

Medicinrådets protokol for vurdering vedrørende fostamatinib til behandling af kronisk immun trombocytopeni



Om Medicinrådet

Medicinrådet er et uafhængigt råd etableret af Danske Regioner.

Medicinrådet vurderer, om nye lægemidler og indikationsudvidelser skal anbefales som mulig standardbehandling. Medicinrådet udarbejder også behandlingsvejledninger og rekommandationer for anvendelse af medicin på sygehusene. Derudover kan Medicinrådet tage andre typer sager op, der handler om medicinanvendelse.

Om protokollen

Protokollen beskriver, hvordan Medicinrådet vil foretage vurderingen af lægemidlets værdi for patienterne. Den indeholder et eller flere kliniske spørgsmål, som den ansøgende virksomhed skal besvare i sin endelige ansøgning. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen, det lægemiddel, Medicinrådet undersøger, den behandling, Medicinrådet sammenligner med, og effektmålene. Udover de(t) kliniske spørgsmål indeholder protokollen også en beskrivelse af, hvordan litteratursøgning, -seleksion og databehandling skal foregå.

Protokollen er udarbejdet med udgangspunkt i *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder, og den ansøgende virksomheds foreløbige ansøgning, der fortæller, hvilke data der findes for lægemidlet.

Fremkommer der nye og væsentlige oplysninger i sagen af betydning for protokollens indhold, kan Medicinrådet tage protokollen op til fornyet behandling. Det samme gælder, hvis der er begået væsentlige fejl i forbindelse med sagsbehandlingen vedrørende protokollen. Hvis Medicinrådet foretager ændringer i protokollen, vil den ansøgende virksomhed få besked.

Dokumentoplysninger

Godkendelsesdato	1. marts 2021
-------------------------	---------------

Dokumentnummer	109325
-----------------------	--------

Versionsnummer	1.0
-----------------------	-----



Indholdsfortegnelse

1.	Begreber og forkortelser.....	3
2.	Introduktion	4
2.1	Kronisk immun trombocytopeni	4
2.2	Nuværende behandling	5
2.3	Fostamatinib	7
3.	Kliniske spørgsmål	7
3.1	Klinisk spørgsmål 1.....	7
3.2	Klinisk spørgsmål 2.....	8
3.3	Effektmaal	9
3.3.1	Kritiske effektmaal	9
3.3.2	Vigtige effektmaal	10
4.	Litteratursøgning	12
5.	Den endelige ansøgning.....	13
6.	Evidensens kvalitet	16
7.	Andre overvejelser	16
7.1	Behandlingsvarighed.....	16
7.2	Risiko for pneumokokinfektioner	16
7.3	Betydning af splenektomi	16
7.4	Supplerende behandling.....	16
8.	Relation til behandlingsvejledning.....	16
9.	Referencer	17
10.	Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet	18
11.	Versionslog	19
12.	Bilag.....	20
	Bilag 1: Søgestrengene	20



1. Begreber og forkortelser

ASH	<i>American Society of Hematology</i>
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
EMA:	Det Europæiske Lægemiddelagentur (<i>European Medicines Agency</i>)
EPAR:	<i>European Public Assessment Report</i>
EUnetHTA:	<i>European Network for Health Technology Assessment</i>
FDA:	<i>The Food and Drug Administration</i>
FINOSE:	Finland, Norge og Sveriges samarbejde om medicinske teknologivurderinger
GRADE:	System til at vurdere evidens (<i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i>)
HTA:	Medicinsk teknologivurdering (<i>Health Technology Assessment</i>)
IQWiG:	<i>The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare</i>
ISTH:	<i>International Society on Thrombosis and Haemostasis</i>
ITP:	<i>Immun trombocytopeni</i>
ITT:	<i>Intention-to-treat</i>
MKRF:	Mindste klinisk relevante forskel
NICE:	<i>The National Institute for Health and Care Excellence</i>
PICO:	Population, intervention, komparator og effektmål (<i>Population, Intervention, Comparison and Outcome</i>)
PP:	<i>Per Protocol</i>
RR:	Relativ risiko
SAE:	<i>Serious adverse event</i>
SMD:	<i>Standardized Mean Difference</i>
TPO-RA:	Thrombopoietin-receptor agonist

© Medicinrådet, 2021
Publikationen kan frit refereres
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk
Format: pdf
Udgivet af Medicinrådet, 2. marts 2021



2. Introduktion

Protokollen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en foreløbig ansøgning fra Instituto Grifols S.A., som ønsker, at Medicinrådet vurderer fostamatinib til patienter med kronisk immun trombocytopeni, som er refraktære over for andre behandlinger. Medicinrådet modtog den foreløbige ansøgning den 11. december 2020.

2.1 Kronisk immun trombocytopeni

Immun trombocytopeni (ITP) er en autoimmun sygdom, som forårsager øget nedbrydning af blodplader (trombocytter) og forstadier hertil (megakaryocytter), hvilket resulterer i et nedsat antal af cirkulerende blodplader. Blodpladerne er nødvendige, for at blodet kan størkne (koagulere), og patienter med ITP har pga. det lave antal blodplader en øget risiko for blødninger.

