

# Medicinrådets 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 vurderingsrapporten

Vurderingsrapporten indeholder Medicinrådets vurdering af, hvilken værdi lægemidlet har for patienten i forhold til nuværende standardbehandling.

Værdien for patienten og omkostningerne for samfundet danner grundlaget for Medicinrådets beslutning om, hvorvidt lægemidlet anbefales som mulig standardbehandling. Dette bliver sammenfattet i Medicinrådets anbefaling vedr. lægemidlet.

Lægemidlet er vurderet efter *Håndbog for Medicinrådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, som du kan finde på Medicinrådets hjemmeside under siden Metoder.

### Dokumentoplysninger

<b>Godkendelsesdato</b>	23. november 2022
-------------------------	-------------------

<b>Dokumentnummer</b>	156709
-----------------------	--------

<b>Versionsnummer</b>	1.0
-----------------------	-----



# Indholdsfortegnelse

<b>1.</b>	<b>Medicinrådets konklusion.....</b>	<b>3</b>
<b>2.</b>	<b>Begreber og forkortelser.....</b>	<b>5</b>
<b>3.</b>	<b>Introduktion .....</b>	<b>6</b>
3.1	Kronisk immun trombocytopeni .....	6
3.2	Nuværende behandling hos voksne.....	7
3.3	Fostamatinib .....	10
<b>4.</b>	<b>Metode.....</b>	<b>11</b>
<b>5.</b>	<b>Resultater .....</b>	<b>11</b>
5.1	Klinisk spørgsmål 1.....	11
5.1.1	Litteratur .....	11
5.1.2	Databehandling og analyse.....	16
5.1.3	Evidensens kvalitet .....	17
5.1.4	Effektestimater og kategorier .....	17
5.2	Fagudvalgets konklusion .....	29
5.3	Klinisk spørgsmål 2.....	30
5.3.1	Litteratur .....	30
5.4	Fagudvalgets samlede konklusion .....	31
<b>6.</b>	<b>Andre overvejelser .....</b>	<b>32</b>
6.1	Behandlingsvarighed.....	32
6.2	Risiko for pneumokokinfektion.....	32
6.3	Betydning af splenektomi .....	33
6.4	Supplerende behandling.....	33
<b>7.</b>	<b>Relation til behandlingsvejledning.....</b>	<b>33</b>
<b>8.</b>	<b>Referencer .....</b>	<b>34</b>
<b>9.</b>	<b>Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation .....</b>	<b>37</b>
<b>10.</b>	<b>Versionslog .....</b>	<b>38</b>
<b>11.</b>	<b>Bilag.....</b>	<b>39</b>
	Bilag 1: Oversigt over studier .....	39
	Bilag 2: Cochrane – risiko for bias .....	42
	Bilag 3: GRADE.....	43
	<b>Bilag 4: Bivirkningsprofil .....</b>	<b>45</b>



# 1. Medicinrådets konklusion

Medicinrådet vurderer, at værdien af fostamatinib til behandling af patienter med svær behandlingsrefraktær ITP ikke kan kategoriseres. Medicinrådet bemærker, at en lille gruppe patienter ser ud til at respondere på behandlingen. For denne gruppe patienter ser fostamatinib ud til at have et hurtigt indsættende respons.

Fostamatinibs anvendelsesområde er 3. linjebehandling, hvor værdien af de nuværende medicinske behandlingsmuligheder mest hviler på langvarig klinisk erfaring.

Sammenlignet hermed er dokumentationen for fostamatinib mere solid, men direkte sammenligninger af disse lægemidler kan ikke forventes at blive udført. Medicinrådets vurdering er, at fostamatinib, på linje med de nuværende behandlinger i 3. linje, kan være effektivt for en lille gruppe patienter. Det drejer sig om patienter, der har været behandlet med steroid, rituximab og TPO-RA, og som ikke længere har dokumenterbar effekt. Der er tale om kroniske ITP-patienter med vedvarende behandlingsbehov pga. aktiv blødning eller uacceptabel blødningsrisiko og et meget lavt trombocytaltal, eller patienter, der skal have blodfortyndende medicin pga. atrieflimren, og som derfor skal have et højere trombocytaltal end det normalt acceptable. Medicinrådet bemærker, at patienterne skal have respons i form af en klinisk relevant stigning af trombocytaltal indenfor de første 8 uger af behandlingen. Hvis det ikke opnås, bør behandlingen seponeres.

