



IQWiG-Berichte – Nr. 975

**Fostamatinib  
(chronische  
Immunthrombozytopenie) –  
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Dossierbewertung**

Auftrag: A20-53  
Version: 1.0  
Stand: 29.09.2020

# Impressum

## **Herausgeber**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## **Thema**

Fostamatinib (chronische Immunthrombozytopenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## **Auftraggeber**

Gemeinsamer Bundesausschuss

## **Datum des Auftrags**

26.06.2020

## **Interne Auftragsnummer**

A20-53

## **Anschrift des Herausgebers**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Birgit Linnemann, Universitätsklinikum Regensburg

Das IQWiG dankt der medizinisch-fachlichen Beraterin für ihren Beitrag zur Dossierbewertung. Die Beraterin war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Philip Kranz
- Ulrich Grouven
- Florina Kerekes
- Stefan Kobza
- Christopher Kunigkeit
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

**Schlagwörter:** Fostamatinib, Purpura – Thrombozytopenische, Idiopathische, Nutzenbewertung

**Keywords:** Fostamatinib, Purpura – Thrombocytopenic, Idiopathic, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen</b> .....	<b>8</b>
<b>2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>9</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	12
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>12</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	12
3.2.2 Verbrauch .....	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	13
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	14
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile .....	15
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>16</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>16</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>16</b>

<b>4.3</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....</b>	<b>16</b>
<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>17</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>20</b>
<b>Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>		<b>22</b>

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fostamatinib.....	3
Tabelle 3: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fostamatinib.....	5
Tabelle 5: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	9
Tabelle 7: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	16
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	16
Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient.....	17

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
ICD-9-CM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 9, Clinical Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation)
ICD-10	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10 (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Immunthrombozytopenie
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fostamatinib gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgte auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.06.2020 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer Beraterin / eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

### **1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung**

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Kapitel 2 – Nutzenbewertung</b>	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li> </ul>
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li> <li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li> </ul>
<b>Kapitel 3 – Kosten der Therapie</b>	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li> <li>▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li> </ul>
<b>Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung</b>	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]</li> </ul>
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU. Außerdem wurde auf die Erstellung eines Abschnitts mit Kommentaren zu den Modulen 3 (Abschnitt 3.1) und Modul 4 des Dossiers verzichtet. Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Fostamatinib gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 26.06.2020 übermittelt.

Aufgrund der Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie erfolgte die vorliegende Bewertung ohne Verwendung streng vertraulicher Daten in Modul 5 des Dossiers des pU.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib im Vergleich mit Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fostamatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.

G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie

Der pU benennt Eltrombopag und Romiplostim als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit den vom G-BA festgelegten Optionen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## Ergebnisse

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib vor. Die vom pU durchgeführten placebokontrollierten Studien ermöglichen keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Fostamatinib im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Fostamatinib.

Tabelle 3: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib im Vergleich mit Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

Aus der Festlegung des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellungen der Nutzenbewertung von Fostamatinib

Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
1	Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim

a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  
b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.  
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie

Der pU benennt Eltrombopag und Romiplostim als zweckmäßige Vergleichstherapie und folgt damit den vom G-BA festgelegten Optionen.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienlisten zu Fostamatinib (Stand zum 04.05.2020)
- bibliografische Recherchen zu Fostamatinib (letzte Suche am 06.05.2020)
- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Fostamatinib (letzte Suche am 06.05.2020)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Fostamatinib (letzte Suche am 06.05.2020)
- bibliografische Recherchen zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 06.05.2020)

- Suchen in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 19.06.2020)
- Suchen auf der Internetseite des G-BA zu zweckmäßigen Vergleichstherapien (letzte Suche am 04.05.2020)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Fostamatinib (letzte Suche am 06.07.2020)

In Übereinstimmung mit dem pU wurden durch die Überprüfung des Studienpools keine RCTs identifiziert, die einen direkten Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. Da keine direkt vergleichenden Daten vorliegen, prüft der pU die Möglichkeit eines adjustierten indirekten Vergleichs über den Brückenkomparator Placebo. Der pU identifiziert für die zweckmäßige Vergleichstherapie keine für einen indirekten Vergleich geeigneten Studien.

