anzusehen. Zudem wurden sehr stringente Kriterien zur Erfassung von Patienten mit chronischer ITP angelegt: Die Diagnose einer

chronischen ITP wurde durch eine dokumentierte Krankheitsdauer von 12 Monaten sichergestellt, außerdem wurde die medizinische Dokumentation durch den Arzt, einschließlich der Thrombozytenwerte, berücksichtigt. Da in Norwegen zur chronischen ITP bis 2009 keine Daten erhob, ist eine Abschätzung der Prävalenz für dieses Land nicht verfügbar. Für Dänemark und Schweden ermitteln die Autoren einen Wert für die Prävalenz von 10,0 (95 %-KI: [9,1; 11,0]) bzw. 10,7 (95 %-KI: [9,9; 11,4]), durch Bildung des Mittelwertes erhält man einen Wert von 10,4/100.000 Erwachsene.

Basierend auf diesen verfügbaren Publikationen lässt sich eine untere und eine obere Grenze für die Prävalenz der chronischen ITP ableiten. Aufgrund ihrer verlässlichen Datengrundlage wird als obere Grenze das Ergebnis von Feudjo-Tepie et al. herangezogen [52]. Da auch die Datenbasis der Publikation von Christiansen et al. eine gute Qualität aufweist und außerdem sehr stringente Kriterien zur Abgrenzung der chronischen ITP angewandt wurden, kann der in dieser Arbeit ermittelte Wert ebenfalls als geeignet angesehen werden, insbesondere, da diese Arbeit die einzig belastbare für den europäischen Raum darstellt [56]. Unter Heranziehung dieser Publikationen ergibt sich daher eine Spanne für die Prävalenz der chronischen ITP von 10,4 – 23,6/100.000 erwachsene Einwohner.

Wie auch die Inzidenz, zeigt die Prävalenz Hinweise auf geschlechtsspezifische Unterschiede [52, 56]. In der Arbeit von Feudjo-Tepie et al. finden sich geschlechtsspezifische Angaben für die Population zwischen 18 und 64 Jahren, für Frauen wurde hier eine Prävalenz von 27,2/100.000 Einwohner ermittelt (95-%-KI: [26,0; 28,3]), während die Prävalenz bei den Männern 16,6/100.000 Einwohner beträgt (95-%-KI: [15,7; 17,5]) [52]. Die Arbeit von Christiansen et al. findet solche Unterschiede ebenfalls, gibt jedoch keine geschlechtsspezifischen Schätzer an [56]. Die Unterschiede aus der Studie von Feudjo-Tepie et al. liegen jedoch innerhalb der für die Gesamtpopulation angegebenen Spanne, so dass die Aussagekraft dieser Unterschiede unklar ist und als vernachlässigbar betrachtet werden.

Altersspezifische Unterschiede der Prävalenz werden ebenfalls gefunden. Feudjo-Tepie et al. geben die Werte für verschiedene Altersgruppen nur nach Geschlecht getrennt an; sie ermitteln bei Frauen im Alter von 18 – 49 Jahren eine Prävalenz von 23,0/100.000 Einwohner (95-%-KI: [21,8; 24,3]), bei Frauen im Alter von 50 – 64 eine Prävalenz von 35,8/100.000 Einwohner (95-%-KI: [33,5; 38,2]). Bei Männern findet sich das gleiche Muster [52]. Auch hier werden die Ergebnisse durch die Arbeit von Christiansen et al. – wieder ohne Angabe von altersspezifischen Schätzern – bestätigt [56]. Da für die Schätzung der Prävalenz schon in der Gesamtpopulation eine hohe Unsicherheit besteht, ist die Aussagekraft auch dieser Unterschiede unklar.

Im Ergebnis wird die Prävalenz der chronischen ITP in der Gesamtpopulation mit einer Spanne von 10,4 – 23,6/100.000 Einwohner angegeben. Diese Angabe ist mit einer großen Unsicherheit behaftet.

### ***Bestimmung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland***

Der Berechnung der Zahl der inzidenten und prävalenten Patienten in Deutschland wird die Fortschreibung der Bevölkerungszahl für den Stichtag 31.12.2018 zugrunde gelegt.

Berücksichtigt werden dabei nur Personen über 18 Jahre. [63]. Damit ergeben sich die folgenden Zahlen:

Tabelle 3-6: Ergebnisse zur Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland

| Wert   | Grundlage  | Quelle                            | Anzahl der Patienten        |
|--|------------|-----------------------------------|-----------------------------|
| Inzidenz   | 69.421.785 | Statistisches Bundesamt 2019 [64] | 625 – 1.944 <sup>1</sup>    |
| Prävalenz  | 69.421.785 | Statistisches Bundesamt 2019 [64] | 7.220 – 16.384 <sup>2</sup> |
| 1) $0,9 \times \frac{69.421.785}{100.000}$ bis $2,8 \times \frac{69.421.785}{100.000}$<br>2) $10,4 \times \frac{69.421.785}{100.000}$ bis $23,6 \times \frac{69.421.785}{100.000}$ |            |                                   |                             |

*Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.*

Aufgrund der vielen Unsicherheiten, mit denen die Abschätzung der Epidemiologie einer relativ seltenen Erkrankung wie der chronischen ITP behaftet ist, ist eine zuverlässige Angabe der mittelfristigen Entwicklung der Inzidenz und der Prävalenz nicht möglich. Zudem gibt es keinen biologisch oder epidemiologisch plausiblen Grund, weshalb die Inzidenz oder die Prävalenz der chronischen ITP wesentliche Veränderungen erfahren sollte. Es wird daher nicht davon ausgegangen, dass sich die Zahlen wesentlich unterscheiden werden.

Schoonen et al., 2009 berichten von einer höheren Inzidenz in den Jahren 2000 – 2005 im Vergleich zu den Jahren 1990 – 1999 [60]. Für die Prävalenz zeigt sich in Bennett et al., 2011 ein ähnliches Bild mit einer Zunahme der Prävalenz in der zweiten Hälfte der Studie, die die Jahre 2000 – 2009 umfasst [53]. Mögliche und in diesen Publikationen diskutierte Gründe sind eine veränderte Diagnostik und ein höheres Bewusstsein für die Erkrankung sowie eine veränderte Codierungspraxis. Diese Daten lassen also keine Aussagen über die zukünftige Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz zu.

Insgesamt wird von einer gleichbleibenden Inzidenz und Prävalenz wie im Folgenden dargestellt ausgegangen.:

Tabelle 3-7: Prognose der Inzidenz und Prävalenz der chronischen ITP über 5 Jahre

| Jahr | Inzidenz (Prognose) | Prävalenz (Prognose) |
|------|---------------------|----------------------|
| 2021 | 625 – 1.944         | 7.220 – 16.384       |
| 2022 | 625 – 1.944         | 7.220 – 16.384       |
| 2023 | 625 – 1.944         | 7.220 – 16.384       |
| 2024 | 625 – 1.944         | 7.220 – 16.384       |
| 2025 | 625 – 1.944         | 7.220 – 16.384       |

### 3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden ([www.bundesgesundheitsministerium.de](http://www.bundesgesundheitsministerium.de)).

Tabelle 3-8: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) | Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) |
|--|--|--|
| Fostaminib   | 4.837 – 10.977   | 4.257 – 9.660  |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung.                  |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Der Berechnung der Zielpopulation liegt die Definition des Anwendungsgebietes von Fostaminib zugrunde:

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

Zur Eingrenzung der Zielpopulation kann also auf die Prävalenz der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten zurückgegriffen werden. Zusätzlich muss beachtet werden, dass nicht alle Patienten mit chronischer ITP behandlungsbedürftig sind. Eine Abschätzung der Patienten, die in der Praxis wirklich behandelt werden, findet sich beispielsweise in Rodeghiero et al. 2010 [65], einer retrospektiven Studie, die einen Anteil von behandelten Patienten mit chronischer ITP von 61 % feststellt. Eine aktuellere Auswertung des *UK adult ITP registers*, das akute und chronische ITP umfasst, ergibt einen Anteil an behandlungsbedürftigen Menschen von 73 % [66]. Da beide Werte sehr nahe beieinander liegen, wird im Folgenden die Zahl der behandlungsbedürftigen Menschen mit dem Mittelwert beider Zahlen, nämlich 0,67, angesetzt.

Das Anwendungsgebiet von Fostamatinib umfasst Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Aufgrund der durch diese Definition unbestimmt bleibenden Zahl an Vortherapien und der großen Bandbreite an vorzufindenden Therapiesequenzen im Indikationsgebiet lässt sich dieser Wortlaut des Anwendungsgebietes allerdings nur schwer in die Berechnung der Patientenpopulation übersetzen. Zu beachten ist zudem, dass das Anwendungsgebiet der chronischen ITP eine Erkrankungsdauer von mindestens 12 Monaten impliziert und man daher davon ausgehen kann, dass die Patienten mindestens eine Vortherapie erhalten haben. Als Zielpopulation wird daher näherungsweise die gesamte, behandlungsbedürftige Population erwachsener Patienten mit chronischer ITP angenommen. Es ergeben sich daher die in Tabelle 3-9 aufgeführten Zahlen:

Tabelle 3-9: Berechnung der Zahl der Patienten in der Zielpopulation

| Rechenschritt  | Faktor            | Quelle  | Ergebnis       |
|--|-------------------|---|----------------|
| Anzahl der erwachsenen Patienten mit chronischer ITP in Deutschland  | –                 | Tabelle 3-6   | 7.220– 16.384  |
| Anzahl der behandlungsbedürftigen Patienten  | 0,67              | Mittelwert aus Angaben in: Rodeghiero et al. 2010, Zaidi et al. 2018 [65, 66] | 4.837 – 10.977 |
| Anzahl der Patienten in der GKV  | 0,88 <sup>1</sup> | Bundesministerium für Gesundheit und Statistisches Bundesamt [63, 67]         | 4.257 – 9.660  |
| 1) Berechnet gemäß folgender Formel: $\frac{GKV-Patienten\ in\ Deutschland\ (2018)}{Bevölkerung\ in\ Deutschland\ (31.12.2018)}$ . Die Größe der deutschen Bevölkerung betrug zum 31.12.2018 (Vorausberechnung) 83.019.213, die Anzahl der GKV-Patienten im Jahr 2018 betrug 72.781.000 [63, 67].<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie. |                   |   |                |



### 3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)            | Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen                              | Ausmaß des Zusatznutzens | Anzahl der Patienten in der GKV |
|---|---|--------------------------|---------------------------------|
| Fostamatinib  | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind | Gering                   | 4.257 – 9.660                   |
| ITP: Immunthrombozytopenie; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. |   |                          |                                 |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Wie in Modul 4A, Abschnitt 4.4.3 dargelegt, ergibt sich für Fostamatinib ein geringer Zusatznutzen für alle Patienten im Anwendungsgebiet. Dementsprechend ergibt sich für die in Abschnitt 3.2.4 ermittelten Zahlen für die Zielpopulation ein geringer Zusatznutzen für Fostamatinib.

### 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die Beschreibung des Krankheitsbildes beruht auf Fachpublikationen und Angaben in der deutschen Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Onkologie (DGHO). Fachpublikationen wurden über eine orientierende Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE und über eine freie Suche identifiziert.

Der therapeutische Bedarf wurde auf Basis der deutschen Leitlinie der DGHO, der Fachinformationen von Präparaten sowie einschlägiger Fachpublikationen zur Therapie der ITP dargestellt. Fachpublikationen wurden durch eine orientierende Suche in der Datenbank MEDLINE sowie über eine freie Suche identifiziert.

Die Herleitung der epidemiologischen Angaben zur chronischen ITP beruht auf einer orientierenden Literatursuche wie in Abschnitt 3.2.3 beschrieben. Herangezogen wurden epidemiologische Fachpublikationen, die über die Datenbank MEDLINE identifiziert wurden.

### **3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. 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>.
2. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. (2009): Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. Blood; 113(11):2386-93.
3. Provan D, Stasi R, Newland AC, Blanchette VS, Bolton-Maggs P, Bussel JB, et al. (2010): International consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood; 115(2):168-86.

4. Perera M, Garrido T (2017): Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology*; 22(1):41-53.
5. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. *Hematol Oncol Clin North Am*; 27(3):495-520.
6. Arnold DM (2015): Bleeding complications in immune thrombocytopenia. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2015:237-42.
7. Frederiksen H, Maegbaek ML, Norgaard M (2014): Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*; 166(2):260-7.
8. Severinsen MT, Engebjerg MC, Farkas DK, Jensen AO, Norgaard M, Zhao S, et al. (2011): Risk of venous thromboembolism in patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*; 152(3):360-2.
9. Diz-Kucukkaya R, Hacıhanefioglu A, Yenerel M, Turgut M, Keskin H, Nalcaci M, et al. (2001): Antiphospholipid antibodies and antiphospholipid syndrome in patients presenting with immune thrombocytopenic purpura: a prospective cohort study. *Blood*; 98(6):1760-4.
10. 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.
11. Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. (2011): Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*; 117(13):3514-20.
12. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A (2001): Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 97(9):2549-54.
13. Moulis G, Lapeyre-Mestre M, Palmaro A, Sailler L (2017): Infections in non-splenectomized persistent or chronic primary immune thrombocytopenia adults: risk factors and vaccination effect. *J Thromb Haemost*; 15(4):785-91.
14. Enger C, Bennett D, Forssen U, Fogarty PF, McAfee AT (2010): Comorbidities in patients with persistent or chronic immune thrombocytopenia. *International journal of hematology*; 92(2):289-95.
15. Hill QA, Newland AC (2015): Fatigue in immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*; 170(2):141-9.
16. 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.
17. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Relat Outcome Meas*; 9:369-84.
18. Cooper N, Kruse A, Kruse C, Watson S, Morgan M, Bussel JB, et al. (2018): Results from the ITP World IMPACT Survey (I-WISH): Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP) Experience Impaired Quality of Life (QoL) Regarding Daily Activities, Social Interactions, Emotional Well-Being and Working Lives. *Blood*; 132(Suppl 1):4804.
19. Suvajdzic N, Zivkovic R, Djunic I, Vidovic A, Markovic O, Marisavljevic D, et al. (2014): Health-related quality of life in adult patients with chronic immune thrombocytopenia in Serbia. *Platelets*; 25(6):467-9.

