



> Retouradres Postbus 320, 1110 AH Diemen

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

2022048181

Datum 6 december 2022
Betreft GVS-advies fostamatinib (Tavlesse®)

Zorginstituut Nederland

Zorg
Geneesmiddelen
Willem Dudokhof 1
1112 ZA Diemen
Postbus 320
1110 AH Diemen
www.zorginstituutnederland.nl
info@zinl.nl

T +31 (0)20 797 85 55

Contactpersoon

mw. M.J.S. de Vries

Onze referentie

2022048181

Geachte heer Kuipers,

In uw brief van 31 oktober 2022 (CIBG-22-04609) heeft u Zorginstituut Nederland verzocht om een inhoudelijke toetsing uit te voeren of het geneesmiddel fostamatinib (Tavlesse®) onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het Geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS). Het Zorginstituut heeft, daarbij geadviseerd door de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR), deze beoordeling inmiddels afgerond.

Fostamatinib is geregistreerd voor de behandeling van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.

Het Zorginstituut adviseert u om fostamatinib op te nemen in het GVS. De overwegingen hierbij treft u aan in het GVS-rapport dat als bijlage is toegevoegd.

Achtergrond

Fostamatinib is beschikbaar als een filmomhulde tablet van 100 mg welke 126,2 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat bevat. De aanbevolen aanvangsdosis fostamatinib is 100 mg tweemaal daags. De dosis kan worden verhoogd tot een maximale dosis van 150 mg tweemaal daags.

De fabrikant vraagt opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering voor de geregistreerde indicatie.

Toets onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het middel onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Fostamatinib is niet onderling vervangbaar met enig ander geneesmiddel in het GVS.

Beoordeling therapeutische waarde

Zorginstituut Nederland concludeert dat fostamatinib voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met chronische immuungemedieerde trombocytopenie die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder rituximab of trombopoëtinereceptorantagonisten (TPO-

RA's) zoals avatrombopag en eltrombopag. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat fostamatinib voor volwassen patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor andere behandelingen een meerwaarde heeft als derdelijns behandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling. De resultaten van de klinische studies laten zien dat fostamatinib een klinisch relevant effect heeft op het voorkomen van bloedingen bij patiënten met langdurige ITP waarbij al meerdere behandelingen zijn uitgetoet. 44% van de patiënten die met fostamatinib werden behandeld behaalden een duurzame respons na een follow-up van meer dan 28 maanden.

Zorginstituut Nederland
Zorg
Geneesmiddelen

Datum
6 december 2022

Onze referentie
2022048181

Budgetimpactanalyse

De gemiddelde kosten voor een jaar behandeling met fostamatinib bedragen ongeveer € 50.000. Rekening houdend met de aannames rondom de patiënten aantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van fostamatinib bij chronische ITP, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €6,1 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

Advies

Zorginstituut Nederland adviseert, op grond van bovenstaande overwegingen, om fostamatinib (Tavlesse®) op te nemen op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering. Opname op bijlage 1B gaat gepaard met meerkosten.

Hoogachtend,



Peter Siebers
Plv. Voorzitter Raad van Bestuur



Zorginstituut Nederland

GVS-rapport fostamatinib (Tavlesse®)

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
plaatsing in het geneesmiddelenvergoedingssysteem (GVS)

Datum 29 november 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021051057
Volgnummer	2022034388
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. R. Al Dulaimi
Afdeling Team	Sector Zorg, afdeling Pakket Geneesmiddelen

Inhoud

Colofon—1

1 Inleiding—5

- 1.1 Fostamatinib (Tavlesse®)—5
- 1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS—5

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid—7

- 2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid—7
 - 2.1.1 Gelijksortig indicatiegebied—7
 - 2.1.2 Gelijke toedieningsweg—8
 - 2.1.3 Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie—8
 - 2.1.4 Klinische relevante verschillen in eigenschappen—8
- 2.2 Conclusie onderlinge vervangbaarheid—8
- 2.3 Conclusie plaatsing op lijst 1A—8

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B—9

- 3.1 Beoordeling therapeutische waarde—9
- 3.2 Beoordeling budgetimpactanalyse—9
- 3.3 Conclusie plaatsing op lijst 1B—9

4 Conclusie plaatsing in GVS—11

5 Literatuur—13

1 Inleiding

In de brief van 31 oktober 2022 verzoekt de minister van Medische Zorg en Sport Zorginstituut Nederland een inhoudelijke toetsing uit te voeren over het geneesmiddel fostamatinib (Tavlesse®).

1.1 Fostamatinib (Tavlesse®)

Samenstelling^[1]

Filmomhulde tabletten 100 mg fostamatinib (als dinatriumhexahydraat). Elk filmomhulde tablet bevat 126,2 mg fostamatinib dinatriumhexahydraat. Daarnaast bevat elk tablet 23 mg natrium als hulpstof met bekend effect.

Geregistreerde indicatie^[1]

Fostamatinib is geïndiceerd voor de behandeling van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.

Dosering^[1]

De doseringsvereisten voor fostamatinib moeten worden afgestemd op het aantal bloedplaatjes van de patiënt. De laagste dosis fostamatinib waarmee een aantal bloedplaatjes van ten minste 50.000/ μ l wordt verkregen en behouden, moet worden gebruikt. De aanbevolen aanvangsdosis fostamatinib is 100 mg tweemaal daags.

Afhankelijk van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid kan de dosis vier weken na aanvang van de behandeling met fostamatinib worden verhoogd tot een maximale dosis van 150 mg tweemaal daags.

1.2 Voorstel registratiehouder opname GVS

Opname op bijlage 1B van de Regeling zorgverzekering.

2 Beoordeling onderlinge vervangbaarheid

Om de plaats van een geneesmiddel in het GVS te kunnen vaststellen, wordt eerst beoordeeld of het onderling vervangbaar is met reeds in het GVS opgenomen geneesmiddelen. Er zijn drie geneesmiddelen specifiek voor de indicatie ITP opgenomen in het GVS, namelijk avatrombopag (Doptelet®), eltrombopag (Revolade®) en romiplostim (Nplace®). Deze geneesmiddelen vallen onder de trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-RAs). Daarnaast wordt ook rituximab als tweedelijnsbehandeling voorgeschreven bij deze indicatie naast de TPO-RA's. Rituximab is breed geregistreerd voor tal van indicaties waarbij onderdrukking van het immuunsysteem gewenst is. Onder andere bij B-cel-non-hodgkinlymfoom, B-celleukemie en sommige auto-immuunziekten zoals reumatoïde artritis.^[2, 3]

Al eerder (2010) heeft het Zorginstituut geconcludeerd dat eltrombopag niet onderling vervangbaar is met romiplostim, vanwege een verschil in toedieningsweg (respectievelijk orale toediening en poeder voor oplossing voor injectie).^[4] Avatrombopag is tezamen met eltrombopag opgenomen in cluster 0B02BXAOV.^[5]

Gezien de orale toedieningsweg komen voor toetsing van de onderlinge vervangbaarheid van fostamatinib, gezien de eveneens orale toedieningsweg, avatrombopag en eltrombopag in aanmerking.

2.1 Beoordeling criteria onderlinge vervangbaarheid

2.1.1 *Gelijksoortig indicatiegebied*

Fostamatinib is geïndiceerd voor de behandeling van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.^[1]

Avatrombopag is geïndiceerd voor de behandeling van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die resistent zijn tegen andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulinen).^[6] Daarnaast is avatrombopag geïndiceerd voor de behandeling van ernstige trombocytopenie bij volwassen patiënten met een chronische leveraandoening die zijn ingeroosterd voor een invasieve procedure.^[6]

Eltrombopag is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten van 1 jaar en ouder met primaire immuuntrombocytopenie (ITP) die reeds 6 maanden of langer aanhoudt sinds diagnose en die refractair zijn voor andere behandelingen (bijvoorbeeld corticosteroiden, immunoglobulinen).^[7] Daarnaast is eltrombopag geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met een chronische infectie met het hepatitis C-virus (HCV) ter behandeling van trombocytopenie, waarbij de mate van trombocytopenie de belangrijkste factor is die het starten van een optimale behandeling op basis van interferon verhindert, of de mogelijkheid om deze voort te zetten beperkt.^[7] Ook is eltrombopag geïndiceerd voor gebruik bij volwassen patiënten met verworven ernstige aplastische anemie die refractair zijn voor eerdere immunosuppressieve therapie of intensief voorbehandeld zijn en die niet in aanmerking komen voor hematopoëtische stamceltransplantatie.^[7]

Het Zorginstituut heeft in zijn beoordeling van 2021 geconcludeerd dat zowel avatrombopag als eltrombopag ingezet worden en geïndiceerd zijn voor de

behandeling van trombocytopenie, ofwel bij patiënten met een chronische leveraandoening die zijn ingeroosterd voor invasieve procedure, ofwel bij patiënten met een chronische HCV infectie.^[5] Voor beide geneesmiddelen heeft de belangrijkste indicatie betrekking heeft op patiënten met ITP.

Avatrombopag en eltrombopag hebben een gelijke plaats in het behandelalgoritme van de werkgroep ITP van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH).^[8] Beide middelen worden in de tweedelijnsbehandeling van ITP ingezet, bij het ontbreken van een respons op de eerstelijnsbehandeling of bij corticosteroid-afhankelijkheid. Fostamatinib is onderzocht als derdelijns behandeling, na falen van de tweedelijns behandeling, waaronder de trombopoëetine (TPO) receptorantagonisten, zoals avatrombopag en eltrombopag. De werkgroep ITP van de NVvH heeft aangegeven dat de inzet in de praktijk ook zal zijn als derdelijnsbehandeling bij patiënten die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder avatrombopag en eltrombopag.^[9] Het Zorginstituut concludeert op basis hiervan dat fostamatinib geen gelijksoortig indicatiegebied heeft als avatrombopag en eltrombopag

Conclusie: Er is geen sprake van een gelijksoortig indicatiegebied.

2.1.2 *Gelijke toedieningsweg*

Fostamatinib, avatrombopag en eltrombopag kennen allemaal een orale toedieningsweg.^[1, 6, 7]

Conclusie: er is sprake van gelijke toedieningsweg.

2.1.3 *Bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie*

Fostamatinib en avatrombopag zijn geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met ITP. Eltrombopag daarentegen is geïndiceerd voor de behandeling van patiënten met ITP van 1 jaar en ouder. Hoewel alleen eltrombopag geregistreerd is voor gebruik bij pediatrische patiënten is er geen sprake van een toedieningsvorm specifiek geregistreerd voor kinderen.^[1, 6, 7]

Conclusie: De genoemde geneesmiddelen zijn bestemd voor dezelfde leeftijdscategorie.

2.1.4 *Klinische relevante verschillen in eigenschappen*

Gezien fostamatinib als derdelijns behandeling is geïndiceerd nadat avatrombopag of eltrombopag in de tweedelijns zijn toegepast, is een toetsing op basis van klinisch relevante verschillen in eigenschappen niet van toepassing.

2.2 **Conclusie onderlinge vervangbaarheid**

Fostamatinib (Tavlesse®) is niet onderling vervangbaar met de andere geneesmiddelen in het GVS.

2.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1A**

Op grond van bovenstaande kan fostamatinib (Tavlesse®) niet worden geplaatst op bijlage 1A. Bekeken moet worden of fostamatinib in aanmerking komt voor opname op bijlage 1B.

3 Beoordeling plaatsing op lijst 1B

3.1 **Beoordeling therapeutische waarde**

Voor de beoordeling van de therapeutische waarde van fostamatinib voor de behandeling van primaire chronische ITP bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen wordt verwezen naar het farmacotherapeutisch rapport van fostamatinib (Tavlesse®).

Conclusie

Fostamatinib (Tavlesse®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met chronische immuungemedieerde trombocytopenie die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder rituximab of de trombopoëtinereceptorantagonisten (TPO-RA's) zoals avatrombopag en eltrombopag. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat fostamatinib voor volwassen patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor andere behandelingen een meerwaarde heeft als derdelijns behandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

3.2 **Beoordeling budgetimpactanalyse**

Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom de patiënten aantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van fostamatinib (Tavlesse®) bij chronische immuuntrombocytopenie, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €6,1 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

3.3 **Conclusie plaatsing op lijst 1B**

Fostamatinib (Tavlesse®) kan op bijlage 1B worden geplaatst.

4 Conclusie plaatsing in GVS

Het Zorginstituut is tot de conclusie gekomen dat fostamatinib (Tavlesse®) niet onderling vervangbaar is met een ander middel dat is opgenomen in het GVS. Fostamatinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de standaardbehandeling. Het Zorginstituut adviseert om fostamatinib (Tavlesse®) op te nemen op bijlage 1B van het GVS.

5 Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): fostamatinib (Tavlesse®). 2020 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_nl.pdf.
2. Farmacotherapeutisch Kompas: Geneesmiddelen. Rituximab [cited 2022 okt]. Available from: <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/bladeren/preparaatteksten/r/rituximab>.
3. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): rituximab (Blitzima®) 2017 [cited 2022 okt]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/blitzima-epar-product-information_nl.pdf.
4. Zorginstituut Nederland. GVS-advies eltrombopag (Revolade®) bij chronische immuun (idiopatische) trombocytopenische purpura (cITP). 2010 [cited 2022 aug]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2010/08/23/gvs-advies-eltrombopag-revolade-bij-chronische-immuun-idiopatische-trombocytopenische-purpura-citp>.
5. Zorginstituut Nederland. GVS-advies avatrombopag (Doptelet®) voor de behandeling van trombocytopenie. 2021 [cited 2022 aug]. Available from: <https://www.zorginstituutnederland.nl/publicaties/adviezen/2021/06/08/gvs-advies-avatrombopag-doptelet>.
6. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): avatrombopag (Doptelet®) 2019 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_nl.pdf.
7. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): eltrombopag (Revolade®) 2010 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/revolade-epar-product-information_nl.pdf.
8. Werkgroep ITP van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Richtlijn primaire immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP). 2020 [cited 2022 aug]. Available from: <https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2020/09/Richtlijn-ITP-versie-28-09-met-supplement-MET-toevoeging-van-exclusie-bij-PICOs-def.pdf>.
9. Werkgroep ITP van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. Standpunt fostamatinib (Tavlesse®). 2022.