Der pU legt in seinem Dossier die beiden placebokontrollierten Studien 047 [2] und 048 [2] vor und zieht sie zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Die 1-armige Extensionsstudie 049 [3] stellt der pU ergänzend dar. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht, da in den Studien die zweckmäßige Vergleichstherapie des G-BA nicht umgesetzt wird. Im Folgenden werden die Studien des pU beschrieben.

#### ***Vom pU vorgelegte Studien 047 und 048***

Die RCTs 047 und 048 wurden identisch geplant und durchgeführt. Es handelt sich jeweils um doppelblinde, multizentrische Zulassungsstudien zum Vergleich von Fostamatinib mit Placebo bei Erwachsenen mit persistierender oder chronischer ITP, die mindestens 1 Vorbehandlung erhalten haben sollten.

Während einer 4-wöchigen Screeningphase mussten die Patientinnen und Patienten eine durchschnittliche Thrombozytenzahl von  $< 30 \times 10^9/l$  und in keiner Lokalisation des ITP-Bleeding-Scale einen Wert  $> 1$  aufweisen, um in die Studie eingeschlossen zu werden. Nach Abschluss der Screeningphase wurden 76 (Studie 047) bzw. 74 (Studie 048) Patientinnen und Patienten eingeschlossen und stratifiziert nach Splenektomie (ja vs. nein) und Thrombozytenzahl ( $< 15 \times 10^9/l$  vs.  $\geq 15 \times 10^9/l$ ) im Verhältnis 2:1 auf Fostamatinib oder Placebo randomisiert. Zu Studienbeginn hatten mehr als 90 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten definitionsgemäß eine chronische ITP ( $> 12$  Monate seit Diagnosestellung).

Die Behandlung mit Fostamatinib erfolgte gemäß Fachinformation [4]. Im Kontrollarm erhielten die Patientinnen und Patienten ein identisches Therapieschema mit Placebo. Kortikosteroide in einer Äquivalenzdosis von  $< 20$  mg Prednison/Tag, Azathioprin oder Danazol waren als Begleitmedikation erlaubt. Als Rettungsmedikation konnten Immunglobuline und Kortikosteroide verabreicht werden.

Der primäre Endpunkt der Studien 047 und 048 war definiert als stabiles Thrombozytenansprechen zu Woche 24 ( $\geq 50 \times 10^9/l$  bei mindestens 4 von 6 Visiten in den Wochen 14–24). Weitere Endpunkte waren Mortalität, Häufigkeit und Schwere von Blutungen, Einsatz von Rettungsmedikation und UEs.

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

Der pU stellt die Ergebnisse der Studien 047 und 048 einzeln sowie als Metaanalyse dar.

Allein aufgrund der fehlenden Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen aus den Studien 047 und 048 keine geeigneten Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens vor. Ergänzend bleibt aus den vorliegenden Unterlagen zudem unklar, ob die Patientenpopulationen in den Studien 047 und 048 das zugelassene Anwendungsgebiet von Fostamatinib ausreichend abbilden. Insgesamt wurden 94 % der Patientinnen und Patienten mit Kortikosteroiden vorbehandelt. Allerdings erhielten ca. 40 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- und ca. 60 % im Kontrollarm während der 24-wöchigen Behandlungsphase weiterhin eine Begleittherapie mit Kortikosteroiden. Es ist daher fraglich, ob diese Patientinnen und Patienten entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet gegenüber anderen Behandlungsarten, insbesondere Kortikosteroiden, therapieresistent waren.

Darüber hinaus bleibt unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten eine behandlungsbedürftige Erkrankung vorlag. Eine Therapie der chronischen ITP ist laut Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie nur bei schweren Blutungen zwingend erforderlich [5]. Zu Studienbeginn wiesen die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten keine relevanten Blutungssymptome auf (World-Health-Organization[WHO]-Blutungsgrad im Mittel ca. 0,55). Rund die Hälfte der Patientinnen und Patienten erhielt zu Studienbeginn keine medikamentöse Behandlung. Es ist daher fraglich, ob eine medikamentöse Intervention zum Zeitpunkt des Studienbeginns für diese Patientinnen und Patienten notwendig war.