20. Zhou Z, Yang L, Chen Z, Chen X, Guo Y, Wang X, et al. (2007): Health-related quality of life measured by the Short Form 36 in immune thrombocytopenic purpura: a cross-sectional survey in China. *Eur J Haematol*; 78(6):518-23.
21. Snyder CF, Mathias SD, Cella D, Isitt JJ, Wu AW, Young J (2008): Health-related quality of life of immune thrombocytopenic purpura patients: results from a web-based survey. *Curr Med Res Opin*; 24(10):2767-76.
22. Andres E, Mecili M, Fothergill H, Zimmer J, Vogel T, Maloisel F (2012): Gender-related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune thrombocytopenia. *Presse Med*; 41(9 Pt 1):e426-31.
23. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T (1991): High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 77(1):31-3.
24. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. (2011): Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *Am J Hematol*; 86(12):980-4.
25. Mahevas M, Michel M, Godeau B (2016): How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *Br J Haematol*; 173(6):844-56.
26. Ekstrand C, Linder M, Baricault B, Lafaurie M, Sailler L, Lapeyre-Mestre M, et al. (2019): Impact of risk factors on the occurrence of arterial thrombosis and venous thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia - Results from two nationwide cohorts. *Thromb Res*; 178:124-31.
27. Greene LA, Chen S, Seery C, Imahiyerobo AM, Bussel JB (2014): Beyond the platelet count: immature platelet fraction and thromboelastometry correlate with bleeding in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol*; 166(4):592-600.
28. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting results of cancer treatment. *Cancer*; 47(1):207-14.
29. Rodeghiero F, Michel M, Gernsheimer T, Ruggeri M, Blanchette V, Bussel JB, et al. (2013): Standardization of bleeding assessment in immune thrombocytopenia: report from the International Working Group. *Blood*; 121(14):2596-606.
30. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. (2007): The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. *Br J Haematol*; 138(2):245-8.
31. Zufferey A, Kapur R, Semple JW (2017): Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *J Clin Med*; 6(2):16.
32. Roark JH, Bussel JB, Cines DB, Siegel DL (2002): Genetic analysis of autoantibodies in idiopathic thrombocytopenic purpura reveals evidence of clonal expansion and somatic mutation. *Blood*; 100(4):1388-98.
33. McKenzie CG, Guo L, Freedman J, Semple JW (2013): Cellular immune dysfunction in immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol*; 163(1):10-23.
34. Olsson B, Andersson PO, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LM, et al. (2003): T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nat Med*; 9(9):1123-4.
35. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. (2006): Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Eur J Haematol*; 76(5):427-31.
36. Li X, Zhong H, Bao W, Boulad N, Evangelista J, Haider MA, et al. (2012): Defective regulatory B-cell compartment in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*; 120(16):3318-25.

37. Neunert CE, Cooper N (2018): Evidence-based management of immune thrombocytopenia: ASH guideline update. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2018(1):568-75.
38. Ghanima W, Geyer JT, Lee CS, Boiocchi L, Imahiyerobo AA, Orazi A, et al. (2014): Bone marrow fibrosis in 66 patients with immune thrombocytopenia treated with thrombopoietin-receptor agonists: a single-center, long-term follow-up. *Haematologica*; 99(5):937-44.
39. Novartis (2010): Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
40. Amgen (2009): Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
41. Gemeinsamer Bundesausschuss (2019): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2019-B-116.
42. Wang KK, Charles C, Heddle NM, Arnold E, Molnar L, Arnold DM (2014): Understanding why patients with immune thrombocytopenia are deeply divided on splenectomy. *Health Expect*; 17(6):809-17.
43. Palandri F, Polverelli N, Sollazzo D, Romano M, Catani L, Cavo M, et al. (2016): Have splenectomy rate and main outcomes of ITP changed after the introduction of new treatments? A monocentric study in the outpatient setting during 35 years. *American Journal of Hematology*; 91(4):E267-E72.
44. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Provan D, Newland AC (2015): Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Adv Ther*; 32(10):875-87.
46. Al-Samkari H, Kuter DJ (2019): Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*; 10:2040620719841735.
47. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR (2018): Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*; 131(11):1172-82.
48. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. (2009): Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Ann Intern Med*; 151(8):546-55.
49. Serio B, Pezzullo L, Giudice V, Fontana R, Annunziata S, Ferrara I, et al. (2013): OPSI threat in hematological patients. *Transl Med UniSa*; 6:2-10.
50. Heumann (2006): Azahtioprin Heumann 50 mg Tabletten; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
51. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB (2018): Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*; 10(1):9-25.
52. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D (2008): Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost*; 6(4):711-2; author reply 3.
53. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW (2011): Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Adv Ther*; 28(12):1096-104.
54. Moulis G, Palmaro A, Montastruc JL, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L (2014): Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*; 124(22):3308-15.

55. Neylon AJ, Saunders PW, Howard MR, Proctor SJ, Taylor PR, Northern Region Haematology G (2003): Clinically significant newly presenting autoimmune thrombocytopenic purpura in adults: a prospective study of a population-based cohort of 245 patients. *Br J Haematol*; 122(6):966-74.
56. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. (2019): Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine*; 14:80-7.
57. Grimaldi-Bensouda L, Nordon C, Michel M, Viillard JF, Adoue D, Magy-Bertrand N, et al. (2016): Immune thrombocytopenia in adults: a prospective cohort study of clinical features and predictors of outcome. *Haematologica*; 101(9):1039-45.
58. Segal JB, Powe NR (2006): Prevalence of immune thrombocytopenia: analyses of administrative data. *J Thromb Haemost*; 4(11):2377-83.
59. Frederiksen H, Schmidt K (1999): The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*; 94(3):909-13.
60. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. (2009): Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *Br J Haematol*; 145(2):235-44.
61. Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM (2009): Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Curr Med Res Opin*; 25(12):2961-9.
62. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN (2012): Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *Am J Hematol*; 87(9):848-52.
63. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2019): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Stichtag 31.12.2018 (Code 12411-0001). [Zugriff: URL: [https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=FEBBE8AA20F09EE3ECC93B94FEFA02AE.GO\\_1\\_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0001&levelindex=1&levelid=1568366735699&index=1](https://www-genesis.destatis.de/genesis/online/data;sid=FEBBE8AA20F09EE3ECC93B94FEFA02AE.GO_1_1?operation=abruftabelleAbrufen&selectionname=12411-0001&levelindex=1&levelid=1568366735699&index=1)].
64. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2020): Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Stichtag 31.12.2018, Altersjahre ab 18 (Code 12411-0005) [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=table&code=12411-0005&levelindex=0&levelid=1584694784198>.
65. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, Provan D, Grotzinger K, Thompson G (2010): Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective. *Eur J Haematol*; 84(2):160-8.
66. Zaidi A, Gracie C, Doobaree U, Provan D, Vickie M. Epidemiology and management of primary immune thrombocytopenia: real world data from the UK ITP registry. *European Hematology Association Conference 23*; Stockholm, Schweden 2018.
67. Bundesministerium der Gesundheit (2019): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5\\_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund\\_Maerz\\_2019.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/5_Publikationen/Gesundheit/Broschueren/KF2019Bund_Maerz_2019.pdf)].

### 3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

#### 3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

*Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.*

Tabelle 3-11: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungsmodus   | Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) | Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne) |
|---|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>  |   |  |  |   |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten  | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind   | Kontinuierlich:<br>Täglich 1x 100 mg –<br>2x 150 mg              | 365  | 1   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |   |  |  |   |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>   |   |  |  |   |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Kontinuierlich:<br>Täglich 1x 25 mg –<br>75 mg                   | 365  | 1   |
| <b><i>Romiplostim</i></b>   |   |  |  |   |
| Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Kontinuierlich:<br>Wöchentlich 1x<br>1 µg/kg KG –<br>10 µg/kg KG | 52   | 1   |
| <p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>KG: Körpergewicht.</p> |   |  |  |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen.

### Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib

Fostamatinib (Tavlesse®) wird zur Behandlung der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, angewendet [1]. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation von Tavlesse® [1]. Demnach wird Fostamatinib kontinuierlich zweimal (oder bei verminderter Dosierung einmal) täglich eingenommen. Die Therapie erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl.



Die Behandlung mit Fostamatinib sollte abgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl nach 12-wöchiger Behandlung mit Fostamatinib nicht auf einen Wert steigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich errechnen sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Fostamatinib.

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Eltrombopag***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation von Eltrombopag (Revolade®) [2]. Gemäß den dortigen Angaben wird Eltrombopag kontinuierlich einmal täglich eingenommen. Die Therapie erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl. Die Behandlung mit Eltrombopag sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit der maximalen Dosierung nicht auf einen Wert ansteigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch relevante Blutungen zu vermeiden. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich errechnen sich insgesamt 365 Behandlungstage mit Eltrombopag.

#### ***Romiplostim***

Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-11 basieren auf der Fachinformation von Romiplostim (Nplate®) [3]. Dementsprechend wird Romiplostim kontinuierlich einmal wöchentlich verabreicht. Die Therapie erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl. Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenzahl nach vierwöchiger Behandlung mit der maximalen Dosierung nicht auf einen Wert ansteigt, der ausreichend hoch ist, um klinisch relevante Blutungen zu vermeiden. Eine maximale Therapiedauer ist nicht angegeben. Da es sich um eine Dauertherapie handelt, wird als Behandlungsdauer ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Folglich errechnen sich bei wöchentlicher Gabe insgesamt 52 Behandlungstage mit Romiplostim.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-11). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Tabelle 3-12: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie<br>(zu bewertendes<br>Arzneimittel, zweckmäßige<br>Vergleichstherapie)   | Bezeichnung der<br>Population bzw.<br>Patientengruppe  | Behandlungsmodus   | Behandlungstage pro<br>Patient pro Jahr<br>(ggf. Spanne) <sup>1</sup> |
|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>  |  |  |   |
| Fostamatinib<br>(Tavlesse®)<br>Filmtabletten  | Erwachsene Patienten<br>mit chronischer ITP, die<br>gegenüber anderen<br>Behandlungsarten<br>therapieresistent sind      | Kontinuierlich:<br>Täglich 1x 100 mg –<br>2x 150 mg              | 365   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |  |  |   |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>   |  |  |   |
| Eltrombopag<br>(Revolade®)<br>Filmtabletten   | Erwachsene Patienten<br>mit chronischer Immun-<br>thrombozytopenie, die<br>gegenüber anderen<br>Therapien refraktär sind | Kontinuierlich:<br>Täglich 1x 25 mg –<br>75 mg                   | 365   |
| <b><i>Romiplostim</i></b>   |  |  |   |
| Romiplostim<br>(Nplate®)<br>Pulver zur Herstellung einer<br>Injektionslösung  | Erwachsene Patienten<br>mit chronischer Immun-<br>thrombozytopenie, die<br>gegenüber anderen<br>Therapien refraktär sind | Kontinuierlich:<br>Wöchentlich 1x<br>1 µg/kg KG –<br>10 µg/kg KG | 52  |
| <p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>1) Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p> <p>KG: Körpergewicht.</p> |  |  |   |

### 3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne) <sup>1</sup> | Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)   | Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes) |
|---|---|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>  |   |   |  |  |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten  | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind   | 365   | 100 mg – 300 mg<br>(1 Tablette à 100 mg – 2 Tabletten à 150 mg)  | 36.500 mg – 109.500 mg<br>( $\cong$ 365 Tabletten à 100 mg – 730 Tabletten à 150 mg)   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |   |   |  |  |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>   |   |   |  |  |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | 365   | 25 mg – 75 mg<br>(1 Tablette à 25 mg – 1 Tablette à 75 mg)   | 9.125 mg – 27.375 mg<br>( $\cong$ 365 Tabletten à 25 mg – 365 Tabletten à 75 mg)   |
| <b><i>Romiplostim</i></b>   |   |   |  |  |
| Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | 52  | 77 µg – 770 µg<br>(1 - 10 µg/kg KG × 77 kg;<br>1 Durchstechflasche à 125 µg – je<br>1 Durchstechflasche à 125 µg, 250 µg, 500 µg) <sup>2</sup> | 4.004 µg – 40.040 µg<br>( $\cong$ 52 Durchstechflaschen à 125 µg – je 52 Durchstechflaschen à 125 µg, 250 µg, 500 µg) <sup>2</sup>   |
| <p>1) Sofern in den jeweiligen Fachinformationen der Therapien keine maximale Behandlungsdauer angegeben ist, wurde rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich sein kann.</p> <p>2) Die Angaben inkludieren Verwurf.</p> <p>KG: Körpergewicht.</p> |   |   |  |  |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-13 notwendigen Angaben, wie Dosierung und Anwendungsfrequenz der jeweiligen Wirkstoffe, basieren auf den entsprechenden Fachinformationen und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patient und Jahr [1-3]. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Die Verfügbarkeit der verschiedenen Packungsgrößen wurde dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.06.2020) entnommen.