Zorginstituut Nederland

Farmacotherapeutisch rapport fostamatinib (Tavlesse®) bij de behandeling van primaire chronische ITP

Onderdeel van de beoordeling van geneesmiddelen voor
opname in het geneesmiddelenvergoedingsstelsel (GVS)

Datum 30 november 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021051057
Volgnummer	2022034820
Contactpersoon	Mevr. drs. M.J.S. de Vries, Plaatsvervangend secretaris Wetenschappelijke Adviesraad Commissie Geneesmiddelen (WAR-CG) MdeVries@zinl.nl
Auteur(s)	Mevr. R. Al Dulaimi
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket

Inhoud

Colofon 1

Afkortingen 5

Samenvatting 7

1 Inleiding 9

1.1 Aanleiding 9

1.2 Achtergronden 9

2 Methode systematisch literatuuronderzoek 15

2.1 Vraagstelling 15

2.2 Zoekstrategie 17

2.3 Selectiecriteria 17

3 Resultaten 19

3.1 Resultaten literatuursearch 19

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies 19

3.3 Gunstige effecten interventie 22

3.4 Ongunstige effecten 24

3.5 Ervaring 26

3.6 Toepasbaarheid 26

3.7 Gebruiksgemak 27

4 Eindbeoordeling 29

4.1 Bespreking relevante aspecten 29

4.2 Eindconclusie 29

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas 31

5.1 Oud advies 31

5.2 Nieuw advies 31

Bijlage 1: Zoekstrategie 33

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies 35

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies 37

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden 39

Bijlage 5: Baseline tabel 41

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias 43

Bijlage 7: GRADE evidence profiel 45

Literatuur 47

Afkortingen

Afkorting	Omschrijving
BI	Betrouwbaarheidsinterval
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicine Agency
EPAR	European public assessment reports
FU	Follow up
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard ratio
HRQoL	Health related quality of life
IBLS	ITP Bleeding Scale
ITP	Immuun trombocytopenie
IVIG	intraveneus immunoglobuline
MCID	Minimaal klinisch relevant verschil (minimal clinically important difference)
NMA	Netwerk meta-analyse
NvVH	Nederlandse Vereniging voor Hematologie
OLE	Open-label extension
RCT	Gerandomiseerd vergelijkend onderzoek
RR	Relatieve risico (risk ratio)
SMD	Gestandaardiseerde gemiddelde verschil (standardized mean difference)
SmPC	Samenvatting van de productkenmerken
TPO-RA	Trombopoëetine receptoragonisten
WHO	World Health Organisation

Samenvatting

In dit farmacotherapeutisch rapport beschrijft Zorginstituut Nederland de inhoudelijke beoordeling van de waarde van fostamatinib (Tavlesse®) bij de behandeling van primaire chronische ITP. Fostamatinib is daarbij vergeleken met placebo op de criteria gunstige effecten, ongunstige effecten, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Zorginstituut Nederland heeft zich hierbij laten adviseren door haar Wetenschappelijke Adviesraad (WAR).

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP) is een auto-immuunziekte waarbij patiënten een te lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie) en verhoogde bloedingsneiging hebben. De ernst van de bloeding is afhankelijk van de mate van trombocytopenie waardoor grote variatie in symptomen bestaat tussen patiënten. Patiënten worden behandeld volgens de Richtlijn immuun gemedieerde trombocytopenie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie. De eerstelijnsbehandeling voor ITP zonder actieve bloeding bij nieuw gediagnostiseerde patiënten bestaat uit de corticosteroiden dexamethason of prednison en bij patiënten met een acute bloeding of zeer lage trombocytenaantallen, kan intraveneus immunoglobuline gecombineerd met (intraveneus) corticosteroiden worden ingezet als noodmedicatie. In de tweedelijnsbehandeling krijgen patiënten rituximab of trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-RA's). Op dit moment ontbreekt een farmacologische behandeling voor patiënten die hebben gefaald op de tweedelijnsbehandeling.

Fostamatinib is een oraal geneesmiddel geïndiceerd voor patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder tweedelijns middelen zoals TPO-RA's en rituximab. Later in de behandeling kan een splenectomie worden overwogen. Het werkingsmechanisme van fostamatinib verschilt van TPO-RA's, waardoor het volgens de ITP-werkgroep een belangrijke toevoeging vormt aan het behandelarsenaal van chronische ITP.

De effectiviteit en veiligheid van fostamatinib ten opzichte van placebo zijn aangetoond in twee identieke fase III studies (FIT1 en FIT2) bij volwassen patiënten met primaire chronische ITP met 3 mediane aantal voorgaande behandellijnen. Voorgaande behandelingen betroffen (onder andere) TPO-RA's, rituximab en splenectomie. Daarnaast is de duurzaamheid van het effect van fostamatinib op het behalen van een algehele respons onderzocht in een OLE-studie (FIT3). Resultaten van de FIT1 en FIT2 studies laten zien dat behandeling met fostamatinib waarschijnlijk leidt tot klinisch relevant effect op het voorkomen van bloedingen. Resultaten van de FIT3 studie tonen aan dat 44% van de patiënten een duurzame algehele respons bereiken bij een follow-up duur van meer dan 28 maanden.

Het effect van fostamatinib op de kwaliteit van leven is onbekend. Behandeling met fostamatinib in de derdelijn zal de meer invasieve en risicovolle splenectomie behandeling verder naar achteren verschuiven in het behandelalgoritme. Dit is volgens de werkgroep-ITP ook een belangrijk standpunt voor de opname van fostamatinib in het behandelalgoritme van de ITP-richtlijn.

De incidentie ernstige ongunstige effecten en het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is onzeker. De meest frequente bijwerkingen van fostamatinib zijn duizeligheid, hypertensie en diarree. Daarnaast kan behandeling met fostamatinib leiden tot het optreden van neutropenie. Echter zijn de meeste

bijwerkingen te behandelen door de dosering te verlagen, behandeling te onderbreken of staken.

Zorginstituut Nederland concludeert dat fostamatinib (Tavlesse®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met chronische immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder rituximab of de trombopoëtinereceptorantagonisten (TPO-RA's) zoals avatrombopag en eltrombopag. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat fostamatinib voor volwassen patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor andere behandelingen een meerwaarde heeft als derdelijns behandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

De bespreking van dit farmacotherapeutisch rapport is door de Wetenschappelijke Adviesraad van Zorginstituut Nederland afgerond in haar vergadering van 10 oktober 2022

1 Inleiding

1.1 Aanleiding

Zorginstituut Nederland beoordeelt in dit rapport de waarde van fostamatinib bij primaire chronische ITP t.o.v. de standaard- of gebruikelijke behandeling.

<i>Stofnaam: fostamatinib (Tavlesse®) filmomhulde tabletten van 100 of 150 mg^[1]</i>
<i>Geregistreerde indicatie:^[1]</i> Fostamatinib is geïndiceerd voor de behandeling van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.
<i>Claim van de registratiehouder:</i> Fostamatinib heeft een therapeutische meerwaarde ten opzichte van de huidige standaard derdelijnsbehandeling van primaire chronische immuuntrombocytopenie (ITP)
<i>Doseringsadvies:^[1]</i> De doseringsvereisten voor fostamatinib moeten worden afgestemd op het aantal bloedplaatjes van de patiënt. De laagste dosis fostamatinib waarmee een aantal bloedplaatjes ten minste 50.000/ μ l wordt verkregen en behouden, moet worden gebruikt. De aanbevolen aanvangsdosis fostamatinib is 100 mg tweemaal daags. Afhankelijk van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid kan de dosis vier weken na aanvang van de behandeling met fostamatinib worden verhoogd tot 150 mg tweemaal daags. De dagelijkse dosis van 300 mg mag niet worden overschreden. De behandeling met fostamatinib moet na twaalf weken worden stopgezet als het aantal bloedplaatjes niet is gestegen tot een niveau dat voldoende is om klinisch belangrijke bloedingen te voorkomen.
<i>Samenstelling:^[1]</i> Elk filmomhulde tablet bevat 126,2 fostamatinib dinatriumhexahydraat overeenkomend met 100 mg fostamatinib. Daarnaast bevat elk 100 mg tablet 23 mg natrium als hulpstof met bekend effect.
<i>Werkingsmechanisme:^[1]</i> Fostamatinib behoort tot de farmacotherapeutische categorie 'antihemorragica, overige systemische hemostatica'. De werking van fostamatinib wordt gemedieerd via de belangrijkste metabooliet van het middel, namelijk R406. Dit is een tyrosinekinaseremmer met aangetoonde werkzaamheid tegen milittyrosinekinase (SYK). R406 remt de signaaltransductie van B-celreceptoren en Fc-activeringsreceptoren, die een belangrijke rol spelen bij de antilichaam gemedieerde celrespons. Hierdoor vermindert het de antilichaam-gemedieerde vernietiging van bloedplaatjes.
<i>Bijzonderheden:^[2]</i> Fostamatinib is een nieuwe actieve substantie en wordt daarom onderworpen aan aanvullende monitoring.

1.2 Achtergronden

1.2.1 Aandoening

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP), voorheen immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura, is een auto-immuunziekte waarbij trombocyten beladen met autoantistoffen afgebroken worden door macrofagen in de milt.

Bovendien kan de binding van de autoantistoffen aan het membraan de trombocytenfunctie verminderen en spelen aanmaakstoornissen van trombocyten en T-cel gemedieerde processen een rol. Hierdoor ontstaan lage aantallen bloedplaatjes (trombocytopenie) en verhoogde bleedingsneiging. De diagnose ITP wordt per uitsluiting gesteld: de aandoening wordt gekarakteriseerd door geïsoleerde trombocytopenie, gedefinieerd als een bloedplaatjesaantal lager dan 100.000/ μ L, en de afwezigheid van een onderliggende oorzaak.^[3]

De diagnose ITP wordt geclassificeerd naar duur van de aandoening: nieuw gediagnosticeerd (<3 maanden), persisterend (3 tot 12 maanden) en chronisch (>12 maanden). Dit dossier heeft betrekking op chronische ITP.

1.2.2 *Symptomen en ernst*

Er bestaat een grote variatie in symptomen tussen patiënten. Veel patiënten hebben geen symptomen of minimale blauwe plekken, terwijl anderen ernstige bloedingen ervaren. De ernst van de bloeding is afhankelijk van de mate van trombocytopenie en kan variëren van kleine puntvormige huidbloedingen (petechiën) en slijmvliesbloedingen tot bloedingen in het maagdarmkanaal en hersenbloedingen. De ernst van de trombocytopenie is grotendeels, maar niet helemaal, gecorreleerd aan het risico op bloedingen. Het bleedingsrisico neemt toe bij een trombocytenaantal lager dan 50.000/ μ L.^[2] Aan de hand van de aanwezige bleedingsneiging wordt de ernst door de *World Health Organisation* (WHO) als volgt ingedeeld:^[4]

- Graad 0: Geen bloeding
- Graad 1: Kleine bloedingen
- Graad 2: Milde bloedingen (klinisch significant)
- Graad 3: Aanzienlijk bloedverlies, vereist transfusie
- Graad 4: Ernstige bloedverlies, retinaal of cerebraal, geassocieerd met overlijden

Het risico op een fatale bloeding bij volwassenen wordt geschat op 0,0162-0,0389 per patiëntjaar.^[4] Patiënten die ouder zijn dan 60 jaar en patiënten die eerder bloedingen hebben doorgemaakt, hebben een verhoogd bleedingsrisico. Complicaties ten gevolge van immuunsuppressieve behandeling veroorzaken evenveel mortaliteit.

In de Richtlijn immuun gemedieerde trombocytopenie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH) wordt een recente review over kwaliteit van leven van patiënten met ITP aangehaald waarin beschreven wordt dat de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (health-related quality of life; HRQoL) afneemt in het eerste jaar na diagnose.^[5] De HRQoL was vooral laag bij patiënten met persisterende ITP en verbeterde weer na 12 maanden.^[5, 6] HRQoL werd vooral beïnvloed door beperkingen in werk en andere activiteiten door fysieke problemen (vermoeidheid) en door beperkingen door emotionele problemen (angst voor bloedingen).^[5, 7] De last van behandeling, door bijvoorbeeld ziekenhuis bezoeken of bijwerkingen, beïnvloedt de HRQoL negatief.^[5]

1.2.3 *Prevalentie en incidentie*

De incidentie van ITP is ongeveer 3,3/100.000. De ziekte komt vaker voor bij jonge vrouwen, maar is vanaf de leeftijd van 65 jaar evenredig verdeeld over mannen en vrouwen.^[3]

1.2.4 *Standaardbehandeling of gebruikelijke behandeling*
Richtlijn Immuun gemedieerde trombocytopenie van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH, 2020)^[3, 4]

Criteria voor behandeling

Volwassen ITP-patiënten behoeven in principe pas behandeling als ze symptomatisch zijn of een zeer laag trombocytengetal hebben. Een exact trombocytengetal zonder klinische symptomen waarbij behandeling noodzakelijk is, is niet bekend uit de literatuur bij ITP. De American Society of Hematology richtlijn uit 2019 suggereert te behandelen bij trombocyten van 30.000/ μ L of lager, echter is dit een aanbeveling met lage kwaliteit van bewijs en de behandelend arts zou verschillende aspecten van de patiënt mee moeten nemen in deze beslissing (zoals symptomatologie, comorbiditeit, antistollingsmedicatie, ingrepen in de nabije toekomst en leeftijd voor het starten van de behandeling). Over het algemeen is er sprake van een behandelindicatie bij een trombocytenaantal < 30.000/ μ L of bij een trombocytenaantal tussen de 30.000/ μ L en 50.000/ μ L in combinatie met bloedingen > graad 1 en/of comorbiditeiten (ulcuslijden, antistollingsindicatie). In alle andere gevallen: ernstige bloedingen, bloedingen in vitale organen, acute bloedingen of pre-operatieve ingreep.