### ***Studie 049***

Die Studie 049 ist eine offene, multizentrische, 1-armige Extensionsstudie. Patientinnen und Patienten mussten die Studie 047 oder 048 abgeschlossen oder wegen Unwirksamkeit vorzeitig beendet haben, um an der Studie 049 teilzunehmen. In der Studie wurden die Patientinnen und Patienten mit Fostamatinib behandelt. Es wurden insgesamt 123 Patientinnen und Patienten mit persistierender oder chronischer ITP eingeschlossen.

Die vom pU ergänzend dargestellte Studie 049 ist zur Ableitung eines Zusatznutzens nicht geeignet, da sie als 1-armige Studie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

## 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Der pU legt in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Fostamatinib im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der für Fostamatinib einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

#### 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

##### 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die ITP stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation an, dass Fostamatinib zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet wird, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [4].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU gibt an, dass die aktuell verfügbaren immunsuppressiven Therapien signifikant zur Mortalität beitragen und dass dies unterstreicht, wie wichtig therapeutische Alternativen für die Patientinnen und Patienten sind. Auch bestehe ein zusätzlicher therapeutischer Bedarf für Patientinnen und Patienten, für die die Standardtherapien nicht infrage kommen. Dabei seien die Einfachheit der Anwendung und ein günstiges Nebenwirkungsprofil wichtige Voraussetzungen. Es bestehe ein dringender Bedarf an innovativen Wirkmechanismen, die den Krankheitsprozess spezifisch adressieren.

##### 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) über mehrere Schritte, die in Tabelle 6 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene in Deutschland	-	69 421 785
2	Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland	10,4–23,6 je 100 000	7220–16 384
3	behandelte Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland	67 %	4837–10 977
4	behandelte Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland in der GKV	88 %	4257–9660

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

### **Schritt 1) Erwachsene in Deutschland**

Der pU zieht Daten des Statistischen Bundesamts [6] heran, die eine Fortschreibung des Bevölkerungsstands auf Grundlage des Zensus 2011 darstellen. Auf dieser Basis ermittelt der pU zum Stichtag 31.12.2018 eine Anzahl von 69 421 785 Erwachsenen in Deutschland.

### **Schritt 2) Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland**

Auf Basis von Prävalenzangaben aus 2 Publikationen bildet der pU eine untere und eine obere Grenze der Anzahl der Erwachsenen mit chronischer ITP in Deutschland. Mangels Verfügbarkeit von Angaben zu Deutschland zieht der pU Angaben zu anderen Ländern heran.

#### ***Untere Grenze der Prävalenz***

Der pU veranschlagt eine Prävalenz der chronischen ITP von 10,4 je 100 000 Erwachsene. Diese Angabe stellt den Mittelwert aus Prävalenzangaben für Dänemark (10,0 je 100 000 Erwachsene) und Schweden (10,7 je 100 000 Erwachsene) dar, die der pU einer Publikation von Christiansen et al. [7] entnimmt. Diese Prävalenzangaben stammen aus Auswertungen des Nordic Country Patient Registry for Romiplostim und beziehen sich auf den 01.04.2009, an dem die eingeschlossenen Erwachsenen die folgenden Kriterien erfüllen mussten:

- mindestens 6 Monate auseinander liegende Dokumentationen eines Diagnosecodes für eine potenzielle ITP (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 9. Revision, Klinische Modifikation [ICD-9-CM]: 287.3 [primäre Thrombozytopenie], Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision [ICD-10]: D69.3 [idiopathische thrombozytopenische Purpura] sowie D69.4 [sonstige primäre Thrombozytopenie]) im Zeitraum 01.01.1996 bis 31.12.2016,
- ITP-bezogener Krankenhauskontakt im Zeitraum 01.04.2009 bis 31.12.2016,
- chronische ITP, definiert als eine für mehr als 12 Monate anhaltende ITP bei einer Thrombozytenzahl von  $< 100\,000/\mu\text{l}$ ,
- mindestens 18 Jahre alt zum Zeitpunkt, zu dem die Kriterien der chronischen ITP erfüllt waren, und
- keine zu einer sekundären ITP oder zu anderen Ursachen von Thrombozytopenie passende Diagnose innerhalb von 5 Jahren vor der Diagnose der chronischen ITP.