Für Wirkstoffe, bei denen eine patientenindividuelle Dosierung entsprechend des Körpergewichts erfolgt, wurden gemäß dem Vorgehen des G-BA standardisierte Durchschnittswerte für die Berechnung angenommen. Hierzu wurde ein Unisex-Standardpatient, basierend auf den aktuell verfügbaren Daten des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes für die deutsche Bevölkerung, berücksichtigt [4]. Demnach beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen 77 kg.

Bei der Berechnung des Verbrauchs wurde der Spruchpraxis des G-BA gefolgt, eventuell entstehenden Verwurf rechnerisch miteinzubeziehen [5, 6].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wurde in Milligramm und Tablettenanzahl bzw. Anzahl an Durchstechflaschen angegeben.

### **Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Fostamatinib werden der Fachinformation von Tavlesse<sup>®</sup> entnommen [1].

Die Dosierung von Fostamatinib erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl. Es sollte die niedrigste Dosierung gewählt werden, mit der eine Thrombozytenzahl von mindestens 50.000/ $\mu$ l erreicht und aufrechterhalten wird. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosisspanne von 100 mg oral einmal täglich bis 150 mg oral zweimal täglich, wobei eine Maximaldosis von 300 mg pro Tag nicht überschritten werden soll. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 36.500 mg bis 109.500 mg, was 365 Tabletten Tavlesse<sup>®</sup> à 100 mg bis 730 Tabletten Tavlesse<sup>®</sup> à 150 mg entspricht.<sup>1</sup>

### **Zweckmäßige Vergleichstherapie**

#### ***Eltrombopag***

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Eltrombopag wurden der Fachinformation von Revolade<sup>®</sup> entnommen [2].

---

<sup>1</sup> 36.500 mg = 365 Behandlungstage  $\times$  100 mg pro Gabe // 1 Filmtablette à 100 mg pro Behandlungstag  $\times$  365 Behandlungstage = 365 Filmtabletten  
109.500 mg = 365 Behandlungstage  $\times$  (150 mg pro Gabe  $\times$  2 Gaben pro Tag) // 2 Filmtabletten à 150 mg pro Behandlungstag  $\times$  365 Behandlungstage = 730 Filmtabletten

Die Dosierung von Eltrombopag erfolgt patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl. Sie ist so zu wählen, dass eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  erreicht und aufrechterhalten wird. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosisspanne von 25 mg bis maximal 75 mg oral einmal täglich je Behandlungstag. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 9.125 mg bis 27.375 mg, was 365 Tabletten Revolade® à 25 mg bis 75 mg entspricht.<sup>2</sup>

### **Romiplostim**

Die Angaben zu Dosierung und Anwendung für Romiplostim wurden der Fachinformation von Nplate® entnommen [3].

Die Behandlung mit Romiplostim erfolgt als subkutane Injektion in Abhängigkeit des Körpergewichts. Zudem erfolgt die Dosierung patientenindividuell in Abhängigkeit des Ansprechens und auf Basis der Thrombozytenzahl. Sie ist so zu wählen, dass eine Thrombozytenzahl von  $\geq 50.000/\mu\text{l}$  erreicht wird. Gemäß Fachinformation ergibt sich eine Dosisspanne von 1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht bis maximal 10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht einmal wöchentlich je Behandlungstag. Hieraus resultiert ein Jahresverbrauch von 4.004  $\mu\text{g}$  bis 40.040  $\mu\text{g}$ , was 52 Durchstechflaschen Nplate® à 125  $\mu\text{g}$  bis jeweils in Kombination 52 Durchstechflaschen Nplate® à 125  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$  und 500  $\mu\text{g}$  entspricht.<sup>3</sup>

### **3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

*Geben Sie in Tabelle 3-14 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.*

---

<sup>2</sup> 9.125 mg = 365 Behandlungstage  $\times$  25 mg pro Gabe

27.375 mg = 365 Behandlungstage  $\times$  75 mg pro Gabe

<sup>3</sup> 4.004  $\mu\text{g}$  = 52 Behandlungstage  $\times$  77  $\mu\text{g}$  (1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht  $\times$  77 kg) // 1 Durchstechflasche à 125  $\mu\text{g}$  pro Behandlungstag  $\times$  52 Behandlungstage = 52 Durchstechflaschen à 125  $\mu\text{g}$

40.040  $\mu\text{g}$  = 52 Behandlungstage  $\times$  770  $\mu\text{g}$  (10  $\mu\text{g}/\text{kg}$  Körpergewicht  $\times$  77 kg) // Je 1 Durchstechflasche à 125  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$  und 500  $\mu\text{g}$  pro Behandlungstag  $\times$  52 Behandlungstage = 52 Durchstechflaschen à 125  $\mu\text{g}$ , 250  $\mu\text{g}$  und 500  $\mu\text{g}$

*Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.*

Tabelle 3-14: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive) | Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup> |
|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostaminib</b>  |  |  |
| Fostaminib (Tavlesse®)  | Tavlesse® 100 mg, 60 Filmtabletten, N2, PZN: 16632831, AVP: 4.592,47 €   | 4.331,70 €<br>[1,77 €; 259,00 €]   |
| Filmtabletten   | Tavlesse® 150 mg, 60 Filmtabletten, N2, PZN: 16632848, AVP: 6.860,02 €   | 6.469,75 €<br>[1,77 €; 388,50 €]   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |  |  |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>   |  |  |
| Eltrombopag (Revolade®)   | Revolade® 25 mg, 84 Filmtabletten, N3, PZN: 12643401, AVP: 4.191,17 €  | 3.763,05 €<br>[1,77 €; 236,08 €; 190,27 €]                                 |
| Filmtabletten   | Revolade® 75 mg, 84 Filmtabletten, N3, PZN: 12643430, AVP: 12.458,76 €   | 11.177,92 €<br>[1,77 €; 708,25 €; 570,82 €]                                |
| <b><i>Romiplostim</i></b>   |  |  |
| Romiplostim (Nplate®)   | Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14133905, AVP: 595,12 €  | 439,16 €<br>[1,77 €; 32,34 €; 121,85 €]                                    |
| Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung   | Nplate® 250 µg, 4 Durchstechflaschen, N2, PZN: 05515022, AVP: 3.292,98 €   | 3.106,42 €<br>[1,77 €; 184,79 €]   |
|   | Nplate® 500 µg, 4 Durchstechflaschen, N2, PZN: 00364216, AVP: 6.528,08 €   | 6.156,77 €<br>[1,77 €; 369,54 €]   |
| 1) Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 SGB V; Rabatt nach § 130a SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V]<br>ABDA-Artikelstamm: 15.06.2020<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer. |  |  |

*Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen.*

### **Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive**

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-14 genannten Präparate aller relevanten Therapien wurden aus dem ABDA-Artikelstamm entnommen.<sup>4</sup> Die Preisabfragen hieraus erfolgten für alle medikamentösen Therapien am 01.03.2020. Die Aktualisierung der Preise der bereits ausgewählten Packungen aus dem ABDA-Artikelstamm erfolgte am 15.06.2020. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte wurden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V (7 % für patentgeschützte bzw. 6 % für patentfreie, nicht festbetragsgeregelte Produkte); ggf. in Verbindung mit § 130a Abs. 3b SGB V (+ 10 % für nicht festbetragsgebundene generische Arzneimittel)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium)
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V für patentfreie, wirkstoffgleiche Arzneimittel (Generikarabatt in Höhe von 10 %)

Die aufgeführten Abschläge wurden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt.

Es wurden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-)importiert wurden, wurden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wurde jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-14 angeführten Preisen wurden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

### **Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-13) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-14) ermittelt. Die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung

---

<sup>4</sup> Der ABDA-Artikelstamm liefert i.d.R. alle für die Abgabe und Abrechnung von Arzneimitteln erforderlichen Informationen. Die Daten des ABDA-Artikelstamms basieren weitgehend auf den Meldungen der Hersteller gegenüber der IFA GmbH (Informationsstelle für Arzneispezialitäten GmbH) und werden vom ABDA Pharma-Daten-Service redaktionell bearbeitet und ergänzt.

multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen.<sup>5</sup> Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Durchstechflaschen, (Film-)Tabletten) pro Packung. Ein eventuell entstehender Verwurf wurde berücksichtigt.

Tabelle 3-15: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

| Bezeichnung der Therapie                         | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)                      | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup> | Jahresverbrauch pro Patient <sup>2</sup> | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>3</sup> |
|--|--|--|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b> |  |  |  |  |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten           | Tavlesse® 100 mg, 60 Filmtabletten, N2, PZN: 16632831, AVP: 4.592,47 € | 4.331,70 €   | 365 Filmtabletten (6,08 Packungen)       | 26.351,18 €  |
|  | Tavlesse® 150 mg, 60 Filmtabletten, N2, PZN: 16632848, AVP: 6.860,02 € | 6.469,75 €   | 730 Filmtabletten (12,17 Packungen)      | 78.715,29 €  |
| <i>Spanne Fostamatinib</i>                       |  |  |  | 26.351,18 € – 78.715,29 €                            |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>            |  |  |  |  |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>                        |  |  |  |  |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten            | Revolade® 25 mg, 84 Filmtabletten, N3, PZN: 12643401, AVP: 4.191,17 €  | 3.763,05 €   | 365 Filmtabletten (4,35 Packungen)       | 16.351,35 €  |
|  | Revolade® 75 mg, 84 Filmtabletten, N3, PZN: 12643430, AVP: 12.458,76 € | 11.177,92 €  | 365 Filmtabletten (4,35 Packungen)       | 48.570,72 €  |
| <i>Spanne Eltrombopag</i>                        |  |  |  | 16.351,35 € – 48.570,72 €                            |

<sup>5</sup> Dargestellt ist jeweils die auf zwei Nachkommastellen gerundete Anzahl an Packungen. Die Berechnung der Arzneimittelkosten erfolgt jedoch mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.



Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

| Bezeichnung der Therapie   | Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)                        | Kosten pro Packung nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro <sup>1</sup> | Jahresverbrauch pro Patient <sup>2</sup> | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr <sup>3</sup> |
|--|--|--|--|--|
| <b>Romiplostim</b>   |  |  |  |  |
| Romiplostim (Nplate®)<br>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung   | Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14133905, AVP: 595,12 €    | 439,16 €   | 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)     | 22.836,32 €  |
|  | Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, N1, PZN: 14133905, AVP: 595,12 €    | 439,16 €   | 52 Durchstechflaschen (52 Packungen)     | 22.836,32 €  |
|  | Nplate® 250 µg, 4 Durchstechflaschen, N2, PZN: 05515022, AVP: 3.292,98 € | 3.106,42 €   | 52 Durchstechflaschen (13 Packungen)     | 40.383,46 €  |
|  | Nplate® 500 µg, 4 Durchstechflaschen, N2, PZN: 00364216, AVP: 6.528,08 € | 6.156,77 €   | 52 Durchstechflaschen (13 Packungen)     | 80.038,01 €  |
|  |  |  |  | Σ 143.257,79 €                                       |
| <i>Spanne Romiplostim</i>  |  |  |  | 22.836,32 € – 143.257,79 €                           |
| 1) Vgl. Tabelle 3-14;<br>2) Vgl. Tabelle 3-13<br>3) Die Berechnung erfolgt mit der ungerundeten Anzahl an Packungen.<br>AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer. |  |  |  |  |

### 3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei 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 zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung

sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung                | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc. | Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr |
|--|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>                                       |   |  |  |   |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten   | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind   | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | –  | –   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>   |   |  |  |   |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>  |   |  |  |   |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten  | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Knochenmarkpunktion/-biopsie                             | Während der Dauer der Erkrankung und Behandlung                          | 1   |
| <b><i>Romiplostim</i></b>  |   |  |  |   |
| Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung                    | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Knochenmarkpunktion/-biopsie                             | Während der Dauer der Erkrankung und Behandlung                          | 1   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immuntrombozytopenie.                       |   |  |  |   |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Im Folgenden werden die zusätzlichen GKV-Leistungen, die bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie anfallen, näher

ausgeführt. Gemäß § 4 Abs. 8 AM-NutzenV bezieht sich die Aufstellung auf zusätzlich notwendige GKV-Leistungen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformation, bei denen regelhaft Unterschiede zwischen zu bewertendem Arzneimittel und zweckmäßiger Vergleichstherapie bestehen.

Darüber hinaus sind gemäß den Vorgaben des G-BA lediglich mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten in Ansatz zu bringen. Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, Krankenhauskosten, Kosten für die Applikation des Arzneimittels (z.B. Infusionsbehältnisse, Infusionsbestecke), Kosten für die Kontrolle des Behandlungserfolgs bzw. des Krankheitsverlaufs sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen, die nicht über den Rahmen der üblichen Anwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen) und ärztliche Honorarleistungen.

Unter Berücksichtigung der vorab genannten Voraussetzungen ergeben sich folgende zusätzliche GKV-Leistungen für das zu bewertende Arzneimittel sowie die Therapien der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

#### **Zu bewertendes Arzneimittel: Fostaminib**

Gemäß der Fachinformation von Tavlesse® sind bei der Anwendung von Fostaminib keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu berücksichtigen, die nicht ebenfalls bei der Anwendung von Eltrombopag (Revolade®) und Romiplostim (Nplate®) anfallen [1-3]. Somit ergeben sich bezogen auf das zu bewertende Arzneimittel Fostaminib keine regelhaften Unterschiede. Folglich sind keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Ansatz zu bringen.