ITP er en eksklusionsdiagnose, som stilles på baggrund af blodprøver og diagnostiske tests, der har til formål at udelukke andre årsager til blodplademangel. Som led i udredningen foretages også ofte ultralydsscanning af milten og evt. knoglemarvsundersøgelse. Diagnosen kan stilles, når blodpladetallet er $< 100 \times 10^9$ pr. liter, selvom den nedre grænse i normalområdet er højere end dette (150×10^9 pr. liter). Dette skyldes dels, at der først er behandlingsindikation ved betydeligt lavere værdier (typisk $20-30 \times 10^9$ pr. liter), samt at personer med et blodpladetal mellem $100-150 \times 10^9$ pr. liter har en god prognose og sjældent falder til lavere værdier. Der skelnes mellem primær ITP (ingen kendt årsag) og sekundær ITP, som opstår ved andre kendte autoimmune sygdomme og visse knoglemarvssygdomme. ITP betegnes som *persisterende*, når den nedsatte mængde af blodplader varer over 3 måneder, og *kronisk*, når den har varet i over 12 måneder.

Sygdommen findes både hos børn, hvor den ofte er forbigående, og hos voksne, hvor sygdommen oftest er kronisk med varierende sværhedsgrad og behandlingsbehov. Medianalderen ved diagnose er 55 år, men varierer meget.

Kronisk ITP forekommer i Danmark hos ca. 10 ud af 100.000 indbyggere, med en incidens hos voksne på ca. 2,8 pr. 100.000 om året [1]. De fleste af disse vil være tilstrækkeligt hjulpet af de nuværende behandlinger, og fagudvalget vurderer, at der er ca. 10 patienter, som ikke vil have gavn af de nuværende behandlinger, og som dermed er kandidater til behandling med fostamatinib. Derudover skønner fagudvalget, at der vil være 1-5 nye patienter om året.

Patienternes symptomer inkluderer hudblødninger (purpura) i form af 1-2 mm store røde pletter på huden (petekkier) eller større blå mærker (ekchymoser) og blødning fra slimhinder i næse, mund, urinveje, tarm mv. Almindelige manifestationer er derfor også kraftige menstruationer (menoragi), mens blødning fra mave-tarmkanalen i form af synligt blod i afføring eller blødning fra urinveje med blodig urin er sjældnere. Af størst alvorlighed for patienter med ITP er deres forhøjede risiko for indre blødninger, herunder transfusionskrævende tarmlblødninger og intrakranielle blødninger. Alvorlige



blødninger forekommer sjældent, men risikoen stiger med alderen. Således har patienter > 60 år højere risiko end yngre. I Danmark har patienter med kronisk ITP en 1-års risiko for hospitalisering af enhver årsag på 15 %, hvilket er 4,5 gange højere end alders- og kønsmatched personer. 5-års risikoen for intrakranielle blødninger er 1,4 %, hvilket er 3,2 gange højere end alders- og kønsmatched borgere, mens risikoen for andre alvorlige blødninger, der kræver indlæggelse, er 3,6 %, hvilket er 4,4 gange baggrundsbeholdningens [2]. Patienter, som tidligere har haft alvorlig blødning, har en højere risiko for en ny blødning [3].

Patienternes livskvalitet kan påvirkes af blødningerne, men desuden også af træthed, af frygten for alvorlige blødninger samt af bivirkninger og ulemper ved behandling af sygdommen. Livskvaliteten hos patienter med kronisk ITP er betydeligt forringet, sammenlignet med baggrundsbeholdningen, og er på niveau med en række andre kroniske sygdomme som f.eks. leddegigt og cancer [4].

Patienter med kronisk ITP har en dødelighed på ca. 1,5 i forhold til en dansk baggrundsbeholdning [5], hvilket svarer til, at den forventede middellevetid sænkes med knap 4 år. Den forhøjede dødelighed hænger bl.a. sammen med, at sygdommen er forbundet med risiko for andre hæmatologiske komplikationer og kardiovaskulær sygdom, forhøjet risiko for tromboser og hæmatologisk kræft. Trombosedensiteten er sandsynligvis multifaktoriel og muligvis relateret til autoimmunitet, men kan også skyldes, at patienterne, på grund af frygten for blødninger, i mindre omfang bliver behandlet med antikoagulerende behandling og trombocytthæmmere, som ellers ville have været indiceret. Forklaringen på den øgede forekomst af hæmatologisk kræft er formentlig, at ITP er en eksklusionsdiagnose, hvor en evt. underliggende knoglemarvssygdom ikke altid er synligt til stede på diagnosetidspunktet. Derudover kan de immunsuppressive behandlinger, der benyttes som standardbehandling til ITP, også være kræftfremkaldende. Blandt andet af disse grunde forbliver patienter med ITP ofte i langvarig opfølgning.

2.2 Nuværende behandling

Behandlingsbehovet ved ITP vurderes på baggrund af kliniske symptomer og blodpladetallet. Et blodpladetallet på $< 20-30 \times 10^9/L$ er en typisk behandlingsindikation hos nydiagnosticerede patienter.

Nydiagnosticerede patienter behandles oftest i 2-3 måneder med glukokortikoider eller i 4 uger med rituximab, som anvendes off-label (evt. i kombination). Behandlingsbehovet er ofte tilbagevendende (hos 60-75 %), hvilket skyldes tilbagefald af sygdommen. Tilbagefald viser sig ved blødning i slimhinderne eller faldende trombocytaltal og defineres som et markant fald i trombocytaltal til udgangspunktet før behandling eller lavere.