#### ***Obere Grenze der Prävalenz***

Der pU veranschlagt eine Prävalenz der chronischen ITP von 23,6 je 100 000 Erwachsene. Diese Angabe, die der pU einer Publikation von Feudjo-Tepie et al. [8] entnimmt und die sich auf die Bevölkerung der USA im Jahr 2005 bezieht, basiert auf einer Analyse der Datenbank Integrated Healthcare Information System, die laut Publikation Daten von über 70 Millionen Patientinnen und Patienten enthielt. Der Analyse liegen folgende Einschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten zugrunde:

- kontinuierliche Beobachtbarkeit im Jahr 2004 und
- mindestens 2 dokumentierte Diagnosen (ICD-9: 287.3) im Abstand von mindestens 6 Monaten, von denen mindestens 1 im Zeitraum 2002 bis 2004 sowie mindestens 1 im Zeitraum 2004 bis 2006 vorlag.

### ***Spanne der Patientenzahl in Deutschland***

Durch Multiplikation beider Prävalenzangaben mit der Anzahl Erwachsener aus Schritt 1 schätzt der pU eine Anzahl von 7220 bis 16 384 Erwachsenen mit chronischer ITP in Deutschland.

### **Schritt 3) behandelte Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland**

Für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit Behandlung zieht der pU 2 Publikationen heran.

Der 1. Publikation (Rodeghiero et al. [9]) sind Ergebnisse aus einer retrospektiven Sichtung (Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2007) von Krankenakten zu 610 Erwachsenen mit chronischer ITP in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und UK zu entnehmen. Der pU entnimmt der Publikation für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die in den 12 Monaten vor dem letzten Arztkontakt behandelt wurden, einen Wert von 61 %.

Bei der 2. Publikation (Zaidi et al. [10]) handelt es sich um ein Abstract zu einer Posterpräsentation, dem Ergebnisse zu 2920 Erwachsenen mit ITP zu entnehmen sind, die im Zeitraum 2010 bis Januar 2018 in das UK Adult ITP Registry eingeschlossen wurden. Im Abstract ist angegeben, dass 27 % der Patientinnen und Patienten niemals eine Behandlung für die ITP benötigten. Daraus leitet der pU eine Behandlung bei 73 % der Patientinnen und Patienten ab.

Der pU veranschlagt für die Behandlung den Mittelwert der beiden oben genannten Anteilswerte ( $[61 \% + 73 \%] / 2 = 67 \%$ ). Der pU schätzt somit eine Anzahl von 4837 bis 10 977 behandelten Erwachsenen mit chronischer ITP in Deutschland.

### **Schritt 4) behandelte Erwachsene mit chronischer ITP in Deutschland in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 88 % [11,12] ermittelt der pU eine Anzahl von 4257 bis 9660 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

### **Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Methodische Schwächen in der vom pU vorgenommenen Herleitung führen jedoch dazu, dass die von ihm angegebene Anzahl als überschätzt bewertet wird. Dies wird im Folgenden erläutert.

Der pU gibt korrekt an, dass das Anwendungsgebiet von Fostamatinib Patientinnen und Patienten umfasst, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind. Er gibt außerdem

an, dass sich dieser Wortlaut des Anwendungsgebiets nur schwer in die Berechnung der Patientenzahl übersetzen lässt. Dies ist nachvollziehbar. Jedoch nimmt der pU als Zielpopulation alle Erwachsenen mit chronischer ITP und Behandlung (vom pU als aktuelle Behandlungsbedürftigkeit interpretiert) an. Dadurch schließt der pU Patientinnen und Patienten ein, die behandelt wurden oder werden, aber nicht zwingend die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsarten aufweisen [4] und somit nicht Teil der Zielpopulation sind.