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie:**

##### ***Eltrombopag***

Gemäß der Fachinformation von Revolade® sollte bei Erwachsenen und älteren Patienten die Diagnose Immunthrombozytopenie (ITP) „durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein“. Es ist insbesondere die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms auszuschließen. Aufgrund dessen ist während der Dauer der Erkrankung und Behandlung eine Knochenmarkpunktion und -biopsie in Betracht zu ziehen [2].

##### ***Romiplostim***

Gemäß der Fachinformation von Nplate® sollte bei Erwachsenen und älteren Patienten die Diagnose Immunthrombozytopenie (ITP) „durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein“. Es ist insbesondere die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms auszuschließen. Aufgrund dessen ist während der Dauer der Erkrankung und Behandlung eine Knochenmarkpunktion und -biopsie in Betracht zu ziehen [3].

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so*

zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

| Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung | Kosten pro Leistung in Euro |
|---|-----------------------------|
| <b>Knochenmarkpunktion</b>                          |                             |
| Punktion II: Punktion des Knochenmarks (GOP 02341)  | 15,05 €                     |

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß der jeweiligen Fach- oder Gebrauchsinformation sind dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Stand: 2. Quartal 2020) entnommen [7].

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe   | Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung      | Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro |
|--|---|--|---|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>                                       |   |  |   |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten   | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind   | Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an | -   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>   |   |  |   |
| <b><i>Eltrombopag</i></b>  |   |  |   |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten  | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Knochenmarkpunktion/-biopsie                             | 15,05 €                                   |
| <b><i>Romiplostim</i></b>  |   |  |   |
| Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung                    | Erwachsene Patienten mit chronischer Immuntrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | Knochenmarkpunktion/-biopsie                             | 15,05 €                                   |
| GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immuntrombozytopenie.                       |   |  |   |

### 3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)  | Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe  | Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in € | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in € | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in € | Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro |
|---|--|--|---|--|--|
| <b>Zu bewertendes Arzneimittel: Fostamatinib</b>  |  |  |   |  |  |
| Fostamatinib (Tavlesse®) Filmtabletten  | Erwachsene Patienten mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind    | 26.351,18 € – 78.715,29 €                    | -   | -  | 26.351,18 € – 78.715,29 €                |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie:</b>  |  |  |   |  |  |
| <i>Eltrombopag</i>  |  |  |   |  |  |
| Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | 16.351,35 € – 48.570,72 €                    | 15,05 €   | -  | 16.366,40 € – 48.585,77 €                |
| <i>Romiplostim</i>  |  |  |   |  |  |
| Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung   | Erwachsene Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind | 22.836,32 € – 143.257,79 €                   | 15,05 €   | -  | 22.851,37 € – 143.272,84 €               |
| Die dargestellten Werte sind kaufmännisch auf zwei Nachkommastellen gerundet, zur Berechnung wurden jedoch nicht gerundete Werte herangezogen.<br>GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie. |  |  |   |  |  |

### 3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten

*sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Eine Quantifizierung des erwarteten Versorgungsanteils ist zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich. Im Folgenden werden einige Aspekte diskutiert.

### **Kontraindikationen**

Fostamatinib ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil oder einem der verwendeten Hilfsstoffe [1]. Darüber hinaus stellt eine vorliegende Schwangerschaft eine Kontraindikation dar.

### **Patientenpräferenzen**

Eltrombopag ist als Tablette verfügbar, aber mit diätischen Einschränkungen verbunden [2]. Romiplostim muss als subkutane Injektion, in der Regel durch einen Arzt, verabreicht werden [3]. Fostamatinib dagegen ist als Tablette verfügbar, die unabhängig von den Mahlzeiten und ohne diätische Einschränkungen eingenommen werden kann.

Aufgrund der chronischen Natur der Erkrankung ist weiterhin eine Eignung als Dauertherapie erforderlich. Dies ist bei momentan verfügbaren Therapien für die ITP nicht der Fall, insbesondere nicht bei den Glukokortikoiden, die aufgrund ihrer Nebenwirkungen eine langfristige Einnahme unmöglich machen (vgl. Abschnitt 3.2.2).

Es ist daher anzunehmen, dass eine Therapie mit Fostamatinib als einfacher und als für eine Langzeittherapie geeigneter angesehen werden wird. Auch könnte die Spezifität des Wirkmechanismus, der den Thrombozytenmangel nicht durch eine Anhebung der Neuproduktion kompensiert, sondern den pathologischen Abbau der Thrombozyten direkt adressiert, die Patientenpräferenz zugunsten von Fostamatinib beeinflussen [8].

### **Ambulanter/stationärer Sektor**

Die Unterscheidung zwischen der ambulanten und der stationären Behandlung ist für Fostamatinib nicht notwendig. Die Therapie ist auf eine chronische Erkrankung und damit auf eine Langzeittherapie ausgerichtet. Die Behandlung wird regulär im ambulanten Sektor erfolgen.

### **Fazit zu den Versorgungsanteilen**

Wie in Abschnitt 3.2.3 dargelegt, sind die Angaben zur Größe der Zielpopulation ausgesprochen unsicher. Einer der Hauptgründe dafür ist die Variabilität der Therapiesequenz, die eine Abschätzung der Patientenzahlen in den verschiedenen Therapielinien unmöglich

machen. Zudem entsteht durch die Seltenheit der Erkrankung eine epidemiologische Unsicherheit, die sich in der großen Spanne der Schätzung für die Inzidenz und Prävalenz ausdrückt. Aus diesem Grund erweisen sich belastbare Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen als schwierig.

*Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Aus den oben genannten Gründen können derzeit keine validen Angaben gemacht werden.

### **3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.*

*Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

*Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.*

Die relevanten Informationen zu Dosierung und Therapieschemata, um Behandlungsdauer und Verbrauch bestimmen zu können, wurden den Fachinformationen des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien entnommen [1-3].

Angaben zum durchschnittlichen Körpergewicht, auf dessen Grundlage entsprechende Dosisberechnungen durchgeführt werden, entstammen den Mikrozensus-Daten des Statistischen Bundesamtes [4].

Die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien wurden dem ABDA-Artikelstamm (Stand: 15.06.2020) entnommen. Die Kosten wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben in den Paragraphen § 130 SGB V und § 130a SGB V bestimmt.



Zur Ermittlung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden die jeweiligen Fachinformationen herangezogen [1-3]. Die monetäre Bewertung der Leistungen und die daraus resultierenden Angaben zu den Kosten sind dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (Stand: 2. Quartal 2020) entnommen [7].

Darüber hinaus wurden Informationen aus Dokumenten bestehender Beschlüsse des G-BA zur frühen Nutzenbewertung herangezogen.

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Den Angaben zu den Versorgungsanteilen liegen die Fachinformationen von Fostamatinib, Eltrombopag und Romiplostim sowie die Ausführungen in Abschnitt 3.2.2 zugrunde.

Alle herangezogenen Quellen sind in Abschnitt 3.3.8 angegeben.

### 3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Novartis (2010): Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Februar 2019 [Zugriff: 06.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Amgen (2009): Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2018 [Zugriff: 16.05.2019]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) (2018): Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit-Körpermaße der Bevölkerung. Ergebnisse des Mikrozensus 2017. [Zugriff: 19.09.2019]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab; Verfahrensnummer D-232. [Zugriff: 22.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-2774/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_BAnz.pdf).
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (2016): Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Elotuzumab; Verfahrensnummer D-232.

- [Zugriff: 22.09.2019]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01\\_AM-RL-XII\\_Elotuzumab\\_D-232\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4073/2016-12-01_AM-RL-XII_Elotuzumab_D-232_TrG.pdf).
7. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 11.06.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2.\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2._Quartal_2020.pdf).
  8. Newland A, Lee EJ, McDonald V, Bussel JB (2018): Fostamatinib for persistent/chronic adult immune thrombocytopenia. *Immunotherapy*; 10(1):9-25.

### **3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

#### **3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Die Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung von Fostamatinib sind in der Fachinformation dargelegt und im Folgenden widergegeben [1].

#### **Dosierung und Art der Anwendung**

Eine Behandlung mit Fostamatinib sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und von diesem durchgehend überwacht werden.

#### ***Dosierung***

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 50 000/ $\mu$ l zu erzielen und beizubehalten. Die Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit (siehe Tabelle 3-21).

Die empfohlene Anfangsdosis für Fostamatinib liegt bei 100 mg zweimal täglich.

Nach der Ersteinnahme von Fostamatinib kann die Dosis nach vier Wochen basierend auf der Thrombozytenzahl und der Verträglichkeit auf 150 mg zweimal täglich erhöht werden. Eine tägliche Dosis von 300 mg darf nicht überschritten werden.

#### ***Versäumte Dosis***

Im Falle einer versäumten Dosis Fostamatinib sollten die Patienten ihre nächste Dosis zum nächsten regulär geplanten Zeitpunkt einnehmen.

#### **Absetzen**

Die Behandlung mit Fostamatinib sollte nach einer 12-wöchigen Fostamatinib-Therapie abgesetzt werden, wenn die Thrombozytenzahl nicht auf ein ausreichendes Niveau angestiegen ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden.

#### **Überwachung und Dosisanpassungen**

Dosisanpassungen für Fostamatinib werden basierend auf der Verträglichkeit und der Thrombozytenzahl empfohlen. Das Management einiger Nebenwirkungen kann

Dosisunterbrechungen, -reduzierungen oder das Absetzen des Arzneimittels erfordern (siehe Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21).

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 wie in Tabelle *Tabelle 3-20* dargestellt angepasst werden. Wenn ein Patient beispielsweise die Höchstdosis erhält, wenn eine Nebenwirkung auftritt, würde die Dosis zuerst von 300 mg/Tag auf 200 mg/Tag reduziert werden.

Tabelle 3-20: Plan zur Reduzierung der Dosis

| Tagesdosis              | Verabreicht als:    |        |
|-------------------------|---------------------|--------|
|                         | morgens             | abends |
| 300 mg/Tag              | 150 mg              | 150 mg |
| 200 mg/Tag              | 100 mg              | 100 mg |
| 150 mg/Tag              | 150 mg <sup>1</sup> | ---    |
| 100 mg/Tag <sup>2</sup> | 100 mg <sup>1</sup> | ---    |

1 Einmal täglich einzunehmendes Fostamatinib sollte morgens eingenommen werden.

2 Wenn eine weitere Dosisreduzierung auf unter 100 mg/Tag erforderlich ist, ist Fostamatinib abzusetzen

Siehe Tabelle 3-21 für die empfohlenen Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen.

Tabelle 3-21: Empfohlene Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

| Nebenwirkung   | Empfohlene Maßnahmen   |
|--|--|
| <b>Hypertonie</b>  |  |
| Stufe 1: systolisch zwischen 130-139 oder diastolisch zwischen 80-89 mmHg      | Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bis der Blutdruck (BD) entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der Soll-BD nach 8 Wochen noch nicht erreicht wurde, ist Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis zu reduzieren (siehe Tabelle 3-20).   |
| Stufe 2: systolisch bei mindestens 140 oder diastolisch bei mindestens 90 mmHg | Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD mehr als 8 Wochen lang bei 140/90 mmHg oder höher liegt, reduzieren Sie Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis (siehe Tabelle 1). Wenn der BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, ist die Einnahme von Fostamatinib zu unterbrechen oder zu beenden.   |
| Hypertensive Krise: systolisch über 180 und/oder diastolisch über 120 mmHg     | Die Einnahme von Fostamatinib ist zu unterbrechen oder zu beenden. Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD auf weniger als den Soll-BD zurückgeht, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit derselben Tagesdosis fort. Wenn der wiederholt gemessene BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, setzen Sie Fostamatinib ab.  |
| <b>Lebertoxizität</b>  |  |
| AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und weniger als 5 x ULN                         | Wenn der Patient symptomatisch ist (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen): Fostamatinib unterbrechen. Leberfunktionstests (LFT) alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamtbilirubin unter 2 x ULN bleibt. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 3-20).  |
|  | Wenn der Patient asymptomatisch ist: LFT alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte unter 1,5 x ULN liegen und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt. Erwägen Sie die Unterbrechung oder Reduzierung der Fostamatinib-Dosis, wenn die ALT-/AST-Werte und Gesamt-BL in dieser Kategorie bleiben (ALT/AST ist 3 bis 5 x ULN und Gesamt-BL bleibt unter 2 x ULN). Wenn es abgesetzt wurde, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort (siehe Tabelle 3-20), wenn die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt. |
| AST/ALT ist 5 x ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt weniger als 2 x ULN       | Fostamatinib unterbrechen.<br>Prüfen Sie die LFT alle 72 Stunden erneut: Wenn die AST- und ALT-Werte fallen, prüfen Sie diese erneut, bis sie nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt; fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1). Wenn die AST-/ALT-Werte 2 Wochen oder länger bei 5 x ULN oder höher bleiben, setzen Sie Fostamatinib ab.   |
| AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt mehr als 2 x ULN          | Fostamatinib absetzen.   |

| Nebenwirkung   | Empfohlene Maßnahmen  |
|--|---|
| Erhöhtes unkonjugiertes (indirektes) BL bei Fehlen von anderen LFT-Abnormalitäten  | Fostamatinib ist unter häufiger Überwachung weiterhin einzunehmen, da die isolierte Erhöhung des unkonjugierten (indirekten) BL das Ergebnis einer UGT1A1-Hemmung sein kann.  |
| <b>Durchfall</b>   |   |
| Durchfall  | Behandeln Sie den Durchfall früh nach dem Auftreten mithilfe unterstützender Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr und/oder Arzneimittel gegen Durchfall), bis die Symptome verschwunden sind. Wenn die Symptome schwerwiegender werden (Schweregrad 3 oder höher), brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab. Wenn der Durchfall nur noch mild ist (Schweregrad 1), fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 3-20). |
| <b>Neutropenie</b>   |   |
| Neutropenie  | Wenn die absolute Neutrophilenzahl fällt (ANC-Wert von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ ) und nach 72 Stunden noch niedrig bleibt, brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab, bis ein ANC-Wert von mehr als $1,5 \times 10^9/l$ wieder erreicht ist. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 3-20).  |
| ALT: Alaninaminotransferase; AST: Aspartataminotransferase; BD: Blutdruck; BL: Bilirubin; ULN: oberer Grenzwert des Normalbereichs; ANC: absolute Neutrophilenzahl |   |

## Besondere Patientengruppen

### *Nierenfunktionsstörung*

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Leberfunktionsstörung*

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 (siehe Tabelle 3-20 und Tabelle 3-21 und Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

### *Ältere Patienten*

Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich.