Vurderingerne er baseret på evidens af meget lav kvalitet.

© Medicinrådet, 2022  
Publikationen kan frit refereres  
med tydelig kildeangivelse.

Sprog: dansk  
Format: pdf  
Udgivet af Medicinrådet, 24. november 2022



---

## MEDICINRÅDET KATEGORISERER LÆGEMIDLERS VÆRDI I EN AF FØLGENDE KATEGORIER:

- **Stor merværdi:** Der er påvist en stor forbedring i effektforhold i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis markant forbedret overlevelse, markant reduktion i forekomsten af alvorlige symptomer og/eller alvorlige bivirkninger.
- **Moderat merværdi:** Der er påvist en moderat forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis moderat forbedret overlevelse, moderat reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Lille merværdi:** Der er påvist en lille forbedring i forhold til gældende standardbehandling, eksempelvis en dokumenteret forbedret overlevelse, en reduktion i forekomsten af symptomer og/eller bivirkninger.
- **Merværdi af ukendt størrelse:** Der er påvist en forbedring i forhold til gældende standardbehandling, men størrelsen af forbedring kan ikke bestemmes. Lægemidlets merværdi er som minimum lille, men kunne også være moderat eller stor.
- **Ingen dokumenteret merværdi:** Der er ikke påvist en merværdi i forhold til gældende standardbehandling. Omvendt tyder den tilgængelige evidens heller ikke på, at der er en negativ værdi.
- **Negativ værdi:** Der er påvist en negativ værdi i forhold til gældende standardbehandling.

I nogle situationer er det ikke muligt at kategorisere lægemidlets samlede værdi. De situationer opstår, når evidensgrundlaget for vurderingen er for usikkert til at kategorisere værdien jf. Medicinrådets metoder (fx på grund af usikkerheder omkring effektforhold og spinkelt datagrundlag). Medicinrådet konkluderer da, at samlet værdi ikke kan kategoriseres. Medicinrådet vil i disse tilfælde argumentere for, om der er grund til at formode, at det nye lægemiddel er dårligere eller evt. bedre end gældende standardbehandling, eller der ikke er grund til at skelne mellem behandlingerne. Det sker på baggrund af det foreliggende datagrundlag og fagudvalgets kliniske erfaring. Vurderingen er forbundet med større usikkerhed end vurderinger, hvor lægemidlets værdi kan kategoriseres.

---

## MEDICINRÅDET VURDERER KVALITETEN AF DE DATA, DER LIGGER TIL GRUND FOR VURDERINGEN AF LÆGEMIDLET (EVIDENSENS KVALITET) I EN AF FØLGENDE GRADE-KATEGORIER:

- **Høj:** Nye studier vil med meget lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Moderat:** Nye studier vil med lav sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Lav:** Nye studier vil med moderat sandsynlighed ændre konklusionen.
- **Meget lav:** Nye studier vil med høj sandsynlighed ændre konklusionen.



## 2. Begreber og forkortelser

<b>AE:</b>	<i>Adverse Event</i>
<b>Anti-D:</b>	Anti-D immunglobulin
<b>CI:</b>	Konfidensinterval
<b>CsA:</b>	Ciclosporin
<b>EMA:</b>	Det Europæiske Lægemiddelagentur ( <i>European Medicines Agency</i> )
<b>EPAR:</b>	<i>European Public Assessment Report</i>
<b>GRADE:</b>	System til at vurdere evidens ( <i>Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation</i> )
<b>ITP:</b>	Immuntrombocytopeni
<b>ITT:</b>	<i>Intention to treat</i>
<b>IV:</b>	Intravenøs
<b>IVIg:</b>	Intravenøs immunglobulin
<b>MMF:</b>	Mycophenolate mofetil
<b>MKRF:</b>	Mindste klinisk relevante forskel
<b>OR:</b>	<i>Odds ratio</i>
<b>PICO:</b>	Population, intervention, komparator og effektmål ( <i>Population, Intervention, Comparator and Outcome</i> )
<b>RCT:</b>	Randomiseret kontrolleret studie ( <i>Randomised Controlled Trial</i> )
<b>SAE:</b>	<i>Serious adverse event</i>
<b>SmPC:</b>	Produktresumé fra EMA
<b>TPO-RA:</b>	Trombopoietin-receptoragonister