Definities van respons

- **Geen respons:** trombocyten < 30.000/ μ L of minder dan verdubbeling vanaf baseline of wanneer een bloeding optreedt
- **Respons (R):** trombocyten > 30.000/ μ L en tenminste verdubbeling vanaf baseline en bij afwezigheid van bloedingsverschijnselen
- **Complete respons (CR):** trombocyten > 100.000/ μ L en geen bloedingen
- **Recidief na CR of R:**
 - Vanaf CR: trombocyten < 100.000/ μ L of bloeding;
 - Vanaf R: trombocyten < 30.000/ μ L of minder dan verdubbeling vanaf baseline of het moment dat een bloeding optreedt.

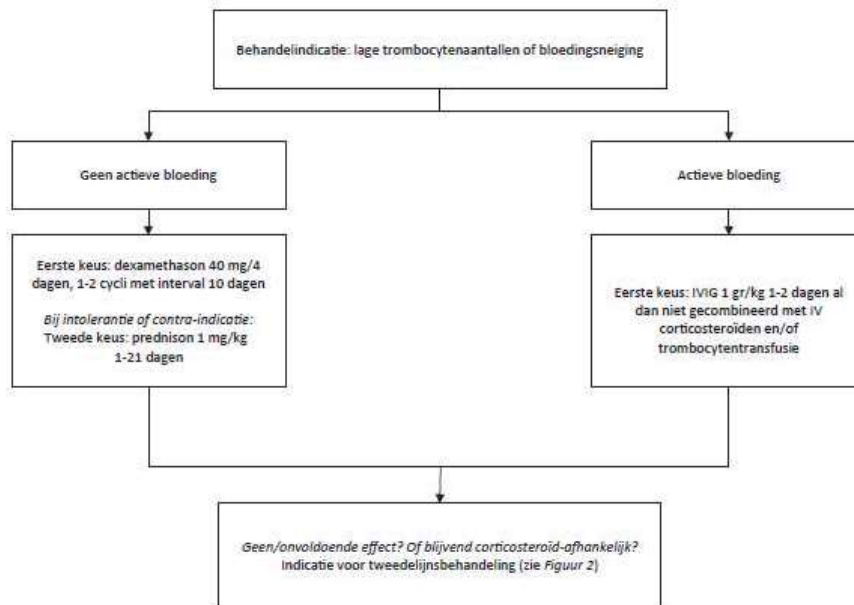
Het behandeldoel voor chronische ITP bestaat uit het normaliseren van het trombocytenaantal en het voorkomen van bloedingen.

Eerstelijnsbehandeling

De standaard eerstelijnsbehandeling voor ITP zonder actieve bloeding bij nieuw gediagnostiseerde patiënten bestaat uit de corticosteroïden dexamethason (1^e keus) en prednison (bij intolerantie of contra-indicatie voor dexamethason). De behandeling wordt voor een korte duur gegeven: 1-2 cycli dexamethason van 4 dagen met 10 dagen interval of 1-21 dagen prednison. De werkgroep adviseert, conform de internationale richtlijn, om langdurig behandeling met corticosteroïden (>6 weken) bij nieuw gediagnosticeerde ITP-patiënten zo veel mogelijk te vermijden.

Bij patiënten met een acute bloeding (WHO graad III of IV) en/of zeer lage trombocytenaantallen, kan intraveneus immunoglobuline (IVIG) gecombineerd met (intraveneus) corticosteroïden worden ingezet als noodmedicatie. Figuur 1 toont de aanbevolen eerstelijnsbehandeling voor ITP.

Wanneer de eerstelijnsbehandeling met corticosteroïden en/of IVIG geen (voldoende) effect heeft gehad, dan is er een indicatie voor een tweedelijnsbehandeling.



Figuur 1. Stroomdiagram eerstelijnsbehandeling.^[4]

Tweedelijnsbehandeling

In de tweedelijnsbehandeling van ITP kan rituximab of trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-RA's) overwogen worden. Hieronder zijn de aanbevelingen uit de richtlijn met betrekking tot de verschillende tweedelijnsbehandelingen uiteengezet.

Trombopoëtinereceptoragonisten (TPO-RA's)

- Overweeg een behandeling met TPO-RA (eltrombopag of romiplostim) bij ITP-patiënten die refractair zijn op corticosteroiden of een relaps hebben gekregen na het staken van corticosteroiden.
- Schrijf romiplostim of eltrombopag voor op basis van persoonlijke voorkeur of die van de patiënt. De effectiviteit en veiligheid van deze twee middelen zijn vergelijkbaar. (sterke aanbeveling)
- Overweeg bij het falen van een van de TPO-RA's te switchen naar een andere TPO-RA. In kleine case series wordt een respons gezien van meer dan 50%, de bewijskracht hiervan is laag.

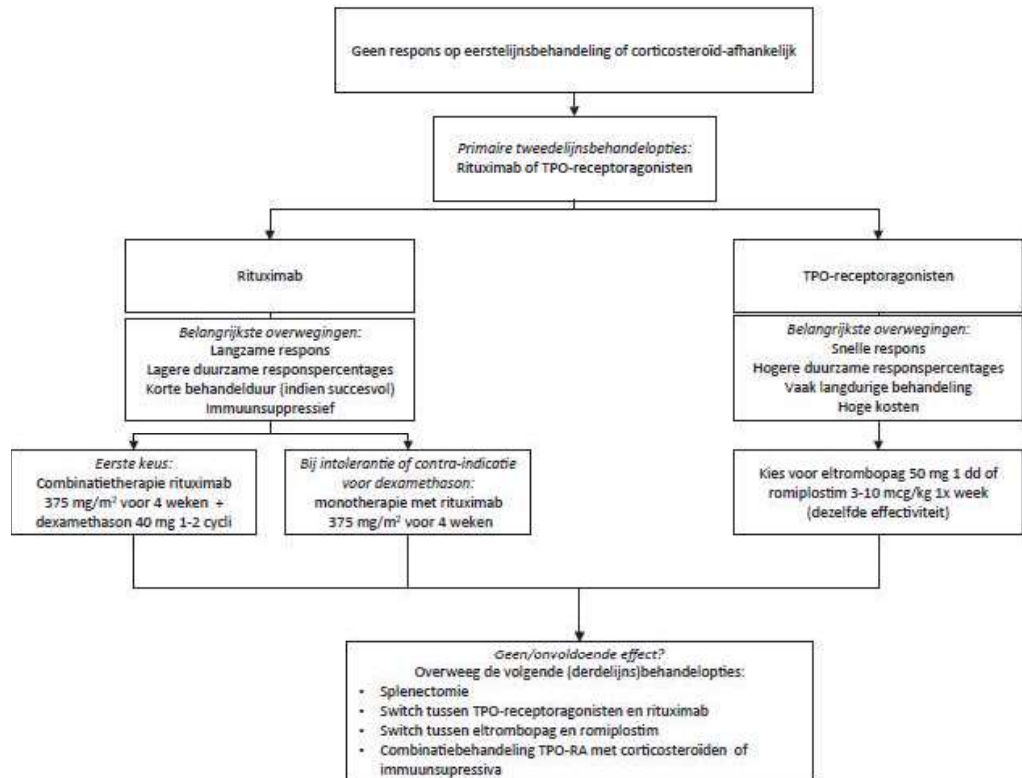
In diverse RCT's laten eltrombopag en romiplostim een respons zien bij 70-95% van de patiënten met persisterende en/of chronische ITP. Doorgaans treedt een respons op na 5-10 dagen. Een duurzaam respons wordt gezien bij 40-60% van de patiënten. Na het staken van TPO-RA lijkt slechts 10-35% in een therapievrije remissie te blijven, waardoor TPO-RA's vaak niet definitief kunnen worden gestopt en langdurig moeten worden gebruikt.

Rituximab

- Overweeg een behandeling met rituximab bij ITP-patiënten bij wie de eerstelijnsbehandeling met corticosteroiden heeft gefaald.
- De standaarddosering voor rituximab is wekelijks 375 mg/m² gedurende vier weken wordt aanbevolen.
- Overweeg bij voorkeur de combinatietherapie rituximab met dexamethason bij patiënten die niet intolerant zijn voor dexamethason voor het verkrijgen van een betere respons

Rituximab zorgt voor een initiële respons bij ongeveer 60% van de patiënten en zorgt voor een langetermijnrespons (na 5 jaar) bij ongeveer 20% van de patiënten met persisterende of chronische ITP. De respons op rituximab zal meestal na twee

tot acht weken optreden.



Figuur 2. Stroomdiagram tweedelijnsbehandeling.^[4]

Rituximab vs. TPO-RA's

Uit systematische reviews en meta-analyses blijkt dat TPO-RA's vaker zorgen voor een complete of partiële respons in vergelijking met rituximab. Echter moet in overweging genomen worden dat behandeling met TPO-RA's een langdurige behandeling betreft, waarbij de kosten voor de behandeling en de belasting voor de patiënt vele malen groter zijn dan bij een succesvolle behandeling met rituximab. De werkgroep adviseert om in overleg met de patiënt en met de beoogde responsnelheid in gedachte te kiezen voor rituximab of een TPO-RA als tweedelijnsbehandeling. Indien een snelle respons noodzakelijk is, dan verdient de behandeling met een TPO-RA de voorkeur. Beide middelen zijn echter op dezelfde positie in het behandelalgoritme van chronische ITP geplaatst.

Overige (derdelijns)behandelopties

Bij patiënten die een recidief krijgen na behandeling met rituximab en TPO-RA kan splenectomie overwogen worden (miltverwijdering). De effectiviteit van splenectomie is onderzocht in verschillende retrospectieve onderzoeken, waaruit blijkt dat splenectomie tot langdurige remissie leidt (>5 jaar) bij 60-70% van de ITP-patiënten. Echter leidt splenectomie tot een verhoogd risico op infecties en trombose. Hierom adviseert de ITP-werkgroep om ten minste 12 maanden na de diagnose met ITP te wachten met het verrichten van een splenectomie. Daarnaast benoemt de richtlijn nog het switchen tussen TPO-RA's en rituximab, het switchen tussen eltrombopag en romiplostim en de combinatiebehandeling TPO-RA met corticosteroiden of immunosuppressiva nog als behandelopties na het falen van de tweedelijnsbehandeling. In de huidige richtlijn is er in feite geen farmacologische derdelijnsbehandeling voor patiënten die refractair zijn voor TPO-RA's en/of rituximab.

Voorgestelde plaats in het behandelalgoritme

Fostamatinib heeft op dit moment geen plaats in het behandelalgoritme van de ITP-richtlijn. Middels een schriftelijke statement heeft de werkgroep ITP van de NVvH kenbaar gemaakt dat fostamatinib een relevante aanvulling vormt op het behandelarsenaal voor patiënten met chronische ITP. De werkgroep onderbouwt dat fostamatinib als eerste keuze behandeloptie ingezet kan worden bij de derdelijnsbehandeling van chronische ITP. Hiermee kan de irreversibele splenectomiebehandeling met bekende gezondheidsrisico's verder naar achteren opschuiven in het behandelalgoritme. Tevens geeft de werkgroep aan dat fostamatinib opgenomen zal worden in een volgende update van de ITP-behandelrichtlijn indien ervoor aanspraak zal zijn vanuit de basisverzekering.

2 Methode systematisch literatuuronderzoek

2.1 Vraagstelling

Wat is de waarde van fostamatinib (Tavlesse®) bij primaire chronische ITP vergeleken met de gebruikelijke derdelijnsbehandeling?

2.1.1 PICO

Tabel 1. PICO

Patiëntenpopulatie	Volwassen patiënten met chronische immuungemedieerde trombocytopenie (ITP) die refractair zijn voor eerdere tweedelijnsbehandelingen waaronder rituximab of de trombopoëtinereceptorantagonisten (TPO-RA's)
Interventie	Fostamatinib
Controle-interventie	Placebo ^a
Cruciale uitkomsten	Voorkomen van bloedingen <ul style="list-style-type: none">• Surrogaat uitkomstmaat: toename trombocytenaantal Kwaliteit van leven Ernstige interventie gerelateerde ongunstige effecten Stakers ten gevolge van bijwerkingen
Relevante follow-up duur	Ten minste 6 maanden
Studiedesign	Uit de door het Zorginstituut gehanteerde passend onderzoeksvragenlijst komt naar voren dat een gerandomiseerde, geblindeerde klinische studie wenselijk is.

^a: in de ITP-richtlijn van de NVvH wordt in de derdelijnsbehandeling van chronische ITP splenectomie aanbevolen. Deze behandeling is erg invasief en gaat gepaard met substantiële gezondheidsrisico's op korte en lange termijn, waaronder infecties en trombose. De werkgroep ITP van de NVvH heeft hierom aangegeven dat dit een laatste keus behandeling is het behandelalgoritme en dat andere farmacologische behandelopties in de derdelijns ontbreken. Hierom beschouwt het Zorginstituut placebo als vergelijkende interventie in de derdelijns.