### *Kinder und Jugendliche*

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 (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation der Fachinformation).

### **Art der Anwendung**

Fostamatinib ist zum Einnehmen.

Die Tabletten sollten zweimal täglich im Ganzen mit oder ohne Nahrung eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Im Falle von Verdauungsstörungen können die Tabletten mit Nahrung eingenommen werden.

### **Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 (Fachinformation) genannten sonstigen Bestandteile.

Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation).

### **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Sofern nicht anders festgelegt, basieren die Informationen auf der Placebo-kontrollierten ITP-Population.

#### ***Sonstige Bestandteile:***

Die TAVLESSE 100 mg Filmtablette enthält 23 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Die TAVLESSE 150 mg Filmtablette enthält 34 mg Natrium pro Tablette, entsprechend 1,7 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

#### ***Hypertonie***

Über den Dosisbereich hinweg, der bei gesunden Probanden untersucht wurde, scheint die Wirkung von R406 (dem aktiven Hauptmetaboliten von Fostaminib) auf den Blutdruck von der Dosis abhängig zu sein und zwischen den Versuchspersonen zu variieren. In der Placebo-kontrollierten ITP- Population wurde bei mit Fostaminib behandelten Patienten ein erhöhter Blutdruck, einschließlich der Entwicklung einer Hypertonie, gemeldet. Bei 1 Patienten (1 %) trat eine hypertensive Krise auf. Patienten mit einer bestehenden Hypertonie sind eventuell anfälliger für die hypertensiven Wirkungen von Fostaminib. In klinischen Studien verschwanden die Blutdruckwirkungen innerhalb einer Woche nach dem Absetzen der Behandlung.

Der Blutdruck des Patienten muss alle zwei Woche 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 Fostaminib unter Kontrolle bleibt. Wenn der erhöhte Blutdruck trotz einer angemessenen Behandlung bestehen bleibt, sollte der Arzt eine Unterbrechung, Reduzierung oder das Absetzen der Fostaminibdosis in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### ***Abnormalitäten bei Leberfunktionstests und Risiko einer Lebertoxizität***

In den Placebo-kontrollierten Studien zeigten Labortests bei 9 % der Patienten, die Fostaminib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 x oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN).

Eine geringe Datenmenge deutet auf ein erhöhtes Risiko für Hyperbilirubinämie bei Patienten mit genetischen Polymorphismen von UGT1A1 hin, z. B. Gilbert; der Arzt sollte diese Patienten häufig überwachen (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Bei allen Patienten kehrten die Transaminasen allgemein innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Großes Blutbild*

Der Arzt sollte das große Blutbild monatlich überwachen, einschließlich Thrombozytenzahl, bis eine stabile Thrombozytenzahl (von mindestens 50 000/ $\mu$ l) erreicht wurde. Danach sollte der Arzt das große Blutbild weiterhin regelmäßig überwachen, einschließlich der Neutrophilenzahl.

#### *Durchfall*

Durchfall ist die häufigste Nebenwirkung bei einer Fostamatinib-Behandlung, aber bei 1 % der Patienten trat ein schwerwiegender Durchfall auf. 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 (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Neutropenie*

Neutropenie trat bei 7 % der mit Fostamatinib behandelten Patienten auf, febrile Neutropenie bei 1 % der Patienten. Patienten mit Neutropenie können anfälliger für Infektionen sein. Der Arzt sollte die absolute Neutrophilenzahl monatlich überwachen. Der Arzt sollte die Toxizität durch eine Unterbrechung, Reduzierung oder ein Absetzen behandeln (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

#### *Infektionen*

Infektionen, einschließlich Pneumonie und Infektionen der Atemwege, wurden in den klinischen Studien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). 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.



### *Knochenumbau*

Seit in vitro gezeigt wurde, dass Fostamatinib nicht nur auf SYK abzielt, sondern auch auf andere Tyrosinkinase, die am Knochenstoffwechsel beteiligt sind (z. B. VEGFR, RET), bleiben potenzielle, nicht anvisierte Effekte auf den Knochenumbau oder die Knochenbildung unbestimmt, insbesondere bei Patienten mit Osteoporose, Patienten mit Frakturen oder Jugendlichen, bei denen die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen sind. Daher wird eine engmaschige Überwachung bei diesen Patienten empfohlen. Das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer fortgeführten Behandlung bei der Heilung einer Knochenfraktur sollte sorgfältig vom Arzt bewertet werden.

## **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

### *Wirkungen anderer Arzneimittel auf Fostamatinib*

Die gleichzeitige Anwendung von Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor (600 mg einmal täglich für 8 Tage), mit einer einzelnen Dosis von 150 mg Fostamatinib senkte die Konzentrations- Zeit-Kurve (AUC) von R406 um 75 % und seine  $C_{max}$  um 59 %.

Die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Induktoren verringert die Exposition gegenüber R406, was zu einer reduzierten Wirksamkeit führt. Deshalb wird die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Induktoren nicht empfohlen. Die gleichzeitige Einnahme von Fostamatinib mit starken CYP3A4-Hemmern erhöht die Exposition gegenüber R406 (der aktive Hauptmetabolit), der das Risiko von Nebenwirkungen steigern kann. Der Patient sollte auf Toxizitäten von Fostamatinib überwacht werden, was eine Dosisreduzierung erforderlich machen kann (siehe Tabelle 3-20), wenn es gleichzeitig mit starken CYP3A4-Hemmern verabreicht wird. Bei der Behandlung mit starken CYP3A4-Hemmern über kürzere Zeiträume, z. B. Behandlung mit Antimykotika oder antibakteriellen Mitteln, könnten Dosisreduzierungen ab dem Beginn der zusätzlichen Therapie gerechtfertigt sein. Eine zweiteilige Reduzierung der Häufigkeit der Doseinnahme (d. h. 150 mg zweimal täglich auf 150 mg einmal täglich oder 100 mg zweimal täglich auf 100 mg einmal täglich) von Fostamatinib bei Vorhandensein eines starken CYP3A4-Hemmers ist gerechtfertigt. Zwei bis drei Tage nach dem Absetzen der begleitenden Anwendung eines starken CYP3A4-Hemmers kann die Wiederaufnahme der Fostamatinib-Dosis erfolgen, die vor der begleitenden Anwendung des Hemmers eingenommen wurde, wenn dies dem Arzt angemessen erscheint.

Die gleichzeitige Einnahme von Ketoconazol, einem starken CYP3A4-Hemmer (200 mg zweimal täglich für 3,5 Tage), mit einer einzelnen Dosis von 80 mg Fostamatinib (0,53-mal die 150 mg-Dosis) erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von R406 um 102 % und seine  $C_{max}$  um 37 %.

Andere Arzneimittel mit einem starken CYP3A4-Hemmungspotenzial bei der gleichzeitigen Einnahme mit Fostamatinib sind:

*Boceprevir, Cobicistat, Conivaptan, Danoprevir und Ritonavir, Elvitegravir und Ritonavir, Grapefruitsaft, Indinavir und Ritonavir, Itraconazol, Ketoconazol, Lopinavir und Ritonavir, Paritaprevir und Ritonavir und (Ombitasvir und/oder Dasabuvir), Posaconazol, Ritonavir,*

*Saquinavir und Ritonavir, Telaprevir, Tipranavir und Ritonavir, Troleandomycin, Voriconazol, Clarithromycin, Diltiazem, Idelalisib, Nefazodon, Nelfinavir*

Die gleichzeitige Anwendung von Verapamil, einem mittelstarken CYP3A4-Hemmer (80 mg dreimal täglich für 4 Tage) mit einer einzelnen Dosis von 150 mg Fostamatinib erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von R406 (dem aktiven Hauptmetabolit) um 39 % und seine  $C_{\max}$  um 6 %.

***Ein erhöhter pH-Wert des Magens hat keine Auswirkungen auf die Exposition gegenüber R406***

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib mit 150 mg Ranitidin, einem H<sub>2</sub>-Blocker, der den pH- Wert des Magens erhöht, hatte keine klinisch relevanten Auswirkungen auf die R406-Exposition.

***Wirkungen von Fostamatinib auf andere Arzneimittel***

**CYP3A4-Substrat**

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib kann die systemische Exposition gegenüber manchen Arzneimitteln, die das CYP3A4-Substrat enthalten, verstärken. Patienten sollten auf Toxizitäten von Arzneimitteln, die das CYP3A4-Substrat enthalten, überwacht werden, was eine Dosisreduzierung erforderlich machen kann, wenn sie gleichzeitig mit Fostamatinib behandelt werden.

Die gleichzeitige Anwendung von Simvastatin (Einzeldosis, 40 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) von Simvastatin um 64 % und seine  $C_{\max}$  um 113 % und die Konzentrations-Zeit-Kurve von Simvastatin-Säure um 66 % und seine  $C_{\max}$  um 83 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Midazolam (Einzeldosis, 7,5 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Midazolam um 23 % und seine  $C_{\max}$  um 9%.

Die gleichzeitige Anwendung eines kombinierten hormonellen Verhütungsmittels mit 0,03 mg Ethinylestradiol zusammen mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit- Kurve um 28 % und  $C_{\max}$  um 34 %.

***BCRP- und P-gp-Substrat***

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib kann die Konzentrationen der P-gp-Substrate (z. B. Digoxin) und BCRP-Substrate (z. B. Rosuvastatin) erhöhen. Die Toxizitäten dieser Arzneimittel sollten überwacht werden, da bei gleichzeitiger Anwendung mit Fostamatinib möglicherweise eine Dosisreduzierung erforderlich ist. Im Falle von Rosuvastatin sollte der Wechsel zu einer anderen Behandlung erwogen werden und im Falle von Digoxin könnte eine zusätzliche Überwachung der Behandlungsarzneimittel erforderlich sein.

Die gleichzeitige Anwendung von Rosuvastatin (Einzeldosis, 20 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Rosuvastatin um 95 % und seine  $C_{max}$  um 88 %.

Die gleichzeitige Anwendung von Digoxin (0,25 mg einmal täglich) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Digoxin um 37 % und seine  $C_{max}$  um 70 %.

### ***CYP2C8-Substrat***

Die gleichzeitige Anwendung von Fostamatinib hat keine Auswirkung auf die Exposition gegenüber Arzneimitteln, die das CYP2C8-Substrat enthalten. Es sind keine Dosisanpassungen für Arzneimittel, die das CYP2C8-Substrat enthalten, notwendig.

Die gleichzeitige Anwendung von Pioglitazon (Einzeldosis, 30 mg) mit Fostamatinib 100 mg zweimal täglich erhöhte die Konzentrations-Zeit-Kurve von Pioglitazon um 18 % und senkte seine  $C_{max}$  um 17 %. Die Konzentrations-Zeit-Kurve von Hydroxyl-Pioglitazon und seine  $C_{max}$  verringerten sich um 10 % bzw. 9 %.

### ***Wirkung auf Warfarin***

Da die SYK-Hemmung potenzielle Auswirkungen auf die Thrombozytenaggregation haben kann, sollte die antikoagulante Wirkung (z. B. INR) ggf. überwacht werden, wenn Antikoagulanzen mit einem engen therapeutischen Index wie Warfarin zusammen mit Fostamatinib verabreicht werden.

Die gleichzeitige Anwendung mit JAK-Hemmern, TPO-RA, Rituximab und anderen immunmodulierenden Mitteln wurde nicht untersucht.

### ***In-vitro-Untersuchungen***

Fostamatinib ist in vitro ein Hemmer des menschlichen P-gp-Efflux-Transporters.

CYP3A4 und UGT1A9 sind am Stoffwechsel von R406 beteiligt. R406 ist ein Substrat von P-gp, aber nicht von anderen wichtigen Transportern (OAT1/3, OCT2, OATP1B1/3, MRP2 und BCRP). R406 kann CYP3A4 und BCRP hemmen und die CYP2C8-Aktivität induzieren. R406 ist kein Hemmer von CYP2C8 und UGT2B7.

R406 ist ein Hemmer von UGT1A1. Das Hemmen von UGT1A1 kann zu erhöhtem unkonjugiertem Bilirubin bei Fehlen anderer Leberfunktionstest-Abnormalitäten führen. Patienten sollten auf eine Toxizität von Arzneimitteln überwacht werden, die ausgeprägt von UGT1A1 metabolisiert werden.