## 3. Introduktion

Formålet med Medicinrådets vurdering af fostamatinib til kronisk immun trombocytopeni er at vurdere den værdi, lægemidlet har sammenlignet med dansk standardbehandling.

Vurderingen er udarbejdet, fordi Medicinrådet har modtaget en endelig ansøgning fra Instituto Grifols S.A. Medicinrådet modtog ansøgningen den 21. marts 2022.

De kliniske spørgsmål er:

- 1) *Hvilken værdi har fostamatinib sammenlignet med placebo for patienter med primær kronisk behandlingsrefraktær ITP?*
- 2) *Hvilken værdi har fostamatinib sammenlignet med immunsuppressive behandlinger såsom dapson, danazol, mycophenolate mofetil, azathioprin eller ciclosporin for patienter med primær kronisk ITP?*

### 3.1 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 udelukkelsesdiagnose, 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 stilles først, når blodpladetallet er  $< 100 \times 10^9$  pr. liter, selvom den nedre grænse i normalområdet er højere end dette ( $150 \times 10^9$  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 knoglemarvsygdomme. 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.

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].

Patienternes symptomer er meget varierende fra ingen til betydelig blødning og inkluderer hudblødninger (purpura) i form af 1-2 mm store røde pletter på huden (petekier) 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 blod i 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 indlæggelse af enhver årsag på 15 %, hvilket er 4,5 gange højere end alders- og kønsmatchedede personer. 5-års risikoen for intrakranielle blødninger er 1,4 %, hvilket er 3,2 gange højere end alders- og kønsmatchedede personer, mens risikoen for andre alvorlige blødninger, der kræver indlæggelse, er 3,6 %, hvilket er 4,4 gange baggrundsbefolkningens [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 frykten for alvorlige blødninger samt af bivirkninger og ulemper ved behandling af sygdommen. Livskvaliteten hos patienter med kronisk ITP er derfor forringet, sammenlignet med baggrundsbefolkningen, 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 baggrundsbefolkning, hvilket svarer til, at den forventede middellevetid sænkes med knap 4 år [5]. 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 frykten for blødninger, i mindre omfang bliver behandlet med antikoagulerende behandling og trombocythæmmere, 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.

## 3.2 Nuværende behandling hos voksne

Behandlingsbehovet ved ITP vurderes på baggrund af kliniske symptomer, komorbiditet, alder, almentilstand og blodpladetal. Et blodpladetal på < 20-30 x 10<sup>9</sup>/L er en typisk behandlingsindikation hos nydiagnosticerede patienter.

Behandling af kronisk ITP er individualiseret og sker bl.a. på baggrund af overvejelser om behovet for hurtigt indsættende effekt, samt en vurdering af effekt og bivirkninger ved tidligere ITP-behandlinger, alder, blødningsrisiko og den forventede behandlingsvarighed, idet langvarig immunsuppressiv behandling kan være kontraindiceret på grund af risiko for infektioner og kræft [3].





Den nuværende behandling består af tre linjer. I hver linje er der flere behandlingsmuligheder, som kan bruges sekventielt (Tabel 1). Behandlinger i 2. linje har generelt en effekt, der er mere solidt dokumenteret end behandlinger i 3. linje.