2.1.2 *Uitkomstmaten en klinische relevantiegrenzen*

Voorkomen van bloedingen [Cruciaal]

Volgens de EMA richtlijn ITP is het behandelgoal van primaire chronische ITP het verhogen van het trombocytenaantal om bloedingen te voorkomen of te stoppen.^[8]

Toename trombocytenaantal [Cruciaal]

Het trombocytenaantal is volgens de richtlijn een relevante surrogaat uitkomstmaat voor ITP, omdat het de behandelingsactiviteit meet en wordt beschouwd als een betrouwbare voorspeller van klinisch voordeel.^[8] De toename van het trombocytenaantal (complete respons of respons) moet volgens de EMA als primair eindpunt worden beschouwd. Verder geeft de EMA aan dat afhankelijk van de aard van het geneesmiddel en de onderzoeksofzet het echter passend kan zijn om een samengestelde of meervoudige variabele als primair eindpunt te gebruiken indien klinisch zinvol en gevalideerd (bijv. toename van het aantal trombocyten met een vooraf gespecificeerde minimale tijdsduur zonder bloedingssymptomen).^[8]

In de richtlijn ITP van de NVvH worden de volgende definities van respons aangehouden^[3]:

- **Geen respons:** trombocyten < 30.000/ μ L of minder dan verdubbeling vanaf baseline of wanneer een bloeding optreedt
- **Respons (R):** trombocyten > 30.000/ μ L en tenminste verdubbeling vanaf baseline en bij afwezigheid van bloedingsverschijnselen
- **Complete respons (CR):** trombocyten > 100.000/ μ L en geen bloedingen
- **Recidief na CR of R:**
 - Vanaf CR: trombocyten < 100.000/ μ L of bloeding;
 - Vanaf R: trombocyten < 30.000/ μ L of minder dan verdubbeling vanaf baseline of het moment dat een bloeding optreedt.

Volgens de klinische expert van de werkgroep ITP ziet de werkgroep een trombocytenaantal van \geq 50.000/ μ L en het voorkomen van bloedingen als klinisch relevant.

Klinische relevantiegrens: bloedplaatjesaantal \geq 50.000/ μ L

Duur van respons [Belangrijk]

De EMA stelt in de richtlijn dat de duur van respons een relevante uitkomstmaat is in chronische ITP.^[8] Daarnaast wordt in de ITP richtlijn van de NVvH vermeld dat na het staken van de huidige tweedelijnsbehandeling met TPO-RA's slecht 10-35% van de patiënten in remmissie lijken te blijven, waardoor TPO-RA's vaak niet gestopt kunnen worden en voor lange duur gebruikt worden.^[3, 4] Daarmee kan gesteld worden dat een duurzame respons in een chronische aandoening als ITP belangrijk is. Dit eindpunt kan mee worden gewogen indien relatieve gegevens over de cruciale uitkomstmaat niet doorslaggevend zijn.

Gebruik van rescue-therapie [Belangrijk]

De EMA stelt in de richtlijn dat het gebruik van rescue-therapie een relevante uitkomstmaat is in chronische ITP.^[8] In de ITP-richtlijn van de NVvH wordt vermeld dat wanneer een acute interventie bij ernstige bloedingen (WHO graad III en IV) en/of zeer lage trombocytenaantal noodzakelijk is, intraveneuze immuunglobuline gecombineerd met intraveneuze toediening van corticosteroïden kan worden ingezet als rescue therapie. Bij een vitale (graad IV cerebrale/fundus) bloeding moet er tevens trombocytentransfusie worden gegeven.^[3, 4] Volgens de klinische expert van de werkgroep ITP is de nood voor een rescue-therapie een indicator dat patiënten niet responderen op de behandeling en in feite refractair zijn geworden voor de behandeling. Daarmee kan gesteld worden dat een afname in het gebruik van rescue-therapieën bij de behandeling van chronische ITP een belangrijk eindpunt is. Dit eindpunt kan mee worden gewogen indien relatieve gegevens over de cruciale uitkomstmaat niet doorslaggevend zijn.

Kwaliteit van leven [Cruciaal]

Bij het meten van de gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven (Health Related Quality of Life [HR-QoL]) kan gebruik worden gemaakt van verschillende vragenlijsten. De *Functional Assessment of Chronic Illness Therapy (FACIT-F)*, een 6-item subset uit de trombocytopenie subschaal van de *Functional Assessment of Cancer Therapy (FACT-Th6)* en de *Short Form-36 version 2 (SF-36v2)* zijn valide meetinstrumenten in patiënten met chronische ITP.^[9]

Ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten en stakers vanwege ongunstige effecten [Cruciaal]

De incidentie van ernstige interventie-gerelateerde ongunstige effecten wordt beschouwd als een cruciale uitkomstmaat. Daarnaast beoordeelt het Zorginstituut

het aantal stakers als gevolg van ongunstige effecten.

Voor de uitkomstmaten waarvoor een 'minimaal klinisch relevant verschil' (MCID) ontbreekt, hanteert Zorginstituut Nederland de default grenswaarde van 0,5 meer of minder bij het gestandaardiseerde gemiddelde verschil (SMD). Bij een relatief risico (RR en HR) is de default grenswaarde 0,75 en 1,25.

2.2 Zoekstrategie

Voor het verkrijgen van relevante gegevens uit wetenschappelijk onderzoek heeft het Zorginstituut in augustus 2022 een literatuursearch gedaan naar publicaties over fostamatinib bij primaire chronische ITP. De exacte zoekstrategie is weergegeven in bijlage 1.

Verder is bij de beoordeling gebruik gemaakt van de Samenvatting van de productkenmerken (SPC) van het registratiedossier en de European Public Assessment Report (EPAR) van de European Medicines Agency (EMA).

2.3 Selectiecriteria

In- en exclusie van de gevonden literatuur gebeurde op basis van abstracts. Indien artikelen niet op basis van het abstract konden worden geëxcludeerd zijn de gehele artikelen bekeken.

Het volgende inclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Gerandomiseerde onderzoeken
- Systematische review met meta-analyse
- Engelstalige artikelen

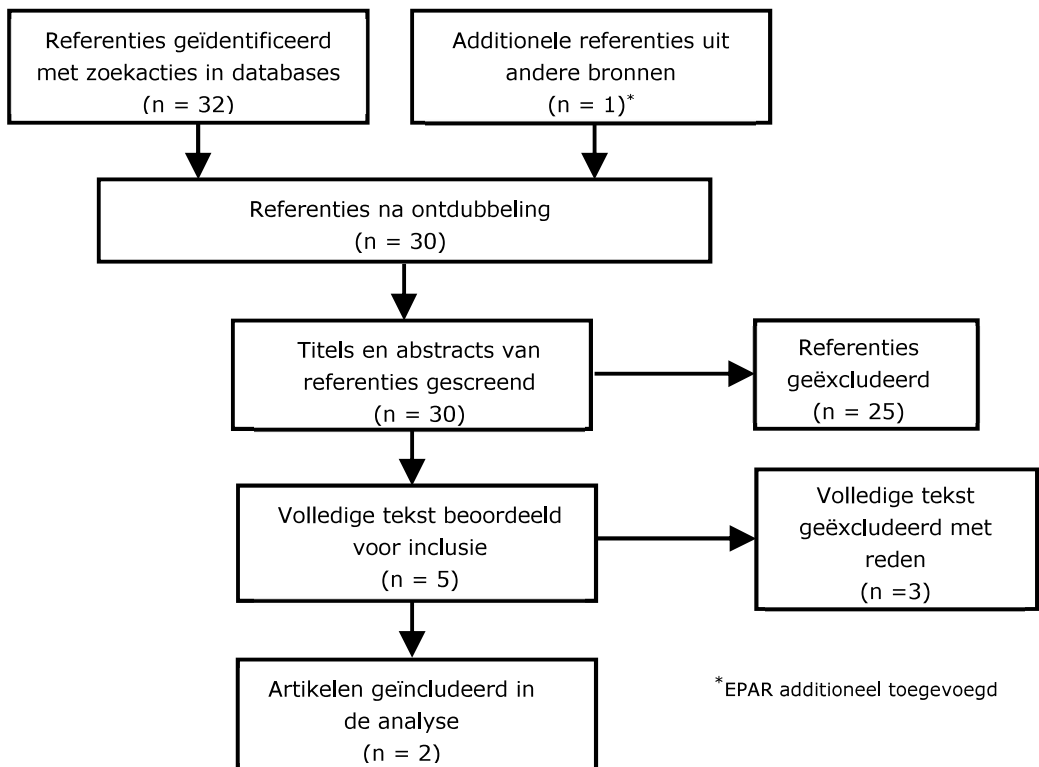
Het volgende exclusiecriteria is gebruikt bij de selectie van artikelen:

- Congresbijdragen
- Beschouwende artikelen

3 Resultaten

3.1 Resultaten literatuursearch

De zoekstrategie resulteert in 30 referenties, waarvan 3 gepubliceerde studies voldeden aan de inclusiecriteria. De hierna volgende PRISMA flowchart geeft het selectieproces weer.



Er zijn 2 studies geselecteerd:

- Twee publicaties van Bussel et al. (2018 en 2019) naar de effectiviteit en veiligheid van fostamatinib.^[10, 11]

De kenmerken van de geselecteerde studies zijn weergegeven in bijlage 2. De geëxcludeerde studies zijn weergegeven in bijlage 3. De geïncludeerde richtlijnen en overige bronnen zijn weergegeven in bijlage 4.

3.2 Kenmerken geïncludeerde studies

FIT1 en FIT2 studie (Bussel et al. 2018)^[10]

De FIT1 en FIT2 studies zijn identieke multicenter, gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde fase III studies naar de effectiviteit en veiligheid van fostamatinib bij patiënten met persisterende/chronische ITP. Beide studies hadden een studieduur van 24 weken en werden in 35 centra in Noord Amerika, Australië en Europa uitgevoerd. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar fostamatinib of placebo, gestratificeerd naar voorgaande splenectomie en mate van trombocytopenie (drempelwaarde 15.000/ μ l). Behandeling bestond uit orale tabletten van 100 of 150 mg fostamatinib tweemaal daags of placebo. De aanvangsdosis fostamatinib was 100 mg tweemaal daags en kon worden verhoogd op basis van het aantal bloedplaatjes na 4 weken tot maximaal 150 mg tweemaal

daags. De dosis werd gemonitord gedurende tweewekelijkse controles.

Geïnccludeerde patiënten waren 18 jaar en ouder en hadden de diagnose ITP minimaal 3 maanden voor inclusie, zonder bekende etiologie voor trombocytopenie. De gemiddelde bloedplaatjesaantal was <30.000/μl bij ten minste 3 metingen in de voorgaande maanden, waarvan 2 in de screeningperiode. Daarnaast hadden patiënten minimaal één voorgaande behandeling voor ITP, waaronder een TPO-RA, corticosteroïde, intraveneus immunoglobuline of corticosteroïde met of zonder splenectomie. De performance status op de Karnofsky Performance Score schaal was ≥70. Dit is een maatstaf voor hoe goed een patiënt dagelijkse taken kan uitvoeren. Een score van 70 geeft aan dat de patiënt wel voor zichzelf kan zorgen, maar niet in staat is om normale activiteiten of actief werk te doen.^[12]

Belangrijke exclusiecriteria zijn secundaire ITP, een ernstige cardiovasculaire gebeurtenis of voorgeschiedenis van coagulopathie binnen 6 maanden voor randomisatie, bloedingsscore graad 2 op de *ITP Bleeding Scale* (IBLS; zie tabel 2) tijdens de screening of ongecontroleerde hypertensie ongeacht gebruik van antihypertensiva (gedefinieerd als systolische bloeddruk ≥140 mmHg of diastolische bloeddruk ≥90 mmHg).

Tabel 2. ITP Bleeding Scale scores.^[13]

Site	Bleeding grade		
	0	1	2
Skin [physical examination (PE)]	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (PE)	None	1 blood blister or >5 petechiae or gum bleeding that clears easily with rinsing	Multiple blood blisters and/or gum bleeding
Skin (Hx)	None	1–5 bruises and/or scattered petechiae	>5 bruises with size >2 cm and/or diffuse petechiae
Oral (Hx)	None	1 blood blister or >5 petechiae and/or gum bleeding <5 min	Multiple blood blisters and/or gum bleeding >5 min
Epistaxis	None	Blood when blowing nose and/or epistaxis <5 min (per episode)	Bleeding >5 min (per episode)
Gastrointestinal (GI)	None	Occult blood	Gross blood
Urinary (U)	None	Microscopic (+ve dipstick)	Macroscopic
Gynecological (GYN)	None (normal period)	Spotting not at time of normal period	Bleeding >spotting not at time of period or very heavy period
Pulmonary	None	N/A	Yes
Intracranial haemorrhage	None	N/A	Yes
Subconjunctival haemorrhage	None	Yes	N/A

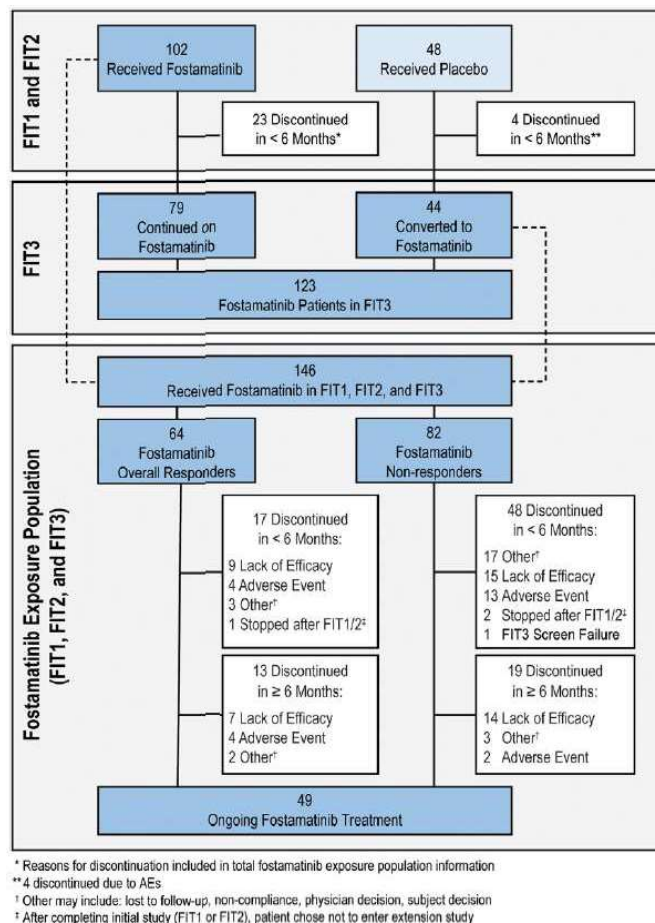
Voorafgaand aan de studie hadden patiënten een wash-out periode van 8 weken voor niet toegestane medicatie. Het was toegestaan om één van de volgende concomitante ITP behandeling te behouden gedurende de studie: corticosteroïden (<20 mg prednison-equivalent per dag), azathioprine of danazol (niet geregistreerd voor de behandeling van primaire ITP in Nederland). Tevens was de volgende noodmedicatie toegestaan: verhoogde dosis concomitante ITP behandeling (zijnde corticosteroïde, azathioprine of danazol), IVIG of bloedplaatjestransfusie.