Obwohl R406 in vitro keine Hemmungsaktivität gegenüber UGT2B7 aufweist und in vivo als schwacher UGT1A1-Hemmer angesehen wird, wurde die Auswirkung auf andere UGT noch nicht bestimmt. Das Potenzial einer gleichzeitigen Anwendung von PK DDI und Acetaminophen bleibt deshalb unbestimmt.

## **Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### ***Gebärfähige Frauen/Verhütung***

Frauen im gebärfähigen Alter müssen während der Behandlung und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis eine effektive Verhütung anwenden.

### ***Schwangerschaft***

Basierend auf Ergebnissen von Tierversuchen und seinem Wirkmechanismus kann Fostamatinib dem Fötus schaden, wenn es schwangeren Frauen verabreicht wird. Schwangere Frauen sollten deshalb über die potenziellen Risiken für den Fötus aufgeklärt werden.

Schwangerschaften, die während der klinischen Studien auftraten, führten zu gesunden Neugeborenen sowie Totgeburten/Spontanaborten und Fehlgeburten (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

Wenn eine Patientin während der Einnahme von Fostamatinib schwanger wird, ist die Behandlung abzusetzen. Fostamatinib darf nicht während der Schwangerschaft angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3 und 5.3 der Fachinformation).

### ***Stillzeit***

Es ist nicht bekannt, ob Fostamatinib bzw. seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Verfügbare pharmakokinetische/toxikologische Daten bei Tieren haben gezeigt, dass Fostamatinib-Metaboliten in die Muttermilch übergehen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Ein Risiko für das neugeborene Kind bzw. den Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte während der Behandlung mit Fostamatinib und mindestens einen Monat lang nach der letzten Dosis unterbrochen werden.

### ***Fortpflanzungsfähigkeit***

Es liegen keine Daten über die Auswirkungen von Fostamatinib auf die menschliche Fertilität vor. Basierend auf den Ergebnissen von reduzierten Schwangerschaftsraten bei Tierversuchen kann Fostamatinib die weibliche Fertilität beeinträchtigen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Tierversuche haben keine negativen Auswirkungen auf die männliche Fertilität gezeigt. Da es keine Hinweise auf ein mutagenes oder klastogenes Potenzial gibt, gibt es keine Bedenken hinsichtlich von Männern vermittelten Geburtsfehlern.

## **Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Es wird nicht erwartet, dass Fostamatinib einen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat. Der Patient sollte es vermeiden, Auto zu fahren oder Maschinen zu bedienen, wenn ihm schwindlig ist.

## **Nebenwirkungen**

### ***Zusammenfassung des Sicherheitsprofils***

In den Placebo-kontrollierten ITP-Studien umfassten die schwerwiegenden Nebenwirkungen febrile Neutropenie, Durchfall, Pneumonie und hypertensive Krise, die jeweils bei 1 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, auftraten. Zusätzlich dazu umfassten die schwerwiegenden Nebenwirkungen bei Patienten, die Fostamatinib erhielten, Atemnot und Bluthochdruck (jeweils 2 %) sowie Neutropenie, Arthralgie, Schmerzen im Brustkorb, Durchfall, Schwindel, Nephrolithiasis, Gliederschmerzen, Zahnschmerzen, Ohnmacht und Hypoxie (jeweils 1 %).

### ***Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen***

Es werden die Nebenwirkungen aus den Placebo-kontrollierten klinischen Studien vorgestellt und für die jeweilige bevorzugte Bezeichnung in MedDRA gemäß der primären Systemorganklasse angeordnet. Die Nebenwirkungen werden innerhalb der Systemorganklasse nach Häufigkeit sortiert und nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Die Häufigkeiten sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ), häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), sehr selten ( $< 1/10.000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3-22: Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

| MedDRA-Systemorganklasse                                     | Häufigkeit   | Nebenwirkungen  |
|--|--------------|---|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen                      | Gelegentlich | Pneumonie (Lungenentzündung)  |
|  | Häufig       | Infektion der oberen Atemwege, Infektion der Atemwege, Bronchitis, Infektion der unteren Atemwege, Virusinfektion der oberen Atemwege   |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems                 | Häufig       | Neutropenie, febrile Neutropenie  |
| Erkrankungen des Nervensystems                               | Sehr häufig  | Schwindel   |
|  | Häufig       | Dysgeusie   |
| Gefäßerkrankungen  | Sehr häufig  | Hypertonie  |
|  | Gelegentlich | Hypertensive Krise  |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts                      | Sehr häufig  | Durchfall, Übelkeit, häufiger Stuhlgang   |
|  | Häufig       | Unterleibsschmerzen, Bauchschmerzen,  |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes           | Häufig       | Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulöser Ausschlag   |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | Häufig       | Schmerzen im Brustkorb, Müdigkeit, grippeartige Erkrankung,   |
| Untersuchungen   | Sehr häufig  | Alaninaminotransferase erhöht, Aspartataminotransferase erhöht, Blutdruck erhöht, Blutdruck diastolisch abnormal, Blutdruck diastolisch erhöht, Blutdruck systolisch erhöht, Leberenzym erhöht, Leberfunktionstest abnormal |
|  | Häufig       | Neutrophilenzahl verringert   |

### ***Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen***

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in Verbindung mit Fostamatinib waren Hypertonie, Abnormalitäten des Leberfunktionstests, Durchfall, Neutropenie und Infektionen.

#### *Hypertonie*

Erhöhungen des Blutdrucks waren in frühen Studien mit Fostamatinib bei gesunden Probanden dosisabhängig (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Das Auftreten der Hypertonie waren innerhalb von Tagen nach dem Absetzen der Dosis bei diesen Probanden reversibel.

In den Placebo-kontrollierten Studien wurden in der Placebo-kontrollierten ITP-Population von 27,5 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 12,5 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Hypertonie-bedingte Nebenwirkungen gemeldet. Die Hypertonie-bedingten Nebenwirkungen waren meist von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad, wobei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Proband, der das Placebo erhielt, eine schwerwiegende Hypertonie erlitten. Hypertensive Krisen wurden als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet und traten bei 1 (1 %) der Patienten, die Fostamatinib erhielten, auf.

Bei 4 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und keinen Patienten, die das Placebo erhielten, waren Dosisanpassungen (Reduzierung oder Unterbrechung) erforderlich. Das Studienarzneimittel wurde bei 1 Patienten, der das Placebo erhielt, und keinen Patienten, die Fostamatinib erhielten, aufgrund einer Hypertonie-bedingten Nebenwirkung abgesetzt.

Ungefähr 20 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, benötigten mindestens 1 Maßnahme hinsichtlich Hypertonie-bedingten Ereignissen: Erhöhung der blutdrucksenkenden Arzneimittel und/oder ein neues blutdrucksenkendes Arzneimittel.

#### *Abnormalitäten bei Leberfunktionstests und Risiko einer Lebertoxizität*

Es wurden leichte bis mittelstarke Erhöhungen der Leberenzyme (ALT und AST) bei mit Fostamatinib behandelten, gesunden Probanden in Phase-I-Studien beobachtet, die bei den höheren getesteten Dosen häufiger auftraten (250 mg, oral, zweimal täglich). Diese Änderungen waren leicht und allesamt reversibel (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 11 % und 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, Nebenwirkungen durch eine Erhöhung der Transaminasen (ALT und AST erhöht) gemeldet. Alle Erhöhungen der Transaminasen waren von leichtem bis mittelstarkem Schweregrad und bei 8 Patienten war eine Dosisanpassung (Dosisreduzierung oder -unterbrechung) erforderlich. Ein Patient setzte Fostamatinib aufgrund der Erhöhung der Transaminase (ALT erhöht) ab; dieses Problem klang nach dem Absetzen der Behandlung ab.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population zeigten Laboruntersuchungen bei 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 x oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN). Die maximalen ALT- und/oder AST-Werte lagen bei 1 Patienten, der Fostamatinib erhielt, bei mehr als 10 x ULN. Die Erhöhung der Transaminasen kehrte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. Die mediane Zeitspanne (Bereich) bis zum Auftreten der Erhöhung der Transaminasen betrug 58 Tage (43 bis 127) und die mediane Dauer (Bereich) jedes Ereignisses lag bei 14,5 Tagen (6 bis 28 Tage).

#### *Durchfall*

Magen-Darm-Beschwerden, spezifisch nichtinfektiöser Durchfall, waren unter den häufigsten Nebenwirkungen, die von mit Fostamatinib behandelten Patienten während des klinischen Entwicklungsprogramms gemeldet wurden. Nichtinfektiöser Durchfall wird definitiv als in Verbindung mit der Fostamatinib-Behandlung stehend angesehen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population war der nichtinfektiöse Durchfall die am häufigsten gemeldete Magen-Darm-Beschwerde und trat bei 31 % der Versuchspersonen, die Fostamatinib erhielten, auf. Nichtinfektiöser Durchfall war meist von einem leichten bis mittelmäßigen Schweregrad. Die Mehrheit der Versuchspersonen mit mittelschwerem Durchfall erhielt Arzneimittel gegen Durchfall (Loperamid), um die Symptome zu lindern. Schwerer Durchfall wurde von 1 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne gemeldet. Es wurden bei ungefähr 5 % der Versuchspersonen, die

Fostamatinib erhielten, Dosisanpassungen (Unterbrechung oder Reduzierung) gemeldet; jedoch wurde das Studienarzneimittel in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne von nur einer einzigen Versuchsperson, die Fostamatinib erhielt, aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.

Ungefähr 25 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, bekamen in den ersten 12 Behandlungswochen in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne Durchfall. Unter den Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Durchfall, die Fostamatinib erhielten, lag die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten des mittelschweren oder schweren Durchfalls bei 57 Tagen und die Symptome dauerten im Median ungefähr 15 Tage an.

### *Neutropenie*

In der anfänglichen Phase-I-Studie am Menschen wurde beobachtet, dass der biologisch aktive

Bestandteil von Fostamatinib bei höheren Fostamatinibdosen (bis zu 300 mg zweimal täglich) signifikante Verringerungen der Neutrophilenzahl herbeiführte, was bei Absetzen der Behandlung rasch reversibel war (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Die Schnelligkeit der Wiederherstellung lässt auf einen Kompartimenteffekt anstelle eines Effekts auf Vorläufer schließen. Diese Auswirkung auf die Neutrophilenzahl wurde in allen klinischen Programmen beobachtet.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 7 % der Patienten in der Fostamatinib-Gruppe und bei keinen Patienten in der Placebo-Gruppe eine Nebenwirkung aufgrund einer Neutropenie gemeldet. Die meisten Nebenwirkungen aufgrund einer Neutropenie wurden nicht mit einer Infektion in Verbindung gebracht und waren leicht bis mittelschwer. Eine schwere Neutropenie wurde von 2 Patienten gemeldet; 1 davon war eine schwerwiegende Nebenwirkung von febriler Neutropenie, die einer unbekanntem Infektion zugeschrieben wurde. Drei Patienten erforderten eine Dosisanpassung wegen der Neutropenie gemäß dem Prüfplan und bei 1 Patient wurde das Studienarzneimittel aufgrund einer Neutropenie abgesetzt. Bis auf eine waren alle Neutropenie-bedingten Nebenwirkungen am Ende der Studie abgeklungen.

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population gab es bei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und bei keinen Patienten, die ein Placebo erhielten, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen  $\geq 0,5$  und  $< 1,0 \times 10^9/l$ . Es gab bei sieben Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Patienten, der das Placebo erhielt, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen  $\geq 1,0$  und  $< 1,5 \times 10^9/l$ . Bei keinem Patienten gab es eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf  $< 0,5 \times 10^9/l$ .

### *Infektionen*

In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden von 30 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 20 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Nebenwirkungen in Bezug auf Infektionen gemeldet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation). Infektionen der Atemwege machten 60 % der Nebenwirkungen in der Fostamatinib-Gruppe und 40 % der Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe aus. Es wurden keine systemischen opportunistischen Infektionen im Fostamatinib-Programm gemeldet. Schwerwiegende Nebenwirkungen hinsichtlich Infektionen traten gelegentlich auf.



Schwerwiegende Infektionen umfassten Pneumonie und grippeähnliche Erkrankung (jeweils 1 Patient in der Fostamatinib-Gruppe) und Sepsis (1 Patient in der Placebo-Gruppe). Ein Patient in der Fostamatinib-Gruppe setzte die Studienbehandlung aufgrund einer Infektion (Pneumonie) ab. Neutropenie wurde nur selten mit einer Infektion in Verbindung gebracht.

### ***Ältere Patienten***

Von der Gesamtanzahl an Patienten in klinischen Studien für Fostamatinib waren 16,4 % 65 Jahre alt oder älter und 2,4 % 75 Jahre alt oder älter. Allgemein war die Anzahl der Nebenwirkungen bei den älteren Patienten höher.

Bei den Patienten im Alter ab 65 Jahren traten bei 6 (21 %) Patienten schwerwiegende Nebenwirkungen und bei 5 (18 %) Nebenwirkungen auf, die zu einem Absetzen der Behandlung führten, während bei den Patienten unter 65 Jahren bei 7 (9%) schwerwiegende Nebenwirkungen bzw. bei 5 (7 %) Nebenwirkungen auftraten, die zu einem Absetzen der Behandlung führten. Bei den Patienten im Alter ab 65 Jahren, die Fostamatinib erhielten, trat bei 11 (39 %) eine Hypertonie auf, während es in der Placebo-Gruppe 2 (18 %) waren; im Vergleich dazu trat diese bei den Patienten unter 65 Jahren bei 17 (23 %) der Fostamatinib-Gruppe bzw. 4 (11 %) der Placebo-Gruppe auf.