Zusätzlich kann der Anteilswert der behandelten Erwachsenen auch von dem vom pU in Schritt 3 veranschlagten 67 % abweichen. Beispielsweise ist der Publikation von Christiansen et al. [7] zu entnehmen, dass von den Patientinnen und Patienten, auf denen die untere Grenze der Prävalenzschätzung in Schritt 2 basiert, lediglich 30,7 % eine Behandlung für die ITP innerhalb von 6 Monaten vor Studieneinschluss erhielten. Unklar ist dabei allerdings, wie viele der in diesem Zeitraum nicht behandelten Patientinnen und Patienten zu einem früheren oder späteren Zeitpunkt eine Behandlung erhalten haben.

Darüber hinaus besteht eine Unsicherheit, da unklar ist, inwieweit die Prävalenzangaben zu Schritt 2, die sich auf Dänemark und Schweden im Jahr 2009 bzw. auf die USA im Jahr 2005 beziehen, auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Andererseits liegen in Modul 3 A keine Hinweise auf maßgebliche Abweichungen der aktuellen Prävalenz in Deutschland vor.

### **Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten**

Der pU geht davon aus, dass die Inzidenz und die Prävalenz der chronischen ITP in den nächsten Jahren konstant bleiben.

#### **3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen siehe Tabelle 7 in Verbindung mit Tabelle 8.

### **3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim benannt.

#### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Die Behandlungsdauer hängt davon ab, ob ein ausreichendes Niveau der Thrombozytenzahl erreicht werden kann. Den Fachinformationen ist zu entnehmen, dass Fostamatinib nach 12 Wochen [4] und – bei maximaler Dosis – Eltrombopag [13] und Romiplostim [14] jeweils nach 4 Wochen abgesetzt werden sollen, wenn die Thrombozytenzahl nicht auf ein ausreichendes Niveau angestiegen ist. In dem Fall, dass ein ausreichendes Niveau erreicht wird, ist

in den Fachinformationen keine maximale Behandlungsdauer quantifiziert. Daher wird in der vorliegenden Bewertung rechnerisch die Behandlung über das gesamte Jahr zugrunde gelegt, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Dies entspricht dem Vorgehen des pU.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer entsprechen weitgehend den Fachinformationen [4,13,14], wobei Folgendes zu beachten ist:

- Für Eltrombopag veranschlagt der pU eine tägliche Behandlung. Laut Fachinformation sollte aber bei Patientinnen und Patienten, die 25 mg Eltrombopag 1-mal täglich einnehmen und deren Thrombozytenzahl  $> 150\ 000/\mu\text{l}$  bis  $\leq 250\ 000/\mu\text{l}$  beträgt, eine Dosisreduktion auf 12,5 mg 1-mal täglich oder 25 mg jeden 2. Tag in Erwägung gezogen werden.
- Für Romiplostim rundet der pU auf ganze Behandlungstage pro Jahr. Bei Berechnung auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr ergibt sich entsprechend eine etwas höhere Anzahl der Behandlungstage pro Jahr.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [4,13,14].

Für Eltrombopag ist zu beachten, dass der pU als untere Grenze des Verbrauchs 25 mg 1-mal täglich veranschlagt, wohingegen eine untere Grenze von 25 mg jeden 2. Tag zu veranschlagen ist (siehe Abschnitt 3.2.1). In der Fachinformation [13] ist alternativ eine Dosierung von 12,5 mg 1-mal täglich angegeben, die mit den laut Lauer-Taxe im Vertrieb befindlichen Präparaten (Wirkstärken 25 mg, 50 mg und 75 mg) nicht erzielt werden kann. Der Verbrauch zur alternativ angegebenen Dosierung (25 mg jeden 2. Tag) hingegen kann erzielt werden.

Der Verbrauch von Romiplostim richtet sich nach dem Körpergewicht. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht von Erwachsenen (77 kg) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 [15] zugrunde.

### **3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Der pU gibt zur Aktualisierung der Preise das Datum 15.06.2020 an.