**Tabel 1. Lægemidler i de nuværende behandlingslinjer**

		Responstrate	Tid til initialt respons
Primær behandling			
1. linje	Prednisolon	Initialt: 70-80 % Varigt: Usikkert, ca. 10-25 %	4 – 14 dage
	Dexamethason	Initialt: Op til 90 % Varigt: Som prednisolon	2 – 14 dage
	IVIG	Initialt: Op til 80 % Varigt: Overgang til persisterende/kronisk ITP	1 – 3 dage
Behandling af persisterende og kronisk ITP			
2. linje	Rituximab	Initialt: 60 % Varigt: 15-20 % (3-5 år)	1 -8 uger
	Avatrombopag	Initialt: 66 % Varigt: Kun så længe beh. foregår	3 – 5 dage
	Romiplostim	Initialt: 80-90 % Varigt: Kun så længe beh. foregår	1 – 2 uger
	Eltrombopag	Initialt: 70-80 % Varigt: Kun så længe beh. foregår	1 – 2 uger
	Splenektomi <sup>a</sup>	Initialt: 80 % Varigt: Omkring 65 %	1 – 56 dage
3. linje <sup>b</sup>	Dapson	Initialt: 50 %	3 uger
	Danazol	Initialt: 40-70 %	2 – 12 uger
	Mycophenolatmorfetil	Initialt: 40-80 %	2 – 6 uger
	Azathioprin	Initialt: 40-60 %	4 – 12 uger
	Ciclosporin-A	Initialt: Usikkert, op til 50-80 %	3 – 4 uger



	Responsrate	Tid til initialt respons
Hydroxychloroquin	Initialt: Op til 60 %	
Cyklofosamid		2 – 4 uger

Informationer fra [6] samt fagudvalgets vurdering. A) Fagudvalget tager forbehold for, om det citerede tal kan genfindes i den population, som i dag tilbydes indgrebet. B) For behandlingerne i 3. linje er studierne små, så responsrater er anekdotiske.

1. linjebehandling af nydiagnosticerede patienter består af glukokortikoider oftest i 2-3 måneder evt. i kombination med rituximab i 4 uger, som anvendes off-label. Hvis patienten kan trappes ned til 5 mg prednisolon, kan behandlingen fortsætte hos udvalgte patienter, men ellers skifter man til en af behandlingsmulighederne i 2. linje efter 6 – 8 uger.

Responset vurderes ud fra målinger af blodpladetal og en vurdering af den rapporterede og observerede blødningstendens. Har patienten haft et tilfredsstillende respons på den første behandling, vil dette oftest gentages ved tilbagevendende behandlingsbehov, indtil responset ikke længere er tilfredsstillende, eller tilbagefaldene er hurtige eller mange. Behandlingsbehovet er tilbagevendende hos 60-75 % af patienterne. Tiltagende sygdomsaktivitet viser sig ved blødning i slimhinderne og/eller faldende trombocytal til udgangspunktet før behandling eller lavere.

Behandlingsmuligheder i 2. linje inkluderer rituximab og trombopoietin-receptoragonister (TPO-RA), der omfatter lægemidlerne eltrombopag, avatrombopag og romiplostim [7]. Har patienten ikke effekt af en type TPO-RA, udelukker det ikke effekt af en anden TPO-RA [8–10]. Typisk afprøves anden TPO-RA-behandling ved svigt af den første. Responsrater afhænger af, hvor godt patienterne tidligere har responderet på behandling, men anvendt som 2. eller 3. linje opnås ca. 66 % respons, hvoraf over halvdelen er vedvarende under pågående behandling (jf. skemaet ovenfor).

Hvis behandlingsmulighederne i 2. linje ikke har en effekt, kan behandlingsmulighederne i 3. linje anvendes (Tabel 1) [3]. Ingen af disse behandlinger har indikation til ITP og anvendes derfor off-label. Evidensen for behandlingerne i 3. linje er mangelfuld, men den kliniske erfaring er lang, og nogle patienter har god effekt af disse lægemidler.

Flere af behandlingerne i både 2. og 3. linje er længerevarende (ofte flere år). TPO-RA'er virker hurtigt (typisk indenfor uger), mens de øvrige behandlinger har langsomt indsættende effekt (ofte uger til måneder).

Behandlingsmålet ved ITP er altid individuelt. Højeste prioritet er frihed for blødninger og frihed for bivirkninger af behandling. En reduktion af kontrolbehov og en stabilisering af trombocytal på et mere sikkert niveau er også værdifuldt for patienterne.