Har patienten haft et godt respons på den første behandling, vil dette oftest gentages ved tilbagevendende behandlingsbehov, indtil responset ikke længere er tilfredsstillende, eller tilbagefaldene er hurtige eller mange. I princippet ophører en



virksom behandling af kronisk ITP først, hvis der er tegn på spontan remission af den autoimmune sygdom, eller hvis respons tabes, eller der opstår bivirkninger.

Behandling af kronisk ITP er individualiseret og afhænger af effekt og bivirkninger ved tidligere behandlinger samt en vurdering af alder, blødningsrisiko, komorbiditeter (herunder samtidige lægemidler), risiko for traumer mm. [3].

Behandlingsmuligheder efter glukokortikoider og evt. rituximab inkluderer først og fremmest trombopoetin-receptor agonister (TPO-RA), som omfatter lægemidlerne eltrombopag (daglig tabletbehandling) og romiplostim (subkutan injektion én gang om ugen) [6]. Flest patienter behandles med eltrombopag som følge af administrationsvejen. Har patienten ikke effekt af eltrombopag, udelukker det ikke en effekt af romiplostim eller omvendt [7–9]. Typisk afprøves en anden TPO-RA-behandling ved svigt af den første. Hvis TPO-RA ikke har en effekt, kan immunsuppressive behandlinger såsom dapson, danazol, mycophenolate mofetil, azathioprin eller ciclosporin også anvendes [3]. I den nyeste American Society of Hematology (ASH) guideline bliver behandling med TPO-RA'er eller rituximab anbefalet som 2. linjebehandling, mens de øvrige immunsuppressive anbefales i senere behandlingslinjer [6]. Samtlige immunsuppressive behandlinger har dog ikke indikation til ITP og anvendes derfor off-label. Evidensen for behandling af ITP med immunsuppressive er dårlig, men den kliniske erfaring er lang, og nogle patienter har god effekt af disse lægemidler.

Behandling med både TPO-RA'er og immunsuppressive er længerevarende (ofte flere år). TPO-RA'er virker hurtigt, mens immunsuppressive har mere langsomt indsættende effekt (ofte uger til måneder). Valget mellem immunsuppressive behandlinger og TPO-RA-behandling sker bl.a. på baggrund af overvejelser om behovet for hurtigt indsættende effekt, alder og vurdering af den forventede behandlingsvarighed, idet langvarig immunsuppressiv behandling kan være kontraindiceret på grund af risiko for infektioner og kræft.

Hos patienter med kronisk ITP vil behandlingsbehovet være vedvarende eller tilbagevendende resten af livet, men sjældent ses spontan remission. Fagudvalget vurderer der sker hos ca. 5 %.

I akutte situationer, ved behov for hurtigt indsættende effekt, kan immunglobuliner eller transfusion med blodplader anvendes. [3] Effekten af behandlingerne er hurtigt indsættende, men meget kortvarig. Transfusion med blodplader bør kun anvendes ved kritisk blødning eller forud for akut operation.

Monitorering

Patienter med ITP trænes i selvobservation (f.eks. for blå mærker) og monitoreres med kliniske oplysninger og blodprøver. Patienternes kontrolbehov varierer meget, men typisk tages en blodprøve hver 6. måned. Patienter i vedvarende behandling vil typisk monitoreres oftere.



2.3 Fostamatinib

Fostamatinib er et en milt-tyrosinkinase (SYK) inhibitor, der modvirker nedbrydelsen af blodplader gennem den aktive metabolit, R406. R406 reducerer den antistof-medierede destruktion af trombocytter, ved at hæmme signaleringen hos B-cellereceptorer og Fc-aktiverende receptorer.

Fostamatinib er i det europæiske lægemiddelagentur godkendt til patienter ≥ 18 år med kronisk ITP, der er refraktære over for andre behandlinger.

Fagudvalget bemærker, at betegnelsen *refraktær* har en uaktuel definition i nuværende klinisk praksis, idet definitionen forudsætter, at milten er fjernet (splenektomi). Tidligere var splenektomi en almindelig anvendt behandlingsmulighed til kronisk ITP, men splenektomi anvendes sjældnere i dag og aldrig til børn.

I dag anvendes betegnelsen *refraktær* mere uspecifikt om patienter, der ikke responderer tilfredsstillende over for en eller flere almindeligt anvendte behandlinger.

Fagudvalget vurderer, at fostamatinib bør anvendes efter behandlinger med glukokortikoider, evt. rituximab og TPO-RA'er på linje med de immunsuppressive behandlinger.

Fostamatinib indtages oralt som tabletter à 100 mg eller 150 mg to gange dagligt. Lægemidlet doseres, så den laveste dosis for at opnå et trombocytaltal på $> 50 \times 10^9$ pr. liter anvendes. Den rekommanderede dosis er 100 mg to gange dagligt. Dosis kan øges til 150 mg ved uge 4 baseret på trombocytaltal og tolerabilitet.

Behandlingen seponeres efter 12 ugers behandling, hvis trombocytallet ikke er steget til et tilstrækkeligt niveau [10]. Behandling med fostamatinib forventes at fortsætte, så længe der er tilstrækkelig effekt.