### ***Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen***

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

### ***Überdosierung***

Es gibt kein bestimmtes Gegenmittel bei einer Überdosierung von Fostamatinib und die Menge an R406, die durch eine Dialyse entfernt werden kann, ist vernachlässigbar. Im klinischen Entwicklungsprogramm gab es keine Erfahrung mit einer Überdosierung. Im Falle einer Überdosierung sollte der Arzt den Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome von Nebenwirkungen, wie sie in Abschnitt 4.2 (Fachinformation) beschrieben sind, überwachen und die Nebenwirkungen mit unterstützenden Mitteln behandeln.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen**

*Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Gemäß Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des EPARs unterliegt Fostamatinib der eingeschränkten ärztlichen Verschreibung [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels**

*Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Für Fostamatinib wurde kein Annex IV erstellt [2].

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan**

*Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Entsprechend gesetzlicher Bestimmung unterliegt Fostamatinib als neu zugelassenes Arzneimittel der zusätzlichen Überwachung. Dem entsprechend sind sowohl in der Fach- als auch der Gebrauchsinformation die erforderlichen Hinweise, angebracht.

Die nachfolgende Tabelle enthält eine Zusammenfassung der im EPAR aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung [2].

Tabelle 3-23: Übersicht über Maßnahmen zum Risikominimierung von Fostamatinib.

| Sicherheitsaspekt                      | Routinemaßnahmen zur Risikominimierung  | Weitere Maßnahmen zur Risikominimierung |
|--|---|---|
| <b>Wichtige identifizierte Risiken</b> |   |   |
| Durchfall                              | <p><b>Fachinformation</b></p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Magen-Darm-Beschwerden, spezifisch nichtinfektiöser Durchfall, waren unter den häufigsten Nebenwirkungen, die von mit Fostamatinib behandelten Patienten während des klinischen Entwicklungsprogramms gemeldet wurden. Nichtinfektiöser Durchfall wird definitiv als in Verbindung mit der Fostamatinib-Behandlung stehend angesehen (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population war der nichtinfektiöse Durchfall die am häufigsten gemeldete Magen-Darm-Beschwerde und trat bei 31 % der Versuchspersonen, die Fostamatinib erhielten, auf. Nichtinfektiöser Durchfall war meist von einem leichten bis mittelmäßigen Schweregrad. Die Mehrheit der Versuchspersonen mit mittelschwerem Durchfall erhielt Arzneimittel gegen Durchfall (Loperamid), um die Symptome zu lindern. Schwerer Durchfall wurde von 1 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne gemeldet. Es wurden bei ungefähr 5 % der Versuchspersonen, die Fostamatinib erhielten, Dosisanpassungen (Unterbrechung oder Reduzierung) gemeldet; jedoch wurde das Studienarzneimittel in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne von nur einer einzigen Versuchsperson, die Fostamatinib erhielt, aufgrund von Nebenwirkungen abgesetzt.</p> <p>Ungefähr 25 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, bekamen in den ersten 12 Behandlungswochen in der Placebo-kontrollierten Zeitspanne Durchfall. Unter den Patienten mit mittelschwerem bis schwerem Durchfall, die Fostamatinib erhielten, lag die mediane Dauer bis zum ersten Auftreten des mittelschweren oder schweren Durchfalls bei 57 Tagen und die Symptome dauerten im Median ungefähr 15 Tage an.</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Behandeln Sie den Durchfall früh nach dem Auftreten mithilfe unterstützender Maßnahmen (z. B. Ernährungsumstellung, Flüssigkeitszufuhr und/oder Arzneimittel gegen Durchfall), bis die Symptome verschwunden sind. Wenn die Symptome schwerwiegender werden (Schweregrad 3 oder höher), brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab. Wenn der Durchfall nur noch mild ist (Schweregrad 1), fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).</p> | Keine.                                  |

|            |  |        |
|------------|--|--------|
|            | <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Durchfall ist die häufigste Nebenwirkung bei einer Fostamatinib-Behandlung, aber bei 1 % der Patienten trat ein schwerwiegender Durchfall auf. 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 (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Sonstige</b></p> <p>Fostamatinib unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>   |        |
| Hypertonie | <p><b>Fachinformation</b></p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Erhöhungen des Blutdrucks waren in frühen Studien mit Fostamatinib bei gesunden Probanden dosisabhängig (siehe Abschnitt 4.4). Das Auftreten der Hypertonie waren innerhalb von Tagen nach dem Absetzen der Dosis bei diesen Probanden reversibel.</p> <p>In den Placebo-kontrollierten Studien wurden in der Placebo-kontrollierten ITP-Population von 27,5 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 12,5 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Hypertonie-bedingte Nebenwirkungen gemeldet. Die Hypertonie-bedingten Nebenwirkungen waren meist von leichtem oder mittelschwerem Schweregrad, wobei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Proband, der das Placebo erhielt, eine schwerwiegende Hypertonie erlitten. Hypertensive Krisen wurden als schwerwiegende Nebenwirkung gemeldet und traten bei 1 (1 %) der Patienten, die Fostamatinib erhielten, auf. Bei 4 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und keinen Patienten, die das Placebo erhielten, waren Dosisanpassungen (Reduzierung oder Unterbrechung) erforderlich. Das Studienarzneimittel wurde bei 1 Patienten, der das Placebo erhielt, und keinen Patienten, die Fostamatinib erhielten, aufgrund einer Hypertonie-bedingten Nebenwirkung abgesetzt.</p> <p>Ungefähr 20 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, benötigten mindestens 1 Maßnahme hinsichtlich Hypertonie-bedingten Ereignissen: Erhöhung der blutdrucksenkenden Arzneimittel und/oder ein neues blutdrucksenkendes Arzneimittel.</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben zur Hypertonie:</p> <p><i>Stufe 1: systolisch zwischen 130-139 oder diastolisch zwischen 80-89 mmHg:</i> Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bei Patienten mit erhöhtem kardiovaskulären Risiko bis der Blutdruck (BD) entsprechend</p> | Keine. |

|                 |  |        |
|-----------------|--|--------|
|                 | <p>unter Kontrolle ist. Wenn der Soll-BD nach 8 Wochen noch nicht erreicht wurde, ist Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis zu reduzieren (siehe Tabelle 1).</p> <p><i>Stufe 2: systolisch bei mindestens 140 oder diastolisch bei mindestens 90 mmHg:</i> Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD mehr als 8 Wochen lang bei 140/90 mmHg oder höher liegt, reduzieren Sie Fostamatinib auf die nächst geringere Tagesdosis (siehe Tabelle 1). Wenn der BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, ist die Einnahme von Fostamatinib zu unterbrechen oder zu beenden.</p> <p><i>Hypertensive Krise: systolisch über 180 und/oder diastolisch über 120 mmHg:</i> Die Einnahme von Fostamatinib ist zu unterbrechen oder zu beenden. Verabreichen oder steigern Sie die Dosis eines blutdrucksenkenden Arzneimittels bis der BD entsprechend unter Kontrolle ist. Wenn der BD auf weniger als den Soll-BD zurückgeht, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit derselben Tagesdosis fort. Wenn der wiederholt gemessene BD trotz einer aggressiven blutdrucksenkenden Behandlung mehr als 4 Wochen lang bei 160/100 mmHg oder höher bleibt, setzen Sie Fostamatinib ab.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Über den Dosisbereich hinweg, der bei gesunden Probanden untersucht wurde, scheint die Wirkung von R406 (dem aktiven Hauptmetaboliten von Fostamatinib) auf den Blutdruck von der Dosis abhängig zu sein und zwischen den Versuchspersonen zu variieren. In der Placebo-kontrollierten ITP- Population wurde bei mit Fostamatinib behandelten Patienten ein erhöhter Blutdruck, einschließlich der Entwicklung einer Hypertonie, gemeldet. Bei 1 Patienten (1 %) trat eine hypertensive Krise auf. Patienten mit einer bestehenden Hypertonie sind eventuell anfälliger für die hypertensiven Wirkungen von Fostamatinib. In klinischen Studien verschwanden die Blutdruckwirkungen innerhalb einer Woche nach dem Absetzen der Behandlung.</p> <p>Der Blutdruck des Patienten muss alle zwei Woche 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 bestehen bleibt, sollte der Arzt eine Unterbrechung, Reduzierung oder das Absetzen der Fostamatinibdosis in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Sonstige</b></p> <p>Fostamatinib unterliegt der Verschreibungspflicht.</p> |        |
| Hepatotoxizität | <p><b>Fachinformation</b></p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p>  | Keine. |

|  |   |  |  |   |  |
|--|---|--|--|---|--|
|  | <p>Es wurden leichte bis mittelstarke Erhöhungen der Leberenzyme (ALT und AST) bei mit Fostamatinib behandelten, gesunden Probanden in Phase-I-Studien beobachtet, die bei den höheren getesteten Dosen häufiger auftraten (250 mg, oral, zweimal täglich). Diese Änderungen waren leicht und allesamt reversibel (siehe Abschnitt 4.4).</p> <p>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 11 % und 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, Nebenwirkungen durch eine Erhöhung der Transaminasen (ALT und AST erhöht) gemeldet. Alle Erhöhungen der Transaminasen waren von leichtem bis mittelstarkem Schweregrad und bei 8 Patienten war eine Dosisanpassung (Dosisreduzierung oder -unterbrechung) erforderlich. Ein Patient setzte Fostamatinib aufgrund der Erhöhung der Transaminase (ALT erhöht) ab; dieses Problem klang nach dem Absetzen der Behandlung ab.</p> <p>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population zeigten Laboruntersuchungen bei 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 x oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN). Die maximalen ALT- und/oder AST-Werte lagen bei 1 Patienten, der Fostamatinib erhielt, bei mehr als 10 x ULN. Die Erhöhung der Transaminasen kehrte innerhalb von 2 bis 4 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. Die mediane Zeitspanne (Bereich) bis zum Auftreten der Erhöhung der Transaminasen betrug 58 Tage (43 bis 127) und die mediane Dauer (Bereich) jedes Ereignisses lag bei 14,5 Tagen (6 bis 28 Tage).</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben zur Lebertoxizität:</p> <table border="1" data-bbox="539 1182 1225 2002"> <tr> <td data-bbox="539 1182 778 2002" rowspan="2">AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und weniger als 5 x ULN</td> <td data-bbox="778 1182 1225 1570">Wenn der Patient symptomatisch ist (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen): Fostamatinib unterbrechen. Leberfunktionstests (LFT) alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamtbilirubin unter 2 x ULN bleibt. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).</td> </tr> <tr> <td data-bbox="778 1570 1225 2002">Wenn der Patient asymptomatisch ist: LFT alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte unter 1,5 x ULN liegen und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt. Erwägen Sie die Unterbrechung oder Reduzierung der Fostamatinib-Dosis, wenn die ALT-/AST-Werte und Gesamt-BL in dieser Kategorie bleiben (ALT/AST ist 3 bis 5 x ULN und Gesamt-BL bleibt unter 2 x ULN). Wenn es abgesetzt wurde, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort</td> </tr> </table> | AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und weniger als 5 x ULN | Wenn der Patient symptomatisch ist (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen): Fostamatinib unterbrechen. Leberfunktionstests (LFT) alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamtbilirubin unter 2 x ULN bleibt. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1). | Wenn der Patient asymptomatisch ist: LFT alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte unter 1,5 x ULN liegen und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt. Erwägen Sie die Unterbrechung oder Reduzierung der Fostamatinib-Dosis, wenn die ALT-/AST-Werte und Gesamt-BL in dieser Kategorie bleiben (ALT/AST ist 3 bis 5 x ULN und Gesamt-BL bleibt unter 2 x ULN). Wenn es abgesetzt wurde, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort |  |
| AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und weniger als 5 x ULN | Wenn der Patient symptomatisch ist (z. B. Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen): Fostamatinib unterbrechen. Leberfunktionstests (LFT) alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamtbilirubin unter 2 x ULN bleibt. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).  |  |  |   |  |
|  | Wenn der Patient asymptomatisch ist: LFT alle 72 Stunden erneut überprüfen, bis die ALT-/AST-Werte unter 1,5 x ULN liegen und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt. Erwägen Sie die Unterbrechung oder Reduzierung der Fostamatinib-Dosis, wenn die ALT-/AST-Werte und Gesamt-BL in dieser Kategorie bleiben (ALT/AST ist 3 bis 5 x ULN und Gesamt-BL bleibt unter 2 x ULN). Wenn es abgesetzt wurde, fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort   |  |  |   |  |

|  |   |  |  |
|--|---|--|--|
|  |   | (siehe Tabelle 1), wenn die ALT-/AST-Werte nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt.  |  |
|  | AST/ALT ist 5 x ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt weniger als 2 x ULN  | Fostamatinib unterbrechen.<br>Prüfen Sie die LFT alle 72 Stunden erneut: Wenn die AST- und ALT-Werte fallen, prüfen Sie diese erneut, bis sie nicht mehr erhöht sind (unter 1,5 x ULN) und Gesamt-BL unter 2 x ULN bleibt; fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigeren Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1). Wenn die AST-/ALT-Werte 2 Wochen oder länger bei 5 x ULN oder höher bleiben, setzen Sie Fostamatinib ab. |  |
|  | AST/ALT ist 3 x ULN oder höher und Gesamt-BL beträgt mehr als 2 x ULN   | Fostamatinib absetzen.   |  |
|  | Erhöhtes unkonjugiertes (indirektes) BL bei Fehlen von anderen LFT-Abnormalitäten   | Fostamatinib ist unter häufiger Überwachung weiterhin einzunehmen, da die isolierte Erhöhung des unkonjugierten (indirekten) BL das Ergebnis einer UGT1A1-Hemmung sein kann.   |  |
|  | <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>In den Placebo-kontrollierten Studien zeigten Labortests bei 9 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, aber nicht bei den Placebo-Patienten maximale ALT-/AST-Werte von mehr als 3 x oberer Grenzwert des Normalbereichs (ULN).</p> <p>Eine geringe Datenmenge deutet auf ein erhöhtes Risiko für Hyperbilirubinämie bei Patienten mit genetischen Polymorphismen von UGT1A1 hin, z. B. Gilbert; der Arzt sollte diese Patienten häufig überwachen (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p>Bei allen Patienten kehrten die Transaminasen allgemein innerhalb von 2 bis 6 Wochen nach der Dosisanpassung wieder zum Baseline-Niveau zurück. 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 (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Sonstige</b></p> |  |  |