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



En ikke-medicinsk behandlingsmulighed er at fjerne milten (splenektomi). Tidligere har splenektomi været en almindelig anvendt behandling til kronisk ITP, men splenektomi anvendes sjældnere i dag og aldrig til børn. Patienter er mindre tilbøjelige til at acceptere et operativt indgreb. Ud over de umiddelbare gener og risici pådrager patienterne sig en vedvarede risiko for alvorlige infektioner, herunder blodforgiftning med pneumokokker, hvilket nødvendiggør vaccinationer og skærpet opmærksomhed ved feber.

I akutte situationer, ved behov for hurtigt indsættende effekt uanset underliggende behandling, kan immunglobuliner eller transfusion med blodplader anvendes[3]. Effekten af behandlingerne er hurtigt indsættende (indenfor timer), men 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 i klinikken med patientrapporteret blødningstendens, synlige tegn på blødningstendens og blodprøvekontrol. Patienternes kontrolbehov varierer meget, men typisk tages en blodprøve hver 6. måned. Patienter i vedvarende behandling vil typisk blive monitoreret oftere.

### **3.3 Fostamatinib**

Fostamatinib er 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 blev i december 2020 godkendt af det europæiske lægemiddelagentur (EMA) til kronisk immuntrombocytopeni hos voksne patienter, der er refraktære over for andre behandlinger.

ITP er den eneste indikation, som fostamatinib er godkendt til. Lægemidlet er dog tidligere blevet undersøgt ved patienter med leddegigt, hvilket bidrager med yderligere data vedr. sikkerhed, som EMA anvender i deres gennemgang af sikkerhed for lægemidlet [11].

Betegnelsen refraktær anvendes i dag uspecifikt om patienter, der ikke responderer tilfredsstillende over for 2. linjebehandlinger.

Fagudvalget vurderer, at fostamatinib bør anvendes efter behandlinger med glukokortikoider, rituximab og TPO-RA'er på linje med de øvrige 3. linjebehandlinger. De fleste af patienterne vil være tilstrækkeligt hjulpet af 1. og 2. linjebehandlingerne, men fagudvalget vurderer, at der er ca. 10-20 patienter, som ikke vil have gavn af disse, og dermed være kandidater til behandling med fostamatinib. Derudover vurderer fagudvalget, at der vil være 1-5 nye patienter om året til behandlingen.

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 anbefalede dosis er 100 mg to gange dagligt. Dosis kan efter 4 uger øges til 150 mg baseret på trombocytaltal og tolerabilitet. Dosis må ikke overskride 300 mg dagligt, og patienter med nyreinsufficiens bør ikke få foretaget dosisjusteringer.

Ifølge EPAR'en skal behandlingen seponeres efter 12 uger, hvis trombocytaltallet ikke er steget til et tilstrækkeligt niveau [12]. Fagudvalget vurderer dog, at seponering kan foretages allerede ved 8 uger, hvis trombocytaltallet ikke er begyndt at stige. Behandling med fostamatinib forventes at fortsætte, så længe der er tilstrækkelig effekt. Vurdering af effekt beror på en individuel vurdering og afhænger af patienternes behov.

Klinisk hæmatologi, blodtryk og leverfunktion overvåges regelmæssigt i løbet af behandling med fostamatinib. Fostamatinib bør ikke anvendes hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

## 4. Metode

Medicinerådets protokol for vurdering vedrørende fostamatinib til behandling af kronisk immun trombocytopeni beskriver sammen med *Håndbog for Medicinerådets proces og metode vedr. nye lægemidler og indikationsudvidelser*, hvordan Medicinerådet vil vurdere lægemidlets værdi for patienterne.

## 5. Resultater

### 5.1 Klinisk spørgsmål 1

#### 5.1.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinerådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

For klinisk spørgsmål 1 baserer ansøgningen sig på to artikler, der også er angivet i protokollen; FIT 1 og FIT 2. Derudover har ansøger også inkluderet yderligere ét studie, FIT 3, til besvarelse af klinisk spørgsmål 1 (se Bilag 1).

Fagudvalget har yderligere konsulteret EMAs produktresumé (SmPC) [13] og *assessment report* (EPAR) [11] for fostamatinib.