3. Kliniske spørgsmål

Medicinerådet bruger kliniske spørgsmål til vurderinger af lægemidlers værdi for patienterne. Til hvert spørgsmål knytter sig en definition af patientgruppen (population), af det lægemiddel, Medicinerådet undersøger (interventionen), af den behandling, Medicinerådet sammenligner med (komparator(er)), og af effektmålene.

Fagudvalget har stillet to kliniske spørgsmål. Dels vurderer fagudvalget, at fostamatinib er et relevant behandlingsalternativ til immunsuppressive behandlinger. Da alle immunsuppressive behandlinger anvendes off-label, og der er tale om en behandling meget sent i behandlingsforløbet, er det også relevant at sammenligne med placebo.

3.1 Klinisk spørgsmål 1

Hvilken værdi har fostamatinib sammenlignet med placebo for patienter med primær kronisk behandlingsrefraktær ITP?



Population

Patienter ≥ 18 år med primær kronisk ITP, som ikke har effekt af andre behandlinger.

Intervention

Fostamatinib 100 mg to gange dagligt. Kan efter 4 uger opjusteres til 150 mg dagligt.

Komparator

Placebo (ingen behandling).

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.

3.2 Klinisk spørgsmål 2

Hvilken værdi har fostamatinib sammenlignet med immunsuppressive behandlinger såsom dapson, danazol, mycophenolate mofetil, azathioprin eller ciclosporin for patienter med primær kronisk ITP?

Population

Patienter ≥ 18 år med primær kronisk ITP, som ikke har effekt af andre behandlinger.

Intervention

Fostamatinib 100 mg to gange dagligt. Kan efter 4 uger opjusteres til 150 mg dagligt.

Komparator

I dansk klinisk praksis anvendes de immunsuppressive behandlinger på dette behandlingstrin. For at belyse effekten af interventionen op mod gældende klinisk praksis er de derfor valgt som komparatorer i dette kliniske spørgsmål, selvom de anvendes off-label. Valget af behandlingerne listet nedenfor afhænger i klinikken af erfaring og en helhedsvurdering af den enkelte patient. Derfor er der ikke én behandling, som er foretrukket frem for en anden.

De relevante komparatorer er derfor en af følgende:

- Danazol, 200 mg to til tre gange dagligt
- Dapson, 75-100 mg dagligt
- Mycophenolat mofetil, op til 1 g to gange dagligt
- Azathioprin, 100-150 mg dagligt
- Ciclosporin, 2-3 mg/kg/dag fordelt på 2 doser.

Ansøger bør foretage en sammenligning med mindst én af komparatorerne og vælge komparator ud fra, hvor der er det bedste datagrundlag, baseret på en vurdering af studiestørrelse og -design, sammenlignelighed med dansk klinisk praksis, sammenlignelige studiepopulationer, ønskede effektmål mv.

Effektmål

De valgte effektmål fremgår af tabel 1.



3.3 Effektmål

Medicinerådet mener, at vurderingen af lægemidlets værdi bliver bedst understøttet af de effektmål, der er nævnt i tabel 1. For hvert effektmål har Medicinerådet fastsat en mindste klinisk relevant forskel (MKRF). I det følgende afsnit argumenterer Medicinerådet for valget af effektmål og MKRF.

Tabel 1. Oversigt over valgte effektmål

Effektmål*	Vigtighed	Effektmålsgruppe**	Måleenhed	Mindste klinisk relevante forskel
Livskvalitet	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline målt ved SF-36	8 point
			Andel, der opnår en stigning på ≥ 8 point	5 %-point
Alvorlige blødninger	Kritisk	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der oplever alvorlige blødninger	1 %-point
Mindre blødninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der oplever mindre blødninger	10 %-point
Blodplade-respons	Vigtigt	Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel med blodpladetæl $\geq 30 \times 10^9/L$	10 %-point
Bivirkninger	Vigtigt	Livskvalitet, alvorlige symptomer og bivirkninger	Andel, der ophører med behandling pga. uønskede hændelser	10 %-point
			Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen	-

*For alle effektmål ønsker Medicinerådet data med længst mulig opfølgningstid, medmindre andet er angivet.

** Effektmålsgruppe refererer til de væsentligheds-kriterier, som Medicinerådet lægger til grund for kategoriseringen af de relative forskelle i effekt, bivirkninger eller livskvalitet.

3.3.1 Kritiske effektmål

Alvorlige blødninger

Alvorlige blødninger er sjældne, men er det mest frygtede symptom ved ITP, især intrakraniell blødning, da det kan lede til død eller varige mén. Det er derfor kritisk for



patienten, at behandlingen forhindrer alvorlige blødninger. Alvorlig blødning kan defineres i henhold til en række definitioner, herunder f.eks. CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events) eller *WHO Bleeding Scale*, som er en skala med fem niveauer fra 0-4.

Fagudvalget ønsker andelen af patienter, der oplever alvorlige blødninger, opgjort efter længst mulig opfølgningstid med CTCAE og *WHO Bleeding Scale* eller andre skalaer, der er sammenlignelige. 5-års risikoen for hospitalisering som følge af intrakranielle blødninger er 1,4 % blandt patienter med kronisk ITP. Derudover er den estimerede 5-års risiko for hospitalisering som følge af blødning (andre end intrakraniel blødning) 3,6 % [2]. Alvorlige blødninger er alvorligt for patienten, men altså sjældent forekommende, og derfor fastsætter fagudvalget den mindste kliniske relevante forskel til 1 %-point. Fagudvalget ønsker effektmålet opgjort med længst mulig opfølgningstid.