Bei Abfrage von Fostamatinib zum 01.07.2020, der erstmaligen Listung in der Lauer-Taxe, ergeben sich nach Abzug von Rabatten je Packung zu 60 Filmtabletten bei einer Wirkstärke von 100 mg mit 4215,93 € bzw. einer Wirkstärke von 150 mg mit 6296,81 € niedrigere Kosten als vom pU angegeben (4331,70 € bzw. 6469,75 €).

Die Angaben des pU zu den Kosten von Eltrombopag und Romiplostim geben je Packung korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.06.2020 wieder.

Es ist der seit dem 01.07.2020 bis voraussichtlich 31.12.2020 gesenkte Mehrwertsteuersatz von 16 % zu beachten (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz [16]).

### **3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Für Fostamatinib veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen, da sie laut pU ebenfalls bei Anwendung von Eltrombopag und Romiplostim anfallen. Abweichend von der Angabe des pU ist jedoch beispielsweise die monatliche Überwachung der Leberfunktion ausschließlich den Fachinformationen von Fostamatinib [4] und Eltrombopag [13] zu entnehmen.

Für Eltrombopag veranschlagt der pU Kosten für eine Punktion des Knochenmarks, die laut Fachinformation [13] jedoch lediglich in Betracht gezogen werden sollte und somit keine zwingend notwendige GKV-Leistung darstellt.

Für Romiplostim veranschlagt der pU Kosten für eine Punktion des Knochenmarks und schätzt die Häufigkeit, die der Fachinformation [14] nicht zu entnehmen ist, auf 1-mal pro Jahr.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Fostamatinib ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 26 351,18 € bis 78 715,29 €. Diese Angaben bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten, die im Vergleich zu Angaben in der Lauer-Taxe vom 01.07.2020 (siehe Abschnitt 3.2.3) eine Überschätzung darstellen. Es fallen Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen an, die der pU nicht berücksichtigt.

Für Eltrombopag ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 16 366,40 € bis 48 585,77 €. Diese Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Die Arzneimittelkosten sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Die untere Grenze kann niedriger liegen, wenn für sie – abweichend vom Vorgehen des pU – eine Behandlung mit 25 mg an jedem 2. Tag veranschlagt wird (siehe Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2). Der pU veranschlagt Kosten für eine zusätzliche GKV-Leistung, die nicht zwingend notwendig ist.

Für Romiplostim ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 22 851,37 € bis 143 272,84 €. Diese Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Sie sind bei der vom pU veranschlagten Behandlungsdauer in der Größenordnung plausibel. Wird die Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle gerundet und auf Grundlage von 365 Tagen pro Jahr berechnet, so ergeben sich etwas höhere Arzneimittelkosten als vom pU angegeben. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen können von den Angaben des pU abweichen, falls die Punktion des Knochenmarks häufiger oder seltener als 1-mal pro Jahr erfolgt.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU gibt korrekt die in der Fachinformation von Fostamatinib [4] angegebenen Gegenanzeigen wieder. Zusätzlich ist der Fachinformation zu entnehmen, dass Fostamatinib nicht bei Patientinnen und Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen angewendet werden darf.

Laut pU wird die Behandlung regulär im ambulanten Sektor erfolgen.

Belastbare Angaben zu den erwarteten Versorgungsanteilen erweisen sich laut pU als schwierig, sodass deren Quantifizierung zum aktuellen Zeitpunkt nicht möglich sei.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Fostamatinib wird angewendet zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind.

### 4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Fostamatinib – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

### 4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Fostamatinib	Erwachsene mit chronischer ITP, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind	4257–9660	Die Angabe wird als überschätzt bewertet, da sie auch Patientinnen und Patienten umfasst, die nicht die im Anwendungsgebiet geforderte Resistenz gegenüber anderen Behandlungsarten aufweisen.
a. Angabe des pU GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

#### 4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 9: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin bzw. Patient