De primaire uitkomstmaat was een stabiele respons op week 24, gedefinieerd als een bloedplaatjesaantal van ≥50.000/μL op ten minste 4 van de 6 controles tussen week 14 en week 24. Patiënten die noodmedicatie behoeften na week 10 werden als non-responders beschouwd, evenals patiënten die behandeling vroegtijdig staakten door onvoldoende effectiviteit of bijwerkingen. De secundaire uitkomstmaat werd bepaald bij patiënten met een baseline bloedplaatjesniveau <15.000/μL, en betrof het behalen van een bloedplaatjesaantal van >30.000/μL en ten minste 20.000/μL boven de baseline waarde op week 12 en 24.

FIT3 studie (Bussel et al. 2019)^[11]

De FIT3 studie is een lange termijn, open-label extensie (OLE) studie waarin patiënten uit de FIT1- en FIT2 studie konden deelnemen na afronding van de 24

weken behandeling of bij non-respons na minimaal 12 weken behandeling met tweemaal daags 150 mg voor minimaal vier weken. In lijn met de FIT1- en FIT2 studie hadden patiënten persisterende of chronische ITP (zie figuur 4). In de OLE studie ontvingen patiënten tweemaal daags 100 mg of 150 mg fostamatinib, afhankelijk van de voorgaande behandeling en behandelrespons. Responders met een bloedplaatjesaantal $\geq 50.000/\mu\text{L}$ ontvingen dezelfde fostamatinib dosis als de voorgaande studie en non-responders in de voorgaande studie kregen 100 mg tweemaal daags. De dosis kon worden verhoogd naar 150 mg tweemaal daags op week 4 of later als het aantal bloedplaatjes $< 50.000/\mu\text{L}$ was en fostamatinib goed werd verdragen. Gedurende de eerste 18 maanden werden patiënten maandelijks gezien voor controle en daarna eens per twee maanden tot maximaal 5 jaar behandeling. De uitkomstmaat overall respons (post hoc), werd gedefinieerd als één of meer bloedplaatjesmeting van $\geq 50.000/\mu\text{L}$ zonder gebruik van noodmedicatie binnen 3 maanden na start van de behandeling. In totaal werden 123 patiënten geïncludeerd in de OLE studie, waarvan 79 van de 102 die fostamatinib hebben gekregen in de FIT1 en FIT2 studie, en 44 van de 48 patiënten die placebo kregen. Patiëntdeelname aan de OLE studie begon in oktober 2014 en de data-cut off was op 14 april 2017. Op dat moment waren nog 49 van de 123 patiënten in behandeling met fostamatinib.



Figuur 3. Deelnemende patiënten aan de FIT1, 2 en 3 open-label extensie studie.^[11]

Bijlage 5 geeft een overzicht van de baselinekenmerken van de geïncludeerde studies.

3.3 **Gunstige effecten interventie**

Het risico op bias van de studies is beoordeeld aan de hand van een vragenlijst passend bij de onderzoeksopzet. In dit rapport is de volgende checklist gebruikt: Cochrane risk of bias tool.

De beoordeling van het risico op bias staat in Bijlage 6. De effecten van de interventie en de kwaliteit van de evidence zijn samengevat in het *GRADE evidence* profiel (Bijlage 7). De kwaliteit van de evidence is beoordeeld aan de hand van de GRADE methode. Bij GRADE wordt de kwaliteit van bewijs per uitkomstmaat bepaald, en is, naast risk of bias, een aantal factoren van belang: inconsistentie, indirect bewijs, onnauwkeurigheid, en publicatiebias. Wanneer één of meer van deze factoren aanwezig zijn, kan de kwaliteit van bewijs met één of twee niveaus per uitkomstmaat worden verlaagd. Dit resulteert in een gradering van de kwaliteit van bewijs: deze kan hoog, redelijk, laag, of zeer laag zijn.

FIT1 en FIT2

In totaal zijn 101 patiënten gerandomiseerd naar de fostamatinib-groep en 49 patiënten naar de placebogroep. Patiënteigenschappen waren goed gebalanceerd tussen de placebo en interventie arm, waaronder mediane leeftijd (mediaan 53 vs. 54 jaar), geslacht (61% vs. 60% vrouw) en aantal voorgaande ITP-behandelingen (mediaan 3 beide groepen; range 1-13). Het overgrote deel van de populatie had chronische ITP (92% vs. 94%) en de mediane duur van ITP was 7,8 en 8,7 jaar. Een uitzondering was het aantal bloedplaatjes in de placebogroep van de FIT2 studie. Daar was de mediane bloedplaatjesaantal hoger in de placeboarm dan in de fostamatinib arm.

Eigenschappen van de FIT1 en FIT2 studies kwamen ook overeen, met uitzondering van het geografisch gebied van de geïnccludeerde patiënten. Vergeleken met FIT1 hebben patiënten in de FIT2 studie een langere mediane duur van ITP aandoening, lagere percentage eerdere splenectomie, IVIG, TPO-RA en rituximab gebruik en hogere percentage eerdere cyclofosfamide, vinca alkaloiden en danazol gebruik. De populaties van de FIT1 en FIT2 hadden karakteristieken van moeilijk te behandelen patiënten met langdurige ITP, meerdere pogingen tot behandelingen van ITP en een gemiddelde bloedplaatjesaantal dat normaliter gepaard gaat met bloedingen.

Voorkomen van bloedingen

Deze cruciale uitkomstmaat is niet meegenomen in de FIT1 en FIT2 studie. Om een uitspraak te doen hierover wordt de surrogaat uitkomstmaat toename trombocytenaantal meegenomen ter benadering van het effect van fostamatinib op de incidentie bloedingen.

Toename trombocytenaantal

Stabiele respons

De uitkomstmaat stabiele respons, gedefinieerd als een bloedplaatjesaantal van $\geq 50.000/\mu\text{L}$ op ten minste 4 van de 6 controles tussen week 14 en week 24, werd bereikt door 18 van de 101 patiënten (18%) die fostamatinib hebben ontvangen ten opzichte van 1 van de 49 patiënten (2%) die placebo hebben ontvangen. Dit resulteert in een relatieve risico (RR) van 8,7 (95%-betrouwbaarheidsinterval (BI): 1,20 - 63,5; $p=0,03$).

Algehele respons

De uitkomstmaat algehele respons, gedefinieerd als minimaal één meting van het aantal bloedplaatjes $> 50.000/\mu\text{L}$ binnen de eerste 12 weken, werd bereikt door 43 van de 101 patiënten (43%) die fostamatinib hebben gekregen ten opzichte van 7

van de 49 patiënten (14%) die placebo hebben gekregen.

Gradeconclusie: fostamatinib heeft een statistisch significant effect op het voorkomen van bloedingen en dit is waarschijnlijk (bewijs van redelijke kwaliteit) een klinisch effect. De studie heeft een redelijke kwaliteit van bewijs omdat de ondergrens van het 95%-BI van de uitkomstmaat stabiele respons de default grenswaarde van 1,25 overschrijdt.

Kwaliteit van levens

Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven werden niet verzameld in de FIT1 en FIT2 studies.

FIT3 studie – OLE

Van de 102 patiënten die fostamatinib hebben ontvangen in de FIT1 en FIT2 studies zijn 79 patiënten geïnccludeerd in de FIT3 studie. Daarnaast zijn 44 patiënten van de 49 patiënten die in de placeboarm van de FIT1 en FIT2 zaten geïnccludeerd in de FIT3 studie. In totaal hebben 146 patiënten in FIT1/2/3 fostamatinib ontvangen. Op het moment van data-cut off van 14 april 2017 waren nog 49 van de 146 patiënten in behandeling met fostamatinib (34%). Redenen voor het staken van de behandeling zijn (onder andere) een verminderde respons (31%), ongunstige effecten (16%), terugtrekking op initiatief van de patiënt (5%) en op initiatief van de onderzoeker (2%). De mediane duur van behandeling met fostamatinib was 6,7 maanden (range <1-31 maanden).

Toename trombocytenaantal

Stabiele respons

Het eindpunt stabiele respons werd bereikt door 27 van de 146 patiënten (18%): 17 patiënten die en stabiele respons hadden in de FIT1/2 studies en 10 van de 44 patiënten die voor het eerst fostamatinib kregen in de FIT3 studie.

Algehele respons

Het eindpunt algehele respons werd bereikt door 64 van de 146 patiënten (44%): 43 patiënten met een overall respons in de FIT1/2 studies en 21 van de 44 patiënten die voor het eerst fostamatinib kregen in de FIT3 studie. Deze patiënten (44%) behielden een algehele respons gedurende een behandelduur van >28 maanden.

Kwaliteit van leven

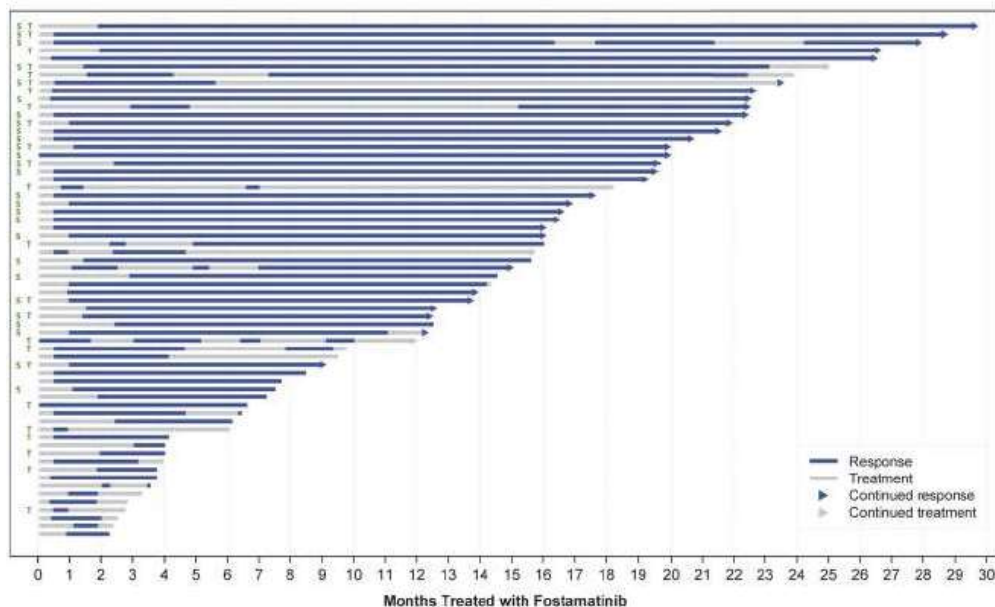
Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van leven werden niet verzameld in de FIT3 studie.

Overige overwegingen

De effectiviteit van fostamatinib is onderzocht in twee identieke gerandomiseerde, placebogecontroleerde studies, de FIT1 en FIT2 studies. In de lange termijn OLE-studie (FIT3) werd het effect van fostamatinib bevestigd voor de uitkomstmaten stabiele respons en algehele respons. Fostamatinib lijkt een duurzaam effect te hebben op het bloedplaatjesaantal: na een follow-up duur van >28 maanden hadden nog 44% van de patiënten een algehele respons.

Gegevens met betrekking tot de belangrijke uitkomstmaat duur van respons ontbreken in de FIT1 en FIT2 studies en zijn slechts zeer beperkt omschreven in de OLE studie. In de OLE-studie is een grafiek opgenomen met de duur van respons van patiënten die een algehele respons hadden bereikt (zie figuur 5). Daarin is te zien dat deze patiënten een bloedplaatjesaantal van meer dan 50.000/ μ L behouden, tot wel 128 weken follow-up. Volgens de werkgroep ITP van de NVvH is de bepaling van een klinisch relevante duur van respons lastig te stellen. Het is immers niet

bekend wat de trigger is van de chronische ITP. Daarom wordt bij patiënten met chronische ITP een zeer uiteenlopende duur van respons gezien waarbij sommige patiënten direct responderen op een behandeling terwijl andere patiënten juist na twee of meerdere lijnen responderen. Dit is ook te zien in figuur 5; sommige patiënten bereiken een duur van respons van 30 weken, terwijl andere maar korte responsduur bereiken. Het is dus niet vast te stellen of de duur van respons op fostamatinib van klinische relevantie is. In de SmPC wordt geïnstrueerd de behandeling met fostamatinib te staken na twaalf weken behandeling indien het niet leidt tot stijging van het aantal bloedplaatjes tot een niveau dat voldoende is om klinisch belangrijke bloedingen te voorkomen.^[1] Het Zorginstituut acht het acceptabel dat gegevens met betrekking tot de duur van respons ontbreken, omdat het stopcriterium zoals vermeld in de SmPC het gepast gebruik van fostamatinib bij patiënten die onvoldoende responderen waarborgt.



Figuur 5. Duur van respons in patiënten die algehele respons hebben bereikt. Pijl aan het einde van de balk indiceert een voortzetting van de respons en/of behandeling. S = stabiele respons; T = voorgaande TPO-RA behandeling gefaald.^[11]

Gegevens met betrekking tot de cruciale uitkomstmaat kwaliteit van leven ontbreken ook in de geïncludeerde studies. Het is bekend dat de kwaliteit van leven negatief beïnvloed kan worden door de last van de behandeling, door bijvoorbeeld ziekenhuis bezoeken of bijwerkingen.^[5] In het kader van verminderde last van de behandeling door ziekenhuis bezoeken, zou behandeling met fostamatinib de last kunnen verminderen, aangezien fostamatinib waarschijnlijk leidt tot klinisch relevant minder bloedingen. Echter is een dergelijke aanname niet door te trekken naar een conclusie over de kwaliteit van leven, aangezien gegevens hierover vooralsnog ontbreken.