Livskvalitet

I denne patientpopulation, hvor behandlingen kan forventes at være langvarig, og patienternes livskvalitet er forringet af både symptomer, frygt for symptomer og behandlingen, betragter fagudvalget effektmålet som kritisk for vurderingen. I dansk klinisk praksis måles patienternes livskvalitet ikke rutinemæssigt. Fagudvalget vurderer, at SF-36 vil være et relevant værktøj at anvende i denne vurdering, da værktøjet er valideret i patienter med blødersygdom og anvendt i tidligere studier af livskvalitet hos ITP-patienter. SF-36 indeholder 8 domæner, som hver kan scores fra 0-100. 8 point anvendes typisk som en klinisk relevant forskel. Fagudvalget ønsker at se resultater for livskvalitet opgjort samlet og for hvert domæne og betragter en forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline på 8 point som mindste klinisk relevante forskel. Fagudvalget ønsker som supplement også at se andelen af patienter, der opnår en stigning på ≥ 8 point. Fordi det er en behandling sent i behandlingsforløbet, betragter fagudvalget en forskel på 5 %-point som en mindste klinisk relevant forskel.

3.3.2 Vigtige effektmål

Mindre blødninger

Fagudvalget finder det relevant at vurdere effektmålet *mindre blødninger* defineret i overensstemmelse CTCAE eller *WHO Bleeding Scale*. Definitionen omfatter blødninger, som ikke møder kriterierne for en alvorlig blødning, men som enten kræver medicinsk intervention, indlæggelse eller fremmøde hos en læge for at blive vurderet. Disse blødninger er ofte generende for patienten og har betydning for patienternes livskvalitet og potentielt for deres vedholdenhed i forhold til at blive i behandlingen. Med de immunsuppressive behandlinger oplever omkring 20-70 % tilbagefald under behandling [11]. På den baggrund vurderer fagudvalget, at den mindste klinisk relevante forskel er 10 %-point.



Andel af patienter med blodpladetal $\geq 30 \times 10^9/L$

Blodpladetallet er et surrogat for patientens blødningsrisiko og af mindre betydning i sig selv for patienten. Derfor har fagudvalget anvendt effektmålsgruppen *Ikke-alvorlige symptomer og bivirkninger*. Til trods for dette anser fagudvalget effektmålet som relevant, fordi det er et tal, der monitoreres i klinikken og er brugbart i forhold til at kunne vurdere, hvor hurtigt effekten af fostamatinib indsætter. Derudover indgår effektmålet også i vurderingen af, hvad patienterne ellers kan modtage af medicin, og om de kan gennemgå kirurgiske indgreb.

Fagudvalget ønsker andelen, som opnår et *blodpladetal* $\geq 30 \times 10^9/L$, opgjort efter 6 måneders behandling uden behov for supplerende medicin. Da behandling med fostamatinib vil ligge sent i behandlingsrækkefølgen, og man deraf vil kunne forvente, at patienterne har et lavt blodpladetal, finder fagudvalget et blodpladetal $\geq 30 \times 10^9/L$ som et acceptabelt niveau. Omkring 40-70 % opnår respons med de immunsuppressive behandlinger, som anvendes i dag [11]. Derfor vurderer fagudvalget den mindste kliniske relevante forskel til at være 10 %-point. Som supplement ønsker fagudvalget, at ansøger bidrager med kurver, der viser udviklingen af blodpladetalene over hele opfølgningstiden, samt en opgørelse af varigheden af responset.

Bivirkninger

Behandlingsophør pga. uønskede hændelser

Fagudvalget ønsker at vurdere behandlingsophør på grund af uønskede hændelser, da det er et effektmål, der belyser tyngden og alvorligheden af bivirkninger. Behandlingen med fostamatinib og immunsuppressive behandlinger forventes at være langvarig, og behandlingsophør belyser, hvor godt interventionen og komparator tolereres af patienterne.

Fagudvalget vurderer, at effektmålet er vigtigt for vurderingen, og ønsker effektmålet opgjort som andelen af patienter, der ophører behandling på grund af uønskede hændelser med længst mulig opfølgningstid. Baseret på studiedata ophører ca. 15 % med nuværende behandling [11]. De potentielle kandidater til fostamatinib og immunsuppressiva vil have afprøvet mange behandlinger, som ikke længere har effekt, og fagudvalget vurderer på den baggrund, at der er en høj tolerance over for uønskede hændelser. Fagudvalget vurderer derfor, at en forskel på 10 %-point er klinisk relevant.

Kvalitativ gennemgang

Fagudvalget ønsker som supplement til effektmålet behandlingsophør grundet uønskede hændelser, at ansøger opgør bivirkningsprofilen med henblik på en kvalitativ gennemgang. Opgørelsen skal indeholde alle bivirkninger af enhver grad rapporteret i de kliniske studier. Bivirkninger af grad 3-4 bedes opgjort separat.

Fagudvalget vil ud fra denne opgørelse vurdere håndterbarhed og tyngde af bivirkningsprofilen. Fagudvalget er særligt opmærksom på andelen, som får diarré og blodtrykforhøjelse.