|             |   |        |
|-------------|---|--------|
|             | Fostamatinib unterliegt der Verschreibungspflicht.  |        |
| Neutropenie | <p><b>Fachinformation</b></p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>In der anfänglichen Phase-I-Studie am Menschen wurde beobachtet, dass der biologisch aktive Bestandteil von Fostamatinib bei höheren Fostamatinibdosen (bis zu 300 mg zweimal täglich) signifikante Verringerungen der Neutrophilenzahl herbeiführte, was bei Absetzen der Behandlung rasch reversibel war (siehe Abschnitt 4.4). Die Schnelligkeit der Wiederherstellung lässt auf einen Kompartimenteffekt anstelle eines Effekts auf Vorläufer schließen. Diese Auswirkung auf die Neutrophilenzahl wurde in allen klinischen Programmen beobachtet.</p> <p>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden bei 7 % der Patienten in der Fostamatinib-Gruppe und bei keinen Patienten in der Placebo-Gruppe eine Nebenwirkung aufgrund einer Neutropenie gemeldet. Die meisten Nebenwirkungen aufgrund einer Neutropenie wurden nicht mit einer Infektion in Verbindung gebracht und waren leicht bis mittelschwer. Eine schwere Neutropenie wurde von 2 Patienten gemeldet; 1 davon war eine schwerwiegende Nebenwirkung von febriler Neutropenie, die einer unbekanntem Infektion zugeschrieben wurde. Drei Patienten erforderten eine Dosisanpassung wegen der Neutropenie gemäß dem Prüfplan und bei 1 Patient wurde das Studienarzneimittel aufgrund einer Neutropenie abgesetzt. Bis auf eine waren alle Neutropenie-bedingten Nebenwirkungen am Ende der Studie abgeklungen.</p> <p>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population gab es bei 2 Patienten, die Fostamatinib erhielten, und bei keinen Patienten, die ein Placebo erhielten, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen <math>\geq 0,5</math> und <math>&lt; 1,0 \times 10^9/l</math>. Es gab bei sieben Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 1 Patienten, der das Placebo erhielt, eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf Werte zwischen <math>\geq 1,0</math> und <math>&lt; 1,5 \times 10^9/l</math>. Bei keinem Patienten gab es eine Verringerung der Neutrophilenzahl auf <math>&lt; 0,5 \times 10^9/l</math>.</p> <p><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben zur Neutropenie:</p> <p>Wenn die absolute Neutrophilenzahl fällt (ANC-Wert von weniger als <math>1,0 \times 10^9/l</math>) und nach 72 Stunden noch niedrig bleibt, brechen Sie die Einnahme von Fostamatinib vorübergehend ab, bis ein ANC-Wert von mehr als <math>1,5 \times 10^9/l</math> wieder erreicht ist. Fahren Sie mit der Einnahme von Fostamatinib mit der nächst niedrigen Tagesdosis fort (siehe Tabelle 1).</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u></p> <p>Enthält folgende Angaben:</p> <p>Neutropenie trat bei 7 % der mit Fostamatinib behandelten Patienten auf, febrile Neutropenie bei 1 % der Patienten. Patienten mit Neutropenie können anfälliger für Infektionen sein. Der Arzt sollte die absolute Neutrophilenzahl monatlich überwachen. Der Arzt sollte die Toxizität durch eine</p> | Keine. |



|             |  |        |
|-------------|--|--------|
|             | <p>Unterbrechung, Reduzierung oder ein Absetzen behandeln (siehe Abschnitt 4.2).</p> <p><b>Sonstige</b><br/>Fostamatinib unterliegt der Verschreibungspflicht.</p>   |        |
| Infektionen | <p><b>Fachinformation</b></p> <p><u>Abschnitt 4.8 – Nebenwirkungen</u><br/>Enthält folgende Angaben:<br/>In der Placebo-kontrollierten ITP-Population wurden von 30 % der Patienten, die Fostamatinib erhielten, und 20 % der Patienten, die das Placebo erhielten, Nebenwirkungen in Bezug auf Infektionen gemeldet (siehe Abschnitt 4.4). Infektionen der Atemwege machten 60 % der Nebenwirkungen in der Fostamatinib-Gruppe und 40 % der Nebenwirkungen in der Placebo-Gruppe aus. Es wurden keine systemischen opportunistischen Infektionen im Fostamatinib-Programm gemeldet. Schwerwiegende Nebenwirkungen hinsichtlich Infektionen traten gelegentlich auf.<br/>Schwerwiegende Infektionen umfassten Pneumonie und grippeähnliche Erkrankung (jeweils 1 Patient in der Fostamatinib-Gruppe) und Sepsis (1 Patient in der Placebo-Gruppe). Ein Patient in der Fostamatinib-Gruppe setzte die Studienbehandlung aufgrund einer Infektion (Pneumonie) ab. Neutropenie wurde nur selten mit einer Infektion in Verbindung gebracht.</p> <p><u>Abschnitt 4.4 – Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung</u><br/>Enthält folgende Angaben:<br/>Infektionen, einschließlich Pneumonie und Infektionen der Atemwege, wurden in den klinischen Studien gemeldet (siehe Abschnitt 4.8). 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.</p> <p><b>Packungsbeilage</b></p> <p><u>Abschnitt 2 - Was sollten Sie vor der Einnahme von Tavlesse beachten?</u><br/>Enthält folgende Angaben:<br/>Informieren Sie Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal, wenn bei Ihnen während der Einnahme dieses Arzneimittels eines der folgenden Symptome auftritt: (...) Wenn Sie hohes Fieber (ein Anzeichen einer schwerwiegenden Infektion) oder Schüttelfrost bekommen, Ihnen übel ist oder Sie sich allgemein unwohl fühlen. Ihr Arzt wird bei Ihnen regelmäßig Blutuntersuchungen durchführen, um die Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen zu prüfen und er wird Sie eventuell darüber informieren, dass diese Anzahl verringert ist (Neutropenie). Die Verringerung der Anzahl Ihrer weißen Blutkörperchen kommt bei diesem Arzneimittel häufig vor und</p> | Keine. |

|   |  |        |
|---|--|--------|
|   | kann schwerwiegend sein. Dies kann Ihre Infektionsgefahr steigern, einschließlich schwerwiegender Infektionen.<br><br><b>Sonstige</b><br>Fostamatinib unterliegt der Verschreibungspflicht.  |        |
| <b>Wichtige potentielle Risiken</b>   |  |        |
| Off-label Anwendung in der Pädiatrie (Auswirkungen von Fostamatinib auf das Knochenwachstum und den -umbau während der Entwicklung)   | <b>Fachinformation</b><br><u>Abschnitt 4.2 – Dosierung und Art der Anwendung</u><br>Enthält folgende Angaben:<br>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 (siehe Abschnitt 5.3). | Keine. |
| Anwendung bei Patienten mit Osteoporose, Patienten mit Frakturen oder Jugendlichen, bei denen die Wachstumsfugen noch nicht geschlossen sind (Auswirkungen von Fostamatinib auf das Knochenwachstum und den -umbau während der Entwicklung) | Keine.   | Keine. |
| <b>Ungeklärte Fragestellungen</b>   |  |        |
| keine   |  | Keine. |

Zur Untersuchung der Langzeitsicherheit von Fostamatinib wird weiterhin eine Langzeitsicherstudie nach Marktzulassung durchgeführt.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### 3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

*Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.*

Es existieren keine über die in Abschnitt 3.4.1 – 3.4.4 hinausgehende Anforderungen.

*Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.*

Nicht zutreffend.

### **3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4**

*Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Den Angaben in 3.4 liegt die Fachinformation sowie der EPAR von Fostamatinib zugrunde [1, 2].

### **3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.*

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. European Medicines Agency (EMA) (2020): Assessment report - Tavlesse (International non-proprietary name: fostamatinib) - Procedure No. EMEA/H/C/005012/0000. [Zugriff: 20.02.2020]. URL: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/tavlesse>.

### **3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V**

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.*

Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung                            | Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)  | Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein) |
|-----|--|---|--|
| 1   | Behandlungseinleitung und -überwachung                         | „Eine Behandlung mit Fostamatinib sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und von diesem durchgehend überwacht werden.“ (S. 2, Abs. 4.2 Dosierung und Art der Anwendung)   | ja   |
| 2   | Überwachung / Monitoring des Blutdrucks                        | „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 [...]“ (S. 6, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)   | ja   |
| 3   | Leberfunktionstests  | „Der Arzt sollte die Leberfunktionstests während der Behandlung monatlich überwachen.“ (S. 7, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)   | ja   |
| 4   | Vollständiger Blutstatus / großes Blutbild                     | „Der Arzt sollte das große Blutbild monatlich überwachen, einschließlich Thrombozytenzahl, bis eine stabile Thrombozytenzahl (von mindestens 50 000/ $\mu$ l) erreicht wurde. Danach sollte der Arzt das große Blutbild weiterhin regelmäßig überwachen, einschließlich der Neutrophilenzahl.“ (S. 7, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung) | ja   |
| 5   | Monitoring und flankierende Maßnahmen bei potentieller Diarrhö | „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).“ (S. 7, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)                                      | ja   |
| 6   | Monitoring der Neutrophilenzahl                                | „Der Arzt sollte die absolute Neutrophilenzahl monatlich überwachen.“ (S. 7, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)  | Ja   |
| 7   | Überwachung hinsichtlich möglicher Infektionen                 | „Der Patient sollte während der Behandlung auf Infektionen überwacht werden.“ (S. 7, Abs. 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)  | ja   |

*Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.*

Die Angaben entstammen der Fachinformation von Tavlesse<sup>®</sup> mit Stand vom April 2020.

*Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.*

Die Anwendung von Tavlesse<sup>®</sup> setzt gemäß Fachinformation hauptsächlich regelhafte ärztliche Leistungen voraus, die gegenwärtig vom Einheitlichen Bewertungsmaßstab vollständig abgebildet werden [1, 2]. Die zugehörigen Gebührenordnungspositionen gemäß EBM der in Tabelle 3-24 aufgeführten Leistungen sind exemplarisch der nachfolgenden Übersicht zu entnehmen.

Tabelle 3-25: Ärztlichen Leistungen gemäß aktuell gültiger Fachinformation und zugehörige Gebührenordnungspositionen gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes

| Nr. | Bezeichnung der ärztlichen Leistung basierend auf der Fachinformation | Gebührenordnungsposition gemäß EBM  | Leistung gemäß EBM  |
|-----|---|-------------------------------------|---|
| 1   | Behandlungseinleitung und -überwachung                                | GOP 13491                           | Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr  |
| 2   | Überwachung / Monitoring des Blutdrucks                               | GOP 13492                           | Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres   |
| 3   | Leberfunktionstests   | GOP 32058<br>GOP 32069<br>GOP 32070 | Bilirubin gesamt<br>GOT (AST)<br>GPT (ALT)  |
| 4   | Vollständiger Blutstatus / großes Blutbild                            | GOP 32051<br>GOP 32122<br>GOP 32123 | Differenzial-Blutbild<br>Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren<br>Zuschlag bei nachfolgender mikroskopischer Differenzierung   |
| 5   | Monitoring und flankierende Maßnahmen bei potentieller Diarrhö        | GOP 13491<br>GOP 13492              | Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr<br>Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres |
| 6   | Monitoring der Neutrophilenzahl                                       | GOP 32121<br>GOP 32122              | Mechanisierte Leukozytendifferenzierung<br>Vollständiger Blutstatus mittels automatisierter Verfahren   |
| 7   | Überwachung hinsichtlich möglicher Infektionen                        | GOP 13491<br>GOP 13492              | Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 6. bis zum vollendeten 59. Lebensjahr<br>Grundpauschale für Versicherte ab Beginn des 60. Lebensjahres |

EBM: einheitlicher Bewertungsmaßstab; GOP: Gebührenordnungsposition; AST: Aspartataminotransferase; ALT: Alaninaminotransferase.

Demzufolge fallen im Rahmen der Anwendung von Tavlesse® gegenwärtig keine ärztlichen Leistungen an, die bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind.

*Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.*

Den zuvor dargestellten Angaben liegt die EBM-Version des 2. Quartals 2020 zugrunde [2].

*Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.*

*Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.*

Es liegen nach Einschätzung von Grifols gegenwärtig keine erforderlichen ärztlichen Leistungen vor, die nicht durch den EBM (Stand: 2. Quartal 2020) abgebildet sind [2].

### **3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5**

*Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.*

1. Grifols (2020): Tavlesse 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 29.05.2020]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2020): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) Stand: 2. Quartal 2020. [Zugriff: 11.06.2020]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_Stand\\_2\\_Quartal\\_2020.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_Stand_2_Quartal_2020.pdf).