**FIT1 og FIT2:** har begge identiske studiedesigns. De er randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollede studier, som sammenligner effekt og sikkerhed af fostamatinib med placebo. Forskellen mellem studierne er tidspunktet for udførelse, samt hvilke lande studierne foregik i. FIT1 inkluderede patienter fra juli 2014 til april 2015 fra 35 centre i Nordamerika, Australien og Europa. FIT2 inkluderede patienter fra januar 2015 til august 2016 fra 23 centre i Europa.



For at blive inkluderet i studierne skulle patienterne have haft ITP i  $\geq 3$  måneder samt tidligere være behandlet for deres sygdom med mindst ét lægemiddel. Patienternes gennemsnitlige blodpladetal skulle være  $< 30 \times 10^9/L$  baseret på tre målinger inden for tre måneder op til studiestart.

Patienter blev randomiseret i en ratio 2:1 til enten fostamatinib eller placebo i 24 uger. Tilsammen modtog 101 patienter fostamatinib versus 49, som modtog placebo i FIT1 og FIT2. Randomiseringen blev stratificeret på baggrund af tidligere splenektomi, sværhedsgrad af ITP (dvs. blodpladetal  $< 15 \times 10^9/L$  eller  $\geq 15 \times 10^9/L$ ). Det var tilladt at modtage anden behandling (enten glukokortikoider  $< 20$  mg/dag, azathioprin eller danazol) sammen med enten fostamatinib eller placebo, derudover var *rescue*-behandling også tilladt efter behov (øget dosis af samtidig ITP-behandling, IVIg, IV Anti-D, steroider, blodtransfusion).

Startdosis for fostamatinib var 100 mg to gange dagligt, og det var tilladt at dosisjustere til 150 mg to gange dagligt efter uge 4. Dette blev doseringen hos 86 % af patienterne. Patienterne kom til monitoreringsbesøg hver 2. uge igennem den 24 ugers behandlingsperiode.

Det primære effektmål var stabilt blodpladerespons ved uge 24 (defineret som et blodpladetal  $\geq 50 \times 10^9/L$  i mindst fire ud af de seks klinikbesøg, som forekom i uge 14-24).

Behandlingsophør: Generelt gælder det for både FIT1 og FIT2, at der var mange, som ophørte behandlingen. Andelen, der ophørte, ses af Tabel 2. De fleste patienter ophørte behandlingen inden for de første 12 uger. Patienter, som ved uge 12 havde utilstrækkeligt respons, kunne overgå til opfølgingsstudiet FIT3. Da både patienter og læger var blinde i FIT1 og FIT2, vurderer fagudvalget, at den del af de patienter, der ikke havde respons på fostamatinib, kan være stoppet efter 12 uger, i håb om at de var i placebo-armen og efterfølgende kunne prøve fostamatinib i FIT3.