4. Litteratursøgning

Medicinrådets vurdering af lægemidlets værdi vil i udgangspunktet være baseret på data fra fuldtekstartikler publiceret i videnskabelige, fagfællebedømte (peer-reviewed) tidsskrifter og data fra Det Europæiske Lægemiddelagenturs (EMAs) European Public Assessment Reports (EPAR). Herudover kan data fra Food and Drug Administration (FDA) og internationalt anerkendte HTA-agenturer (f.eks. NICE, EUnetHTA, FINOSE og IQWiG) indgå i vurderingen. Hvis disse data er tilstrækkelige til at kunne vurdere lægemidlet, vil Medicinrådet som hovedregel ikke anvende andre data¹. Data skal derudover stemme overens med protokollens beskrivelser. Hvis ansøger har kendskab til upublicerede data, der kan belyse eventuelle angivne mangler, kan de indgå/indsendes, jf. Medicinrådets kriteriepapir.

Medicinrådet er i den foreløbige ansøgning blevet orienteret om, at der findes to studier, hvor fostamatinib er sammenlignet direkte med placebo.

- FIT1 (NCT02076399)
- FIT2 (NCT02076412)

Det er ikke tilstrækkeligt datagrundlag til en komplet besvarelse af de kliniske spørgsmål, da der mangler data for komparatorerne i klinisk spørgsmål 2.

Ansøger skal derfor undersøge, om der findes andre studier, som indeholder/beskriver de angivne mangler. Søgstrengene fremgår af bilag 1.

Ansøger skal på baggrund af studierne foretage en indirekte sammenligning for at besvare de dele af de kliniske spørgsmål, som den direkte sammenligning ikke kan besvare.

Ansøger skal derudover konsultere EMAs EPAR for både det aktuelle lægemiddel og dets komparator(er).

Virksomheden skal ekskludere artikler med andre populationer end de, der er specificeret i protokollen, og artikler, der ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Kriterier for litteratursøgning

Ansøger skal søge relevant litteratur i databaserne PubMed og CENTRAL (via Cochrane Library). Ansøger skal dokumentere søgningen for hver af de to databaser, f.eks. i form af et skærmbillede eller en downloadet søgestrategi. Eventuelle ændringer/tilføjelser til søgestrategien skal fremgå af dokumentationen.

Kriterier for udvælgelse af litteratur

Ansøger skal screene de artikler, der identificeres ved databasesøgningerne, for overensstemmelse med det/de i protokollen definerede kliniske spørgsmål samt kriterier

¹ For yderligere detaljer se [Medicinrådets kriteriepapir om anvendelse af upublicerede data](#)



for studie- og publikationstype(r). Det vil sige, at ansøger skal ekskludere artikler med andre populationer end de i protokollen specificerede. Dette gælder ligeledes for artikler, som ikke rapporterer mindst ét af de kritiske eller vigtige effektmål.

Den ansøgende virksomhed skal ved screening af artikler først ekskludere på titel- og abstractniveau, dernæst ved gennemlæsning af fuldtekstartikler. Artikler, der ekskluderes ved fuldtekstlæsning, skal fremgå af en eksklusionsliste, hvor eksklusionen begrundes kort. Den samlede udvælgelsesproces skal afrapporteres ved brug af et flowdiagram som beskrevet i [PRISMA-Statement](#).

Ved usikkerheder om, hvorvidt en artikel på titel- og abstractniveau lever op til inklusions- og eksklusionskriterierne, skal virksomheden anvende et forsigtighedsprincip til fordel for artiklen, hvorved fuldtekstartiklen skal vurderes.

5. Den endelige ansøgning

Ansøger skal bruge Medicinrådets ansøgningsskema til sin endelige ansøgning. Vær opmærksom på følgende:

Studier og resultater

- Beskriv de inkluderede studier og baselinekarakteristikken af studiepopulationerne.
- Angiv, hvilke studier/referencer der er benyttet til at besvare hvilke kliniske spørgsmål.
- Brug som udgangspunkt ansøgningsskemaet til ekstraktion af al relevant data.
- Krydstjek de ekstraherede data med de resultater, der fremgår af de relevante EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser mellem resultaterne fra artikler og EPARs.
- Angiv årsager, hvis der er uoverensstemmelser i forhold til PICO (population, intervention, komparator og effektmål) mellem protokollen og studierne.
- Vurdér, hvordan uoverensstemmelserne påvirker estimerterne.

Statistiske analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Udfør en komparativ analyse for hvert enkelt effektmål på baggrund af de ekstraherede data.
- Hvis data for et effektmål ikke er baseret på alle deltagere i et studie, skal ansøger ikke gøre forsøg på at erstatte manglende data med en meningsfuld værdi.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken analysepopulation (f.eks. intention-to-treat (ITT), per-protocol) der er anvendt.



- Angiv en sensitivitetanalyse baseret på ITT-populationen, hvis den komparative analyse ikke er baseret herpå.
- Angiv for hvert effektmål og studie, hvilken statistisk analysemetode der er anvendt.
- Basér de statistiske analyser for dikotome effektmål på den relative forskel.
- Beregn den absolutte forskel med udgangspunkt i den estimerede relative forskel for et antaget niveau på hændelsesraten i komparatorgruppen (jf. appendiks 5 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Foretag eventuelt en indirekte analyse, hvis der ikke foreligger direkte sammenlignende studier, og hvis intervention og komparator er sammenlignet med samme alternative komparator i separate studier. Anvend eventuelt Buchers metode for indirekte justeret sammenligning.