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in €	Kommentar
Fostamatinib	Erwachsene mit chronischer ITP <sup>b</sup> , die gegenüber anderen Behandlungsarten therapiere-sistent sind	26 351,18– 78 715,29 <sup>c</sup>	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind überschätzt. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bleiben vom pU unberücksichtigt.
Eltrombopag		16 366,40– 48 585,77 <sup>d</sup>	Die vom pU angegebenen Arzneimittelkosten sind bei der von ihm veranschlagten Behandlungsdauer plausibel. Die untere Grenze kann niedriger liegen, wenn – abweichend vom Vorgehen des pU – eine Behandlung mit 25 mg an jedem 2. Tag veranschlagt wird. Der pU veranschlagt Kosten für eine zusätzliche GKV-Leistung, die nicht zwingend notwendig ist.
Romiplostim		22 851,37– 143 272,84 <sup>d</sup>	Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel. Sie können abweichen bei Rundung der Anzahl der Behandlungstage auf 1 Nachkommastelle sowie bei einer Punktion des Knochenmarks, die häufiger oder seltener als 1-mal pro Jahr erfolgt.

a. Angaben des pU  
b. Eltrombopag ist im Rahmen des vorliegenden Anwendungsgebiets ausschließlich zur Behandlung von Patientinnen und Patienten mit primärer ITP zugelassen [13].  
c. Die Angaben bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten.  
d. Die Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten und aus Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen.  
GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Die Anwendung von Tavlesse<sup>®</sup> muss unter Berücksichtigung der Vorgaben der Fachinformation erfolgen. Eine Behandlung mit Fostamatinib sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und von diesem durchgehend überwacht werden.*

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

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

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

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

*Der Blutdruck des Patienten muss alle zwei Wochen überwacht werden, bis er stabil ist, danach monatlich. Außerdem muss eine blutdrucksenkende Behandlung eingeleitet oder angepasst werden, um sicherzustellen, dass der Blutdruck während der Behandlung mit Fostamatinib unter Kontrolle bleibt. Wenn der erhöhte Blutdruck trotz einer angemessenen Behandlung bestehen bleibt, sollte der Arzt eine Unterbrechung, Reduzierung oder das Absetzen der Fostamatinib-Dosis in Erwägung ziehen.*

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

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

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

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

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

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

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

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

## 5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 09.08.2019 [Zugriff: 18.10.2019]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, Mayer J, Trelinski J, Homenda W et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 2018; 93(7): 921-930.
3. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, Cooper N, Mayer J, Zayed H et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *Am J Hematol* 2019; 94(5): 546-553.
4. Grifols. TAVLESSE 100 mg/150 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 04.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
5. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie. Onkopedia-Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP). 2019.
6. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Stichtag 31.12.2018; Altersjahre ab 18 (Code 12411-0005) [online]. [Zugriff: 20.03.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12411-0005&levelindex=0&levelid=1584694784198>.
7. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: the nordic country patient registry for romiplostim. *EClinicalMedicine* 2019; 14: 80-87.
8. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database; a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 711-712.
9. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, Provan D, Grotzinger K, Thompson G. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia: a European perspective. *Eur J Haematol* 2010; 84(2): 160-168.
10. 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. 2018.
11. Bundesministerium der Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung: Kennzahlen und Faustformeln [online]. 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).

12. Statistisches Bundesamt. Fortschreibung des Bevölkerungsstandes: Stichtag 31.12.2018 (Code 12411-0001) [online]. 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).
13. Novartis Pharma. Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten: Fachinformation [online]. 02.2019 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. AMGEN. Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Fachinformation [online]. 05.2020 [Zugriff: 02.07.2020]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus: Fragen zur Gesundheit; Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 02.08.2018 [Zugriff: 27.09.2019]. 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)
16. Bundesministerium für Gesundheit. Zweites Gesetz zur Umsetzung steuerlicher Hilfsmaßnahmen zur Bewältigung der Corona-Krise (Zweites Corona-Steuerhilfegesetz). Bundesgesetzblatt Teil 1 2020; (31): 1512-1516.

## **Anhang A – Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)**

### **Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung externer Sachverständiger (einer medizinisch-fachlichen Beraterin / eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von der Beraterin ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>
Linnemann, Birgit	ja	ja	ja	ja	ja	nein	nein

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?