3.4 Ongunstige effecten

De totale veiligheidspopulatie bestond uit 146 patiënten met chronische ITP die fostamatinib hebben ontvangen in de FIT1, FIT2 en OLE studie (FIT3).^[2, 10, 11] De meest frequente en ernstige bijwerkingen gerapporteerd in de veiligheidspopulatie zijn opgenomen in tabel 3.

Tabel 3. Ongunstige effecten van Fostamatinib vergeleken met placebo bij patiënten met primaire chronische ITP^[1]

	fostamatinib
meest frequent (zeer vaak $\geq 1/10$)	Duizeligheid, hypertensie, diarree, misselijkheid, frequente stoelgang, verhoogde alanineaminotransferase, verhoogde aspartaataminotransferase, verhoogde leverenzymwaarden en afwijkende leverfunctietest.
ernstig	Dyspneu, hypertensie, neutropenie, atralgie, pijn op de borst, diarree, duizeligheid, nefrolithiase, pijn in ledematen, kiespijn, syncope en hypoxie

Incidentie ernstige ongunstige effecten

In de FIT1 en FIT2 studies gezamenlijk traden ernstige ongunstige effecten op bij 13 van de 102 patiënten (12,7%) die met fostamatinib behandeld zijn en 10 van de 48 patiënten (20,8%) die met placebo behandeld zijn.^[2] Dit resulteert in een RR van 0,61 (95%-BI: 0,29 – 1,29; $p=0,199$). In de gepoolde resultaten van de twee fase 3 studies en de OLE-studie, was de incidentie ernstige ongunstige effecten 26,7% (39 van de 146 patiënten). Er is niet beoordeeld of dit gerelateerd was aan de studiemedicatie

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie

In de FIT1 studie werd bij 7% van de patiënten in de fostamatinib groep en geen van de patiënten in de placebogroep gevallen van neutropenie gemeld. In de FIT2 studie waren dat twee en geen patiënten in respectievelijk de fostamatinib groep en placebogroep. Deze bijwerking is reversibel bij staking van de behandeling.

Hypertensie

In de FIT1 en FIT2 studie werden bij 27,5% van de patiënten die fostamatinib kregen en voor 12,5% van de patiënten die placebo kregen hypertensie-gerelateerde bijwerkingen gemeld. De meeste waren licht of matig van ernst en reversibel bij verlaging van de dosering.

Bloeding-gerelateerde voorvallen

Matige en ernstige bloeding-gerelateerde voorvallen kwamen voor bij 9% van de patiënten die algehele respons hebben bereikt op fostamatinib, bij 10% van de non-responders op fostamatinib en 16 van patiënten behandeld met placebo. Bloeding-gerelateerde ernstige ongunstige effecten kwamen niet voor bij responders op fostamatinib, bij 7% voor bij non-responders op fostamatinib en bij 10% bij patiënten behandeld met placebo.

Gradeconclusie: door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of fostamatinib resulteert in een klinisch relevante effect op de incidentie ernstige ongunstige effecten.

Percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten

Het percentage stakers ten gevolge van ongunstige effecten in de fostamatinib groep ten opzichte van de placebogroep is respectievelijk 9,8% en 8,3%. Dit resulteert in een RR van 1,18 (95%-BI: 0,39 – 3,56; $p=0,77$).

Gradeconclusie: door het zeer brede 95% betrouwbaarheidsinterval is het onduidelijk (bewijs van lage kwaliteit) of fostamatinib resulteert in een klinisch relevante effect op het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten.

3.4.1

Overige overwegingen

Bij de incidentie ernstige ongunstige effecten en de incidentie stakers vanwege ongunstige effecten is niet beoordeeld of de ongunstige effecten interventie gerelateerd waren.

3.5

Ervaring

De ervaring met Fostamatinib is weergegeven in tabel 4.

Tabel 4. Ervaring met fostamatinib

	<i>fostamatinib</i>
<i>beperkt: < 3 jaar op de markt of < 100.000 voorschriften (niet-chronische indicatie)/20.000 patiëntjaren (chronische medicatie)</i>	X
<i>voldoende: ≥ 3 jaar op de markt, en > 100.000 voorschriften/20.000 patiëntjaren</i>	
<i>ruim: > 10 jaar op de markt</i>	

3.6

Toepasbaarheid

Uitgebreide informatie over de toepasbaarheid is te vinden in de SmPC. In deze paragraaf vermelden we alleen de belangrijkste informatie over de toepasbaarheid van fostamatinib.

Contra-indicaties

Het gebruik van fostamatinib is gecontra-indiceerd tijdens de zwangerschap en bij overgevoeligheid voor de werkzame stof of de hulpstoffen.

Specifieke groepen

Leverinsufficiëntie

Fostamatinib mag niet worden gebruikt bij patiënten met ernstige leverinsufficiëntie. Bij patiënten met lichte of matige leverinsufficiëntie moet de leverfunctie gedurende de behandeling met fostamatinib worden gecontroleerd. Mogelijk is op basis van het aantal bloedplaatjes en de verdraagbaarheid dosisaanpassing nodig.

Hypertensie

In de placebogecontroleerde ITP-populatie werd verhoogde bloeddruk, waaronder de ontwikkeling van hypertensie, gemeld bij patiënten die werden behandeld met fostamatinib. De bloeddruk van de patiënt moet om de twee weken worden gecontroleerd tot deze stabiel is en daarna maandelijks. Daarnaast moet een antihypertensieve behandeling worden gestart of moet deze worden aangepast om ervoor te zorgen dat de bloeddruk tijdens de behandeling met fostamatinib onder controle blijft

Interacties

Gelijktijdig gebruik van fostamatinib met sterke CYP3A-inductoren wordt afgeraden en gelijktijdig gebruik met een sterke CYP3A4-remmer moet in overweging genomen worden. Bij gelijktijdig gebruik van fostamatinib met simvastatine, rosuvastatine of digoxine dienen toxiciteit en bijwerkingen van de laatstgenoemde middelen gemonitord te worden.

Er is verder geen onderzoek verricht naar gelijktijdige toediening met JAK-remmers, TPO-RA's, rituximab en andere immuunmodulerende middelen.

Waarschuwingen en voorzorgen

Neutropenie trad op bij 7% van de met fostamatinib behandelde patiënten. De arts dient het absolute aantal neutrofielen maandelijks te controleren. Neutropenie kan behandeld worden door de toediening van fostamatinib te onderbreken, beëindigen of de dosis te verlagen.

Conclusie toepasbaarheid: de toepasbaarheid van fostamatinib is voldoende

3.7

Gebruiksgemak

Het gebruiksgemak van Fostamatinib is weergegeven in tabel 5. Het zijn tabletten die tweemaal daags per os met water ingenomen moeten worden.

Tabel 5. Gebruiksgemak van fostamatinib

<i>fostamatinib</i>	
Toedieningswijze	Oraal
Toedieningsfrequentie	Tweemaal daags een tablet

4 Eindbeoordeling

4.1 Bespreking relevante aspecten

Fostamatinib is een oraal geneesmiddel geïndiceerd voor patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder tweedelijns middelen zoals TPO-RA's en rituximab. Later in de behandeling kan een splenectomie worden overwogen. Fostamatinib verhindert de afbraak van bloedplaatjes door blokkering van de Fc-receptor gemedieerde plaatjesvernietiging op macrofagen, door remming van de milt tyrosine kinase signalering. Het werkingsmechanisme van fostamatinib verschilt van TPO-RA's, waardoor het volgens de ITP-werkgroep een belangrijke toevoeging vormt aan het behandelarsenaal van chronische ITP.

De effectiviteit en veiligheid van fostamatinib ten opzichte van placebo zijn aangetoond in twee identieke fase III studies (FIT1 en FIT2) bij volwassen patiënten met primaire chronische ITP met 3 mediane aantal voorgaande behandelingslijnen. Voorgaande behandelingen betroffen (onder andere) TPO-RA's, rituximab en splenectomie. Daarnaast is de duurzaamheid van het effect van fostamatinib op het behalen van een algehele respons onderzocht in een OLE-studie (FIT3). Resultaten van de FIT1 en FIT2 studies laten zien dat behandeling met fostamatinib waarschijnlijk leidt tot een klinisch relevant effect op de cruciale uitkomstmaat voorkomen van bloedingen. Resultaten van de FIT3 studie tonen aan dat 44% van de patiënten een duurzame algehele respons bereiken bij een follow-up duur van meer dan 28 maanden.

De geïncludeerde patiënten hadden karakteristieken van moeilijk te behandelen patiënten met langdurige ITP, meerdere pogingen tot behandelingen van ITP en een gemiddeld bloedplaatjesaantal dat normaliter gepaard gaat met bloedingen. Volgens de werkgroep-ITP komt deze populatie overeen met de Nederlandse populatie chronische ITP-patiënten in de derdelijns. Aannemelijk is dat een gelijke effectiviteit van fostamatinib bereikt kan worden in de Nederlandse populatie.

Gegevens met betrekking tot de kwaliteit van levens ontbreken, omdat dit geen uitkomstmaat was van de FIT1 en FIT2 studies. Daarom is het niet bekend hoe behandeling met fostamatinib de kwaliteit van leven kan beïnvloeden. Echter acht het Zorginstituut het gegeven dat behandeling met fostamatinib waarschijnlijk kan leiden tot een klinisch relevant effect op het voorkomen van bloedingen en een langdurig respons bij 44% van de populatie doorslaggevend in de besluitvorming. Behandeling met fostamatinib in de derdelijns zal namelijk de meer invasieve en risicovolle splenectomie behandeling verder naar achteren verschuiven in het behandelalgoritme. Dit is volgens de werkgroep-ITP ook een belangrijk standpunt voor de opname van fostamatinib in het behandelalgoritme van de ITP-richtlijn.

De incidentie ernstige ongunstige effecten en het percentage stakers als gevolg van ongunstige effecten is onzeker. De meest frequente bijwerkingen van fostamatinib zijn duizeligheid, hypertensie en diarree. Daarnaast kan behandeling met fostamatinib leiden tot het optreden van neutropenie. Echter zijn deze bijwerkingen te behandelen door de dosering te verlagen, behandeling te onderbreken of staken.

4.2 Eindconclusie

Zorginstituut Nederland concludeert dat fostamatinib (Tavlesse®) voldoet aan de stand van de wetenschap en praktijk bij volwassen patiënten met chronische

immuungemedieerde trombocytopenie die refractair zijn voor eerdere behandelingen, waaronder rituximab of de trombopoëtinereceptorantagonisten (TPO-RA's) zoals avatrombopag en eltrombopag. Zorginstituut Nederland concludeert op basis van de data dat fostamatinib voor volwassen patiënten met chronische ITP die refractair zijn voor andere behandelingen een meerwaarde heeft als derdelijns behandeling ten opzichte van de huidige standaardbehandeling.

5 Advies Farmacotherapeutisch Kompas

5.1 Oud advies

N.v.t.

5.2 Nieuw advies

Chronische primaire immuuntrombocytopenie (ITP): Eltrombopag (oraal 1x/dag), avatrombopag (oraal 1x/dag) en romiplostim (s.c. 1x/week) kunnen worden toegepast als tweedelijnsbehandeling bij patiënten met ITP die resistent zijn tegen andere behandelingen (bv. corticosteroiden en immunoglobuline). Het voornaamste risico bij de behandeling met deze middelen is een verhoogd reticuline in het beenmerg. Het langetermijneffect van deze reticuline-toename is nog niet bekend. Houd verder rekening met de mogelijkheid op het ontwikkelen van trombotische/trombo-embolische complicaties en hematologische maligniteiten. Daarnaast is er bij eltrombopag kans op cataract en hepatotoxiciteit; bij romiplostim is er kans op immunogeniciteit.

Fostamatinib (oraal 2x/dag) kan worden toegepast als derdelijnsbehandeling bij patiënten die refractair zijn op voorgaande behandelingen, waaronder tweedelijnsbehandeling met TPO-RA's. Het voornaamste risico bij behandeling met fostamatinib is de ontwikkeling van hypertensie en neutropenie. Houd rekening met de genoemde bijwerkingen door respectievelijk de bloeddruk en het bloedplaatjesaantal te monitoren

Bijlage 1: Zoekstrategie

Zoekstrategie literatuur

De literatuursearch is doorgevoerd in PubMed en de Cochrane Library in augustus 2022 met de volgende zoektermen:

Pubmed: ((immune thrombocytopenia OR ITP) AND (fostamatinib OR Tavlesse))

Filters: Clinical Trial, Meta-Analysis, Randomized Controlled Trial, Systematic Review.