Metaanalyser

- Foretag en metaanalyse for de effektmål, hvor det er metodemæssigt forsvarligt, hvis der er mere end ét sammenlignende studie.
- Basér metaanalyser vedr. effektmål, hvor forskellige måleinstrumenter er brugt på tværs af de inkluderede studier, på standardized mean difference (SMD). Omregn den estimerede SMD til den foretrukne skala for effektmålet (jf. appendiks 7 i Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser).
- Udfør alene netværksmetaanalyse i de undtagelsesvisse situationer, hvor Medicinrådet specifikt beder om det i protokollen. Redegør i disse tilfælde for, i hvilken grad antagelserne om transitivitet og konsistens er opfyldt (gerne ved hjælp af passende statistiske metoder).
- Begrund for alle statistiske analyser valget mellem 'fixed effects'-modeller og 'random effects'-modeller.
- Beskriv den anvendte metode detaljeret.

Narrative analyser

- Begrund valget af syntesemetode (metaanalyse eller narrativ beskrivelse), og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Syntetiser data narrativt, hvis det ikke er en mulighed at udarbejde komparative analyser baseret på statistiske metoder.
- Beskriv studie- og patientkarakteristika samt resultater fra de inkluderede studier narrativt og i tabelform med angivelse af resultater pr. effektmål for både intervention og komparator(er).
- Beskriv forskelle mellem studier, og vurder, hvorvidt resultaterne er sammenlignelige.



Vær opmærksom på, at Medicinrådets sekretariat forbeholder sig retten til at foretage sensitivitets- og subgruppeanalyser på baggrund af studierne validitet og relevans, uanset valg af analysemetode.

Sundhedsøkonomiske analyser

En sundhedsøkonomisk ansøgning består af en sammenhængende, dynamisk sundhedsøkonomisk model og et teknisk dokument, hvor modellen og de antagelser, der er bygget ind i modellen, beskrives, og hvor ansøgers sundhedsøkonomiske analyse fremgår. Ved dynamisk forstås, at en variabel kun skal ændres ét sted for at være gennemgående for hele modellen. Anvend eventuelt Medicinrådets metodevejledning og tjekliste til sundhedsøkonomiske modeller til at teste modellens dynamik, og at modellen overholder formelle krav.

En sundhedsøkonomisk analyse er ikke et resultat, men er en bred analyse af modellens dynamik, hvilke parametre der har indflydelse på resultaterne, samt hvorfor og hvordan disse parametre indgår. Derfor skal det tekniske dokument som minimum indeholde følgende:

- Beskriv den valgte modelstruktur grundigt.
- Beskriv, hvis der er anvendt en indirekte analyse, hvordan den vil blive håndteret i den sundhedsøkonomiske analyse.
- Begrund og beskriv samtlige antagelser i modellen, og lad specifikke analysevalg fremgå tydeligt.
- Beskriv alle de inkluderede studier, argumentér for deres relevans, og beskriv, hvor og hvordan data anvendes i modellen.
- Begrund både de inkluderede og ekskluderede omkostninger.
- Beskriv, hvad der driver modellen, f.eks. behandlingstid eller lægemiddelomkostninger.
- Ekstrapoleret data skal beskrives.
- Udfør følsomhedsanalyser, som belyser, hvilke parametre i modellen der har størst indflydelse på resultatet.
- Argumentér for eventuelle afvigelser fra protokollen og den kliniske ansøgning.
- Budgetkonsekvensanalysen skal være dynamisk med omkostningsanalysen, uden diskontering og patientomkostninger.

Særlige forhold i denne protokol

- Ansøger bedes undersøge muligheden for at gennemføre en netværksmetaanalyse til besvarelse af klinisk spørgsmål 2.



6. Evidensens kvalitet

Medicinerådet anvender GRADE (Grading of Recommendations, Assessments, Development and Evaluation) til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten af evidensen. Evidensens kvalitet fortæller, i hvor høj grad man kan have tiltro til den evidens, Medicinerådet baserer vurderingen af lægemidlets værdi på.

7. Andre overvejelser

7.1 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønsker, at ansøger redegør for, hvor længe patienterne kan forventes at være i behandling med fostamatinib og komparator. Den forventede behandlingsvarighed bedes afspejlet i tidshorizonten i den sundhedsøkonomiske model.

7.2 Risiko for pneumokokinfektioner

Milten er et vigtigt forsvar mod pneumokokinfektion. Fagudvalget kan dog ikke vurdere, om virkningsmekanismen af fostamatinib ved hæmning af SYK påvirker denne funktion af milten. Fagudvalget ønsker derfor, at ansøger beskriver risikoen for pneumokokinfektioner.

7.3 Betydning af splenektomi

Fagudvalget ønsker, at ansøger beskriver, hvordan effekten af fostamatinib er påvirket hos splenektomerede patienter.

7.4 Supplerende behandling

Fagudvalget ønsker, at ansøger bidrager med data, der belyser, hvorvidt patienter i behandling med fostamatinib har et reduceret behov for supplerende med glukokortikoider og immunglobuliner i sammenligning med komparator.

8. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



9. Referencer

1. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* [internet]. 2019 [citeret 21. december 2020];14:80–7. Tilgængelig fra: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.08.011>.
2. Nørgaard M, Jensen A, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Blood* [internet]. 2011 [citeret 26. januar 2021];117(13):3514–20. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21263148/>
3. Frederiksen H, Leinøe E, Dorff MH, Gudbrandsdottir S. Vejledning for diagnostik og behandling af primær immuntrombocytopeni (ITP).
4. Sestøl HG, Trangbæk SM, Bussel JB, Frederiksen H. Health-related quality of life in adult primary immune thrombocytopenia. *Expert Rev Hematol* [internet]. 2018 [citeret 26. januar 2021];11(12):975–85. Tilgængelig fra: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30444433/>
5. Frederiksen H, Lund M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia : a Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;260–7.
6. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv*. 2019;3(23):3829–66.
7. Cantoni S, Carpenedo M, Stefano V De, Mazzucconi MG, Carrai V, Ruggeri M, et al. Alternate use of thrombopoietin receptor agonists in adult primary immune thrombocytopenia patients : A retrospective collaborative survey from Italian hematology centers. *Am J Hematol*. 2018;93:58–64.
8. Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:1–9.
9. Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fiertes F, Ríos de las MA, Torres M, Raya JM, et al. Thrombopoietin receptor agonist switch in adult primary immune thrombocytopenia patients: A retrospective collaborative survey involving 4 Spanish centres. *Eur J Haematol*. 2017;99(4):372–7.
10. CHMP. Tavlesse, INN-fostamatinib, Produktresumé.
11. Audia S, Godeau B, Bonnotte B. Is there still a place for “old therapies” in the management of immune thrombocytopenia? *Bd. 37, Revue de Medecine Interne*. Elsevier Masson SAS; 2016. s. 43–9.



10. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation til Medicinrådet

Medicinrådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft Professor, overlæge	Lægevidenskabelige Selskaber
Medlemmer	Udpeget af
Kaper Røijkær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Birgitte Lausen <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Mikkel Helleberg Dorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Klaus Reineck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Udpegning i gang</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
<i>Kan ikke udpege en kandidat</i>	Danske Patienter

Medicinrådets sekretariat

Medicinrådet
Dampfærgevej 27-29, 3.th.
2100 København Ø
+45 70 10 36 00
medicinraadet@medicinraadet.dk



11. Versionslog

Versionslog		
Version	Dato	Ændring
1.0	1. marts 2021	Godkendt af Medicinrådet



12. Bilag

Bilag 1: Søgestreng

Søgstreng til PubMed:

#	Søgstreng	Kommentar
#1	Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic[mh]	
#2	ITP[tiab] OR (werlhof*[tiab] AND disease[tiab]) OR (purpura[tiab] AND thrombocytop*[tiab]) OR ((idiopathic[tiab] OR autoimmune[tiab] OR immune[tiab]) AND thrombocytop*[tiab])	
#3	#1 OR #2	Samlet søgning for populationen
#4	fostamatinib[nm]	Søgetermer for interventionen
#5	fostamatinib[tiab] OR Tavalisse*[tiab] OR Tavlesse*[tiab] OR R-788[tiab] OR R788[tiab]	
#6	Azathioprine[mh] OR Danazol[mh] OR Dapsone[mh] OR Mycophenolic Acid[mh] OR Cyclosporine[mh]	Søgetermer for komparator
#7	azathioprine[tiab] OR danazol[tiab] OR dapsone[tiab] OR mycophenolic acid[tiab] OR mycophenolate[tiab] OR cyclosporine[tiab]	
#8	#4 OR #5 OR #6 OR #7	Intervention + komparator
#9	child*[ti] OR pediatric[ti] OR paediatric[ti]	Eksklusion af studier i børn
#10	Case Reports[pt] OR Comment[pt] OR Editorial[pt] OR Guideline[pt] OR Letter[pt] OR News[pt] OR Review[pt] OR case report[ti]	Eksklusion af ikke-relevante publikationstyper
#11	#3 AND #8	
#12	#11 NOT (#9 OR #10)	Endelig søgning



Søgestreng til CENTRAL:

#	Søgestreng	Kommentar
#1	(idiopathic near/2 thrombocytopenic near/2 purpura):kw	
#2	ITP:ti,ab	
#3	(purpura near thrombocytop*):ti,ab	
#4	((idiopathic or autoimmune or immune) near thrombocytop*):ti,ab	
#5	#1 or #2 or #3 or #4	Samlet søgning for populationen
#6	(fostamatinib or Tavalisse* or Tavlesse* or R-788 or R788):ti,ab,kw	Søgetermer for interventionen
#7	(azathioprine or danazol or dapsone or mycophenolic next acid or mycophenolate or cyclosporine):ti,ab,kw	Søgetermer for komparator
#8	#6 or #7	Intervention + komparator
#9	NCT*:au	
#10	("conference abstract" or review):pt	
#11	(clinicaltrials.gov or trialsearch):so	Eksklusion af ikke-relevante publikationstyper
#12	(abstract or conference or meeting or proceeding*):so	
#13	#9 or #10 or #11 or #12	
#14	(#5 and #8) not #13	
#15	#14 not pubmed:an	Endelig søgning