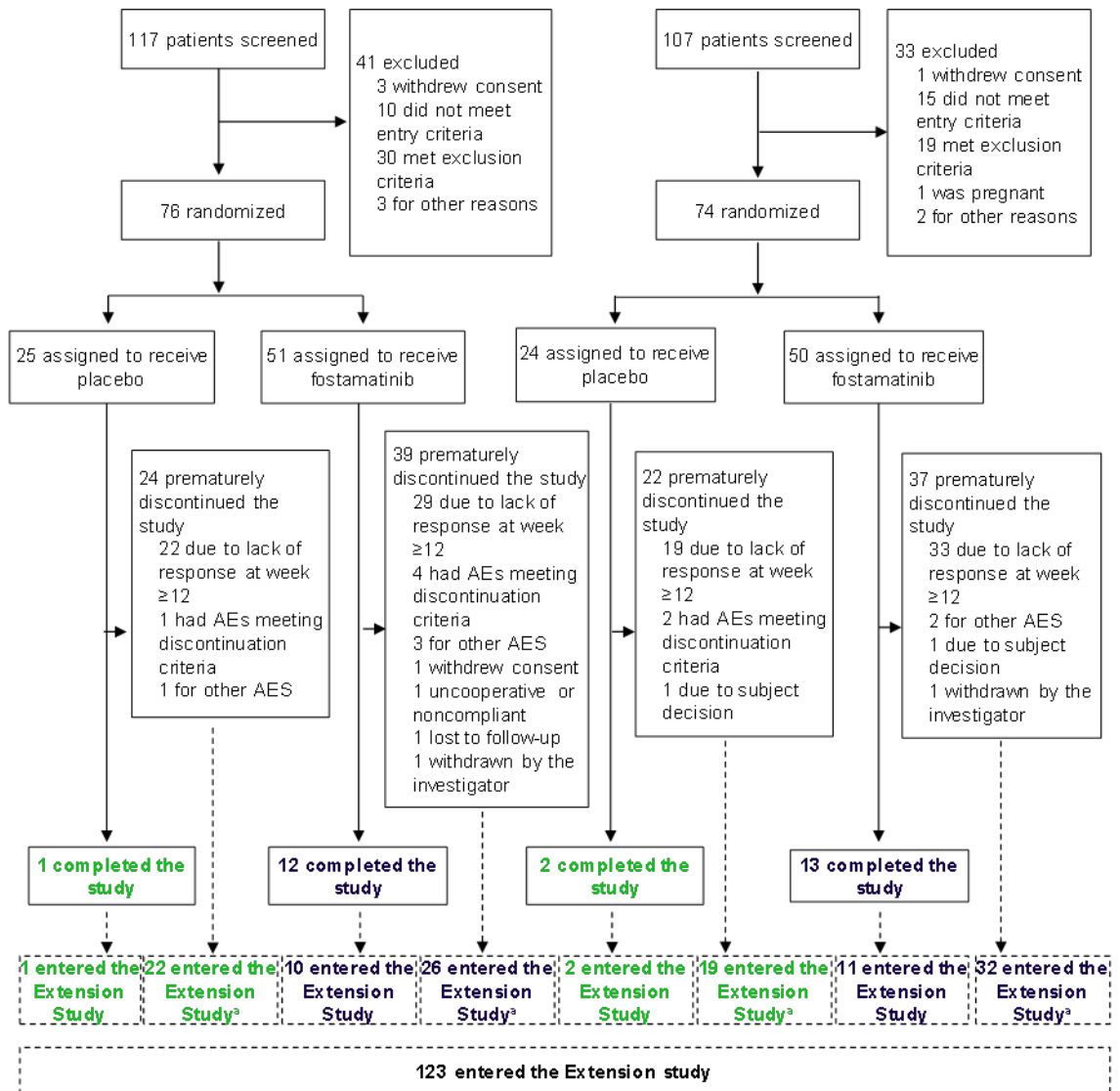
**Tabel 2. Andel, som ophørte i behandling med enten fostamatinib eller placebo i FIT1 og FIT2. [11]**

	FIT1		FIT2	
	Fostamatinib	Placebo	Fostamatinib	Placebo
Totalt antal (n/N)	39/51 (76 %)	24/25 (96 %)	37/50 (74 %)	22/24 (92 %)
Utilstrækkeligt respons	28/39	22/24	33/37	19/22
Uønskede hændelse	7/39	2/24	2/37	2/22
Eget valg	1/39	0	1/37	1/22
Andre årsager	3/39	0	1/37	0



## A FIT 1

## B FIT 2



**Figur 1. Oversigt over FIT1-, FIT2- og FIT3-studierne**

- a) Patienter, der går ind i forlængelsesundersøgelsen på grund af manglende respons i uge ≥ 12. Grøn)
- Patienter, der går ind i forlængelsesundersøgelsen og blev behandlet med placebo i de randomiserede forsøg. Blå)
- Patienter, der deltager i forlængelsesundersøgelsen og blev behandlet med fostamatinib i de randomiserede forsøg.

**FIT3:** Er et ublindat opfølgingsstudie af FIT1 og FIT2. Patienter, som havde afsluttet 24 ugers behandling i disse to studier, eller patienter, som ikke responderede på deres behandling efter 12 uger, måtte deltage i studiet. Patienter, som oprindeligt var randomiseret til placebo i enten FIT1 eller FIT2, krydsede over til behandling med fostamatinib i FIT3. Studiet inkluderede i alt 123 patienter, heraf havde 44 patienter tidligere modtaget placebo (se Figur 1).