Cochrane: Fostamatinib

Bijlage 2: Overzicht geïncludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Type onderzoek, bewijsklasse, follow-up duur	Aantal patiënten	Patiëntkenmerken	Interventie en vergelijkende behandeling	Relevante uitkomstmaten	Commentaar, risk of bias
Bussel, 2018 (FIT1/2 studie)	Fase 3, gerandomiseerd, placebogecontroleerd [ITT]	FIT1-studie N = 51 fostamatinib-arm N = 25 placeboarm (totaal 76) FIT2-studie N = 50 fostamatinib-arm N = 24 placeboarm (totaal 74)	Chronische ITP (minimaal 3 maanden) zonder bekende etiologie voor trombocytopenie, gemiddelde bloedplaatjesaantal <30.0000/µl bij ten minste 3 metingen in de voorgaande maanden, minimaal één voorgaande ITP behandeling (TPO-RA, corticosteroïde, IV-IG, splenectomie) en Karnofsky Performance score ≥70.	Interventie: Fostamatinib Controle: Placebo	Primair: ≥50.000 bloedplaatjes per µL bij 4 metingen tussen week 14 en 24 Secundair: alleen bepaald bij patiënten met een baseline bloedplaatjesniveau <15.000/µL, en betrof het behalen van een bloedplaatjesaantal van >30.000/µL en ten minste 20.000/µL boven de baseline waarde op week 12 en 24. Incidentie ongunstige effecten	Het betreft een publicatie van twee identieke fase 3 studies. Een patiënt in de FIT2 studie die placebo hoorde te ontvangen werd per ongeluk behandeld met fostamatinib; effectiviteitsgegevens meegenomen met de placeboarm, veiligheidsgegevens meegenomen in de fostamatinib arm

<p>Busseel 2019</p>	<p>Open-label extension studie [ITT]</p>	<p>N = 123</p>	<p>Chronische ITP (minimaal 3 maanden) zonder bekende etiologie voor trombocytopenie, gemiddelde bloedplaatjesaantal <30.0000/µl bij ten minste 3 metingen in de voorgaande maanden, minimaal één voorgaande ITP behandeling (TPO-RA, corticosteroïde, IV-IG, splenectomie) en Karnofsky Performance score ≥70.</p>	<p>Fostamatinib</p>	<p>Algehele respons: gedefinieerd als 1 of meer metingen van het aantal bloedplaatjes van minimaal 50.000/µl (zonder het gebruik van rescue therapie) binnen drie maanden na het starten van de fostamatinib behandeling</p> <p>Duur van eerste respons: de tijd vanaf de eerste controle met een bloedplaatjesaantal van minimaal 50.000/µl tot het gebruik van rescue therapie</p>	
---------------------	--	----------------	--	---------------------	--	--

Bijlage 3: Overzicht geëxcludeerde studies

Eerste auteur, jaar van publicatie	Reden van exclusie
Cooper, 2021	Analyse naar een specifieke bijwerking (incidentie trombo-embolie) in de OLE studie
Boccia, 2021	Subgroepenanalyses naar de effectiviteit van fostamatinib in patiënten met verschillende eerdere lijnen therapie

Bijlage 4: Overzicht gebruikte richtlijnen en standaarden

Organisatie, ref	Datum	Titel
EMA / CBG	2020	Samenvatting van de productkenmerken fostamatinib
EMA / CBG	2019	European Public Assessment Report (EPAR) fostamatinib
NVvH	2020	Richtlijn primaire immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP)

Bijlage 5: Baseline tabel

Variabele	FIT1		FIT2		Gepoold	
	Placebo (n=25)	Fostamatinib (n=51)	Placebo (n=24)	Fostamatinib (n=50)	Placebo (n=49)	Fostamatinib (n=101)
Leeftijd mediaan (range)	57 (26-77)	57 (20-88)	50 (20-78)	50 (20-78)	53 (20-78)	54 (20-88)
Geslacht, n (%)						
Vrouw	17 (68)	30 (59)	13 (54)	31 (62)	30 (61)	61 (60)
Man	8 (32)	21 (41)	11 (46)	19 (38)	19 (39)	40 (40)
Gebied, n (%)						
Noord Amerika	8 (32)	17 (33)	0	0	8 (16)	17 (17)
Europa	13 (52)	25 (49)	24 (100)	24 (100)	37 (76)	75 (74)
Australië	4 (16)	9 (18)	0	0	4 (8)	9 (9)
ITP-classificatie, n (%)						
Persistent	3 (12)	3 (6)	1 (4)	3 (6)	4 (8)	6 (6)
Chronisch	22 (88)	48 (94)	23 (96)	47 (94)	45 (92)	95 (94)
Duur van ITP (in jaren), mediaan (range)	5,5 (0,4-45,0)	7,5 (0,6-53,0)	10,8 (0,9-29,1)	8,8 (0,3-50,2)	7,8 (0,4-45)	8,7 (0,3-53)
Duur van ITP ≥3 jaar, n (%)	17 (68)	38 (75)	18 (75)	38 (76)	35 (71)	76 (75)
Voorgaande lijnen behandelingen, mediaan (range)	5,0 (1-10)	3,0 (1-9)	3,0 (1-10)	3,0 (1-13)	3,0 (1-10)	3,0 (1-13)
Voorgaande behandelingen, n (%)						
Corticosteroiden	25 (100)	46 (90)	22 (92)	48 (96)	47 (96)	94 (93)
IV-IG of IV-anti-D	17 (68)	33 (65)	10 (42)	19 (38)	27 (55)	52 (51)
TPO-RA	15 (60)	27 (53)	10 (42)	20 (40)	25 (51)	47 (47)
Immunosuppressiva	12 (48)	22 (43)	10 (42)	22 (44)	22 (45)	44 (44)
Splenectomie	10 (40)	20 (39)	9 (38)	14 (28)	19 (39)	34 (34)
Rituximab	11 (44)	26 (51)	3 (13)	8 (16)	14 (29)	34 (34)
Danazol	4 (16)	7 (14)	5 (21)	13 (26)	9 (18)	20 (20)
Chemotherapie	2 (8)	4 (8)	4 (17)	5 (10)	6 (12)	9 (9)
Anders (Dapsone)	3 (12)	10 (20)	0	0	3 (6)	10 (10)

DEFINITIEF | Farmacotherapeutisch rapport fostamatinib (Tavlesse®) bij de behandeling van primaire chronische ITP | 30 november 2022

Baseline bloedplaatjesaantal, gemiddeld/ μL (range)	15.844 (1000-48.000)	16.202 (1000-51.000)	23.958 (1000-156.000)	15.900 (1000-33.000)	19.818 (1000-156.000)	16.052 (1000-51.000)
Baseline bloedplaatjesaantal <15.000/ μL , n (%)	13 (52)	26 (51)	15 (63)	28 (57)	28 (57)	54 (54)

Bijlage 6: Beoordeling risico op bias

	Random sequence generation (selection bias)						
	Allocation concealment (selection bias)						
	Blinding of participants and personnel (performance bias)						
	Blinding of outcome assessment (detection bias)						
	Incomplete outcome data (attrition bias)						
	Selective reporting (reporting bias)						
	Other bias						
Bussel 2018	+	+	+	+	+	+	?

Toelichting *other bias*:

- Een patiënt in de placebogroep heeft onterecht fostamatinib gekregen, effectiviteitsgegevens zijn meegenomen in de analyse van de placebogroep.

Bijlage 7: GRADE evidence profiel

Aantal studies	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importante	
	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	[intervention]	[comparison]	Relatief (95% CI)			Absoluut (95% CI)
Voorkomen van bloedingen (niet gemeten) - surrogaat uitkomstmaat: percentage patiënten met een stabiele respons (default MCID: 0,75 - 1,25) (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	ernstig ^b	niet gevonden	18/101 (17,8%)	1/49 (2,0%)	RR 8.7 (1,2 tot 63,5) ^c	157 meer per 1.000 (from 4 meer tot 1.000 meer)	⊕⊕⊕○ Redelijk	CRUCIAAL
Voorkomen van bloedingen (niet gemeten) - surrogaat uitkomstmaat: percentage patiënten met een algehele respons (default MCID: 0,75 - 1,25) (follow up: 24 weken)												
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig ^a	niet ernstig	niet gevonden	43/101 (42,6%)	7/49 (14,3%)	RR 2,98 (1,45 tot 6,10) ^c	283 meer per 1.000 (from 64 meer tot 729 meer)	⊕⊕⊕⊕ Hoog	CRUCIAAL
Kwaliteit van leven – niet gemeten												
-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	CRUCIAAL
Incidentie ernstige ongunstige effecten (default MCID: 0,75 - 1,25 (follow up: 24 weken)												

Aantal studies	Certainty assessment					Aantal patiënten		Effect		Certainty	Importantie	
	Studieopzet	Risk of bias	Inconsistentie	Indirect bewijs	Onnauwkeurigheid	Andere factoren	[intervention]	[comparison]	Relatief (95% CI)			Absoluut (95% CI)
1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	13/102 (12,7%) ^b	10/48 (20,8%) ^c	RR 0,61 (0,29 tot 1,29) ^d	81 minder per 1.000 (from 148 minder tot 60 meer)	⊕○○○ Laag	

Percentage stakeholders als gevolg van ongunstige effecten (default MCIID: 0,75 - 1,25 (follow up: 24 weken))

1	gerandomiseerde trials	niet ernstig	niet ernstig	niet ernstig	zeer ernstig ^a	niet gevonden	10/102 (9,8%) ^b	4/48 (8,3%) ^c	RR 1,18 (0,39 tot 3,56) ^d	15 meer per 1.000 (from 51 minder tot 213 meer)	⊕○○○ Laag	
---	------------------------	--------------	--------------	--------------	---------------------------	---------------	----------------------------	--------------------------	---	---	--------------	--

a) Er is niet afgewaardeerd voor indirect bewijs ondanks het gebruik van een surrogaat uitkomstmaat, omdat het trombocytenaantal volgens de EMA-richtlijn de behandelingsactiviteit meet en beschouwd kan worden als een betrouwbare voorspeller van klinisch voordeel.^[8]

b) Afgewaardeerd met een niveau voor onnauwkeurigheid omdat de ondergrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval de default grenswaarde van 1,25 overschrijdt.

c) Berekend door het Zorginstituut aan de hand van gepubliceerde proporties.

d) Afgewaardeerd met twee niveaus voor onnauwkeurigheid omdat de onder- en bovengrens van het 95%-betrouwbaarheidsinterval beide default grenswaarden van 0,75 en 1,25 overschrijdt.

e) Een patiënt in de placebogroep heeft onterecht fostamatinib gekregen. Veiligheidsgegevens van deze patiënt zijn meegenomen in de analyse van de veiligheidsgegevens van fostamatinib. Daarom zijn in de analyse van de incidentie ernstige ongunstige effecten en percentage stakeholders als gevolg van ongunstige effecten 102 (i.p.v. 101) patiënten geïncludeerd in de fostamatinib arm en 48 (i.p.v. 49) patiënten geïncludeerd in de placeboarm.

Literatuur

1. EMA. Samenvatting van de productkenmerken (SmPC): fostamatinib (Tavlesse®). 2020 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/tavlesse-epar-product-information_nl.pdf.
2. EMA. European public assessment report (EPAR): fostamatinib (Tavlesse®) 2019 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/tavlesse-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Werkgroep ITP van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie (NVvH). Richtlijn primaire immuun gemedieerde trombocytopenie (ITP). 2020 [cited 2022 aug]. Available from: <https://hematologienederland.nl/wp-content/uploads/2020/09/Richtlijn-ITP-versie-28-09-met-supplement-MET-toevoeging-van-exclusie-bij-PICOs-def.pdf>.
4. Schipperus MR, Nelson VS, Amini SN. Immuuntrombocytopenie (ITP): hoofdpunten uit de richtlijn van 2020 met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling. NED TIJDSCHR HEMATOL. 2021;18(1):20-8.
5. Trotter P, Hill QA. Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. Patient Relat Outcome Meas. 2018;9:369-84.
6. Efficace F, Mandelli F, Fazi P, Santoro C, Gaidano G, Cottone F, et al. Health-related quality of life and burden of fatigue in patients with primary immune thrombocytopenia by phase of disease. Am J Hematol. 2016;91(10):995-1001.
7. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. Expert Rev Hematol. 2018;11(12):975-85.
8. Guideline on the clinical development of medicinal products intended for the treatment of chronic primary immune thrombocytopenia 2014 [cited 2022 aug]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-development-medicinal-products-intended-treatment-chronic-primary-immune_en.pdf.
9. Signorovitch J, Brainsky A, Grotzinger KM. Validation of the FACIT-fatigue subscale, selected items from FACT-thrombocytopenia, and the SF-36v2 in patients with chronic immune thrombocytopenia. Qual Life Res. 2011;20(10):1737-44.
10. 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):921-30.
11. 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):546-53.
12. Oken MM, Creech RH, Tormey DC, Horton J, Davis TE, McFadden ET, et al. Toxicity and response criteria of the Eastern Cooperative Oncology Group. Am J Clin Oncol. 1982;5(6):649-55.
13. Page LK, Psaila B, Provan D, Michael Hamilton J, Jenkins JM, Elish AS, et al. The immune thrombocytopenic purpura (ITP) bleeding score: assessment of bleeding in patients with ITP. Br J Haematol. 2007;138(2):245-8.



Zorginstituut Nederland

Budgetimpactanalyse van fostamatinib
(Tavlesse®) voor de behandeling van chronische
immuuntrombocytopenie bij volwassen patiënten
die refractair zijn voor andere behandelingen

Voor beoordeling in het kader van opname in het GVS

Datum 8 november 2022
Status Definitief

Colofon

Zaaknummer	2021051057
Volgnummer	2022000996
Contactpersoon	mevr. M.J.S. de Vries, plv. secretaris WAR-CG mdevries@zinl.nl
Auteur(s)	mevr. dr. C. Sweegers mevr. L.M. Huis in 't Veld
Afdeling	Sector Zorg, afdeling Pakket
Fabrikant	Pharmanovia

Inhoud

Colofon—1

1	Inleiding—5
1.1	Geregistreerde indicatie—5
1.2	Plaats in het behandelalgoritme—5
2	Uitgangspunten—7
2.1	Aantal patiënten—7
2.2	Substitutie—8
2.3	Kosten per patiënt per jaar—8
2.4	Aannames—9
3	Budgetimpactanalyse—11
4	Conclusie—13
5	Referenties—15

1 Inleiding

In dit rapport worden de (meer)kosten geraamd ten laste van het farmaciebudget, die ontstaan als fostamatinib (Tavlesse®) wordt opgenomen op lijst 1B van het GVS. Uitgangspunten voor de BIA zijn: de geregistreerde indicatie, het potentiële aantal patiënten dat voor behandeling met het geneesmiddel in aanmerking komt, de apotheekinkoopprijs (AIP), de dosering van het geneesmiddel, de duur van de behandeling en mogelijke substitutie van de huidige behandeling.

1.1 **Geregistreerde indicatie**

Fostamatinib (Tavlesse®) is geregistreerd voor de behandeling van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen ^[1].

1.2 **Plaats in het behandelalgoritme**

Primaire immuuntrombocytopenie (ITP), voorheen immuun (idiopathische) trombocytopenische purpura, is een auto-immuunziekte waarbij trombocyten beladen met autoantistoffen worden afgebroken door macrofagen in de milt. De diagnose ITP wordt geclassificeerd naar duur van de aandoening: nieuw gediagnosticeerd (<3 maanden), persisterend (3 tot 12 maanden) en chronisch (>12 maanden) ^[2]. Dit dossier heeft betrekking op chronische ITP.

Er bestaat een grote variatie in symptomen tussen patiënten. Veel patiënten hebben geen symptomen of minimale blauwe plekken, terwijl anderen ernstige bloedingen ervaren.

In 2020 is de richtlijn 'Immuun gemedieerde trombocytopenie' van de Nederlandse Vereniging voor Hematologie' herzien. Volwassen ITP patiënten behoeven in principe pas behandeling als ze symptomatisch zijn of een zeer laag trombocytengenetal hebben. De eerstelijnsbehandeling voor ITP bestaat uit corticosteroiden en immunoglobulinen. In de richtlijn wordt vermeld dat na falen op een eerstelijnsbehandeling, behandeling met rituximab of een thrombopoiëtin receptor (TPO) agonist (eltrombopag, romiplostim of avatrombopag) overwogen kan worden. Daarnaast wordt splenectomie als (derdelijns)behandeloptie gegeven als voorgaande behandelingen geen of onvoldoende effect hebben ^[3].

De registratiehouder geeft aan dat patiënten in aanmerking komen voor behandeling met fostamatinib nadat zij gefaald hebben op de hierboven genoemde geneesmiddelen.

2 Uitgangspunten

2.1 Aantal patiënten

De incidentie van ITP is ongeveer 3,3/100.000 ^[3]. Hierin is zowel de incidentie bij kinderen, als bij volwassenen meegenomen. In eerste instantie zal van deze totale incidentie uitgegaan worden, een correctie voor de groep < 18 jaar volgt daarna.

Wanneer wordt uitgegaan van de totale Nederlandse bevolking (ongeveer 17,6 miljoen inwoners ^[4]) komt dit neer op een jaarlijkse incidentie van 581 patiënten. Dit betreft patiënten met primaire en secundaire (met aantoonbaar onderliggend lijden) ITP. Omdat deze budgetimpactanalyse alleen primaire ITP betreft, wordt er van bovenstaande groep patiënten nog 20% afgetrokken, er zijn dan 465 patiënten over ^[3].

De registratiehouder doet de aanname dat ongeveer 80% van deze groep chronische ITP heeft en aangewezen is op behandeling, het Zorginstituut gaat hierin mee. Dit zijn dan 372 patiënten.

In een eerdere BIA omtrent de indicatie uitbreiding van eltrombopag is berekend dat er ieder jaar 28 kinderen met chronische ITP gediagnosticeerd worden ^[5]. Deze groep wordt van het hierboven berekende aantal afgetrokken, wat resulteert in: 372 - 28 = 344 patiënten.

De eerstelijnsbehandeling bestaat uit corticosteroiden en immunoglobulinen. De richtlijn geeft aan dat maximaal 30% van de patiënten hiermee een langdurige respons behaald ^[3]. Het Zorginstituut doet de aanname dat 70% van de patiënten een tweedelijnsbehandeling start - een TPO agonist of rituximab (al dan niet in combinatie met corticosteroiden). De langdurige effectiviteit van deze middelen ligt tussen de 40 en 60% ^[6, 7]. Het Zorginstituut gaat hier uit van 50%. Wanneer bovengenoemde percentages worden doorgerekend, dan komt dit uit op 120 patiënten.

Het Zorginstituut doet de aanname dat er op basis van bovenstaande berekening rond de incidentie patiënten, jaarlijks 120 patiënten in aanmerking komen voor fostamatinib. Er wordt niet nog apart rekening gehouden met een groep prevalentie patiënten. Mogelijk zijn er enkele patiënten die al een tijdje geleden zijn uitbehandeld en nu willen starten met fostamatinib. Naar verwachting zal dit echter geen grote groep zijn.

De registratiehouder schat de marktpenetratie in op 60% op jaar 1, 80% op jaar 2 en 90% op jaar 3. Een duidelijke onderbouwing hiervoor ontbreekt. Het Zorginstituut gaat - in afwezigheid van een nauwkeurigere schatting - mee met deze aanname. Het aantal startende patiënten komt daarmee de eerste 3 jaar uit op respectievelijk 72, 96 en 108.

Niet alle patiënten zullen goed reageren op fostamatinib. De registratiehouder gaat ervan uit dat alleen de patiënten met een stabiele respons (18%) de behandeling zullen voortzetten ^[8]. Het Zorginstituut verwacht echter dat alle patiënten met een 'overall response' de behandeling zullen willen voortzetten (44%) ^[9]. Dit sluit ook beter aan bij de resultaten van de follow-up analyse van de klinische studie omtrent

fostamatinib: na ruim twee jaar is nog 34% van de patiënten onder behandeling ^[9].

Voor nieuwe patiënten wordt ervan uitgegaan dat zij halverwege het jaar instromen. 44% van de patiënten (responders) zullen het eerste jaar van deze BIA een half jaar worden behandeld, en de overige 56% (non-responders) zullen alleen een proefbehandeling krijgen van 12 weken. De beroepsgroep geeft aan dat deze laatste groep patiënten slechts in zeldzame gevallen doorbehandeld worden (ongeveer 1%). Er wordt daarom in de BIA aangenomen dat non-responders de behandeling na 12 weken staken. Zie tabel 1 voor alle patiëntenaantallen.

Er is geen reden om aan te nemen dat fostamatinib buiten de geregistreerde indicatie gebruikt zal worden. Op de website van de horizonscan worden geen andere aandoeningen genoemd waarvoor fostamatinib mogelijk in de toekomst beschikbaar komt ^[10]. Recentelijk is in het nieuws geweest dat fostamatinib mogelijk een rol zou kunnen spelen bij het herstel van Covid-19. Het is onduidelijk in welk stadium dit onderzoek zich bevindt ^[11].

Tabel 1: Geschatte aantal patiënten met Chronische immuuntrombocytopenie dat jaarlijks in aanmerking komt voor behandeling met fostamatinib.

	jaar 1	jaar 2	jaar 3
Startende patiënten			
- responders	32	42	48
- non-responders	40	54	60
Voortgezette behandeling responders		32	74

2.2 Substitutie

Fostamatinib is geregistreerd voor patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen. Er is derhalve geen sprake van substitutie.

2.3 Kosten per patiënt per jaar

De apotheekinkoopprijs (AIP) voor fostamatinib 100mg filmomhulde tabletten (60 stuks) bedraagt €3.202 en voor 150mg filmomhulde tabletten €4.803. Dit komt respectievelijk neer op een prijs van €53,37 en €80,05 per tablet.

Alle patiënten starten met tweemaal per dag 100mg voor een periode van 4 weken, dit komt neer op 56 tabletten. Afhankelijk van het aantal bloedplaatjes en verdraagbaarheid kan worden overgegaan op tweemaal per dag 150mg. In de FIT1 en FIT2 studies gebruikte 12% van de patiënten een dosis van tweemaal 100mg per dag en 88% een dosis van tweemaal 150mg per dag ^[8]. Deze verdeling wordt in de BIA ook aangehouden. Fostamatinib is bedoeld voor chronisch gebruik.

Tot slot moet de behandeling met fostamatinib na 12 weken worden stopgezet als het aantal bloedplaatjes niet is gestegen tot een niveau dat voldoende is om klinisch belangrijke bloedingen te voorkomen ^[1]. Deze patiënten ondergaan dus alleen de proefbehandeling en worden non-responders genoemd.

Voor responders bedragen de kosten per jaar €38.957,67 (100mg) en €56.942,23 (150mg, waarvan de eerste 4 weken 100mg tweemaal daags). Als dit samen wordt gewogen naar de dosisverdeling zoals gezien in de FIT1 en FIT2 studies komen de kosten in het eerste jaar uit op €54.784,09. Omdat nieuwe patiënten halfjaarlijks instromen bedragen de gewogen kosten voor responders in het eerste half jaar €26.734,57. De gewogen kosten van de responders voor jaar 2 en verder bedragen €56.099,04.

Voor non-responders (stopregel na 12 weken) bedragen de kosten €8.965,60 (100mg) en €11.954,13 (150mg). Als dit wordt gewogen komen de kosten uit op €11.595,51. In tabel 2 wordt een overzicht gegeven van de bovengenoemde getallen.

Tabel 2: Kosten per patiënt voor toepassing van fostamatinib bij Chronische immuuntrombocytopenie

	Responders	Non-responder (12 weken)
Fostamatinib (ongewogen)		
100mg (12%)	€38.957,67	€8.965,60
150mg (88%)	€56.942,23*	€11.954,13
Gewogen kosten 1 ^e jaar	€54.784,09**	€11.595,51
Gewogen kosten 1 ^e half jaar	€26.734,57	
Gewogen kosten volgende jaren	€56.099,04	

Voorbeeldberekening:

* De kosten per patiënt per jaar voor de 150mg dosering is als volgt: eerste 4 weken tweemaal daags 100mg (56 tabletten (100mg) * €53,37) + daarna tweemaal daags 150mg (674 tabletten (150mg) * €80,05) = 56.942,23

** $38.957,67 * 12\% + 56.942,23 * 88\% = 54.784,09$

Voor de berekening wordt uitgegaan van 100% therapietrouw. Er wordt geen rekening gehouden met het eigen risico of eigen bijdragen.

2.4

Aannames

De berekeningen zijn gebaseerd op de volgende aannames:

- De incidentie van ITP is ongeveer 3,3/100.000.
- De incidentie van chronische ITP die behandeling behoeft wordt geschat op 80%
- 20% van de ITP patiënten heeft een secundaire vorm van ITP (dit valt buiten de scope van deze BIA).
- Het percentage patiënten dat faalt op eerstelijnsbehandeling wordt geschat op 70%.
- Het percentage patiënten dat faalt op tweedelijnsbehandeling wordt geschat op 50%.
- 44% van alle patiënten met een overall respons zullen de behandeling voortzetten.
- De marktpenetratie bedraagt 60% in jaar 1, 80% in jaar 2 en 90% in jaar 3.
- 12% van de patiënten gebruikt de 100mg dosis en 88% de 150mg dosis.
- De behandeling is chronisch.
- De therapietrouw is 100%.
- Non-responders staken de behandeling na 12 weken.

3 Budgetimpactanalyse

In Tabel 3 staat een overzicht van de totale budgetimpact wanneer fostamatinib aan het bestaande behandelingsarsenaal wordt toegevoegd bij de indicatie van chronische immuuntrombocytopenie (ITP) bij volwassen patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.

In de tabel zijn alleen de geneesmiddelkosten meegenomen, mogelijke extra kosten of besparingen ten laste van het bredere gezondheidsbudget zijn hierbij buiten beschouwing gelaten.

Tabel 3: Raming van de totale kosten van de toevoeging van fostamatinib aan het behandelarsenaal voor Chronische immuuntrombocytopenie

	jaar 1	jaar 2	jaar 3
startende patiënten			
responders	32	42	48
non-responders	40	54	60
voortgezette behandeling responders		32	74
Behandelkosten startende responders	€ 855.506	€ 1.122.852	€ 1.283.259
behandelkosten non-responders	€ 463.820	€ 626.158	€ 695.731
Behandelkosten voortgezette responders		€ 1.795.169	€ 4.151.329
budgetimpact	€ 1.319.326	€ 3.544.179	€ 6.130.319

4 Conclusie

Rekening houdend met de aannames rondom de patiënten aantallen, marktpenetratie en therapietrouw zal opname op lijst 1B van het GVS van fostamatinib (Tavlesse®) bij Chronische immuuntrombocytopenie, gepaard gaan met meerkosten ten laste van het farmaciebudget van ongeveer €6,1 miljoen in het derde jaar na marktintroductie.

In het derde jaar zullen naar verwachting ongeveer 182 patiënten worden behandeld. Dit zijn zowel responders en non responders die starten met de behandeling als responders die de behandeling voortzetten. Er is geen sprake van substitutie omdat fostamatinib is geregistreerd voor patiënten die refractair zijn voor andere behandelingen.

5 Referenties

1. EMA. Summary of Product Characteristics fostamatinib (Tavlesse) 2020.
2. Schipperus¹ M, Nelson V and Amini S. Immuuntrombocytopenie (ITP): hoofdpunten uit de richtlijn van 2020 met aanbevelingen voor diagnostiek en behandeling.
3. Schipperus M, Nelson V and Amini S. Immuuntrombocytopenie (ITP) richtlijn 2020.
4. CBS (2022). Dashboard bevolking Nederland. Retrieved 10-01, 2022, from <https://www.cbs.nl/nl-nl/visualisaties/dashboard-bevolking>.
5. Zorginstituut Nederland. Budgetimpactanalyse eltrombopag (Revolade) bij de behandeling van chronische idiopathische trombocytopenische purpura 2016.
6. Zorginstituut Nederland. GVS en FT rapport romiplostim (Nplate) 2009.
7. Zorginstituut Nederland. GVS en FT rapport eltrombopag (Revolade) 2010.
8. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E, et al. Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *American journal of hematology* 2018; 93: 921-30.
9. Bussel JB, Arnold DM, Boxer MA, et al. Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program. *American journal of hematology* 2019; 94: 546-53.
10. horizonscan Geneesmiddelen (2020). Fostamatinib. Retrieved 10-1, 2022, from <https://www.horizoncangeneesmiddelen.nl/geneesmiddelen/fostamatinib-oncologie-en-hematologie-hematologie-overig/versie4?lang=nl>.
11. ClinicalTrials.gov (2021). Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled, Multi-Center Phase 3 Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Fostamatinib in COVID-19 Subjects. Retrieved 10-1, 2022, from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04629703>.