Median behandlingsvarighed med fostamatinib var 8,9 måneder (spredning 1,5 – 41,3) ved interimanalysen i marts 2018. På det tidspunkt var 42/123 patienter (34 %) fortsat i behandling med fostamatinib. Årsager til ophør skyldes manglende blodpladerespons og uønskede hændelser [14].

Af Tabel 3 ses baselinekarakteristika for hhv. FIT1 og FIT2.

**Tabel 3. Baselinekarakteristika**

	FIT1 (n=76)		FIT2 (n=74)		Samlet	
	Fostamati- nib (n=51)	Placebo (n=25)	Fostamati- nib (n=50)	Placebo (n=24)	Fostamati- nib (n=101)	Placebo (n=49)
Alder, median (min- max), år	57 (20-88)	57 (26-77)	50 (21-82)	50 (20-78)	54 (20-88)	53 (20-78)
Køn, n (%)						
Kvinde	30 (59)	17 (68)	31 (62)	13 (54)	61 (60)	30 (61)
Mand	21 (41)	8 (32)	19 (38)	11 (46)	40 (40)	19 (39)
Etnicitet, n (%)						
Kaukasisk	44 (86)	21 (84)	50 (100)	24 (100)	94 (93)	45 (92)
Asiatisk	3 (6)	2 (8)	0	0	3 (3)	2 (4)
Afroamerikansk	2 (4)	2 (8)	0	0	2 (2)	2 (4)
Andre	2 (4)	0	0	0	2 (2)	0
Levested, n (%)						
Nordamerika	17 (33)	8 (32)	0	0	17 (17)	8 (16)
Europa	25 (49)	13 (52)	50 (100)	24 (100)	75 (74)	37 (76)
Australien	9 (18)	4 (16)	0	0	9 (9)	4 (8)
ITP- klassificering, n (%)						
Persisterende	3 (6)	3 (12)	3 (6)	1 (4)	6 (6)	4 (8)
Kronisk	48 (94)	22 (88)	47 (94)	23 (96)	95 (94)	45 (92)



	FIT1 (n=76)		FIT2 (n=74)		Samlet	
Varighed af ITP, median (min-max), år	7,5 (0,6–53,0)	5,5 (0,4-45,0)	8,8 (0,3-50,2)	10,8 (0,9-29,1)	8,7 (0,3-53)	7,8 (0,4-45)
Varighed af ITP i ≥ 3 år, n (%)	38 (75)	17 (68)	38 (76)	18 (75)	76 (75)	35 (71)
Tidligere behandlinger for ITP, median (min-max)	3,0 (1-9)	5,0 (1-10)	3,0 (1-13)	3,0 (1-10)	3,0 (1-13)	3,0 (1-10)
Type, tidligere behandlinger, n (%)						
Kortikosteroider	46 (90)	25 (100)	48 (96)	22 (92)	94 (93)	47 (96)
IVlg eller IV Anti-D	33 (65)	17 (68)	19 (38)	10 (42)	52 (51)	27 (55)
TPO-RA	27 (53)	15 (60)	20 (40)	10 (42)	47 (47)	25 (51)
Immunosuppressiva	22 (43)	12 (48)	22 (44)	10 (42)	44 (44)	22 (45)
Splenektomi	20 (39)	10 (40)	14 (28)	9 (38)	34 (34)	19 (39)
Rituximab	26 (51)	11 (44)	8 (16)	3 (13)	34 (34)	14 (29)
Danazol	7 (14)	4 (16)	13 (26)	5 (21)	20 (20)	9 (18)
Kemoterapi	4 (8)	2 (8)	5 (10)	4 (17)	9 (9)	6 (12)
Andre (Dapsone)	10 (20)	3 (12)	0	0	10 (10)	3 (6)
Baseline blodpladetal, gennemsnit, / $\mu$ L (min-max)	16,202 (1000-51,000)	15,844 (1000-48,000)	15,900 (1000-33,000)	23,958 (1000-156,000)	16,052 (1000-51,000)	19,818 (1000-156,000)
Antal med baseline blodpladetal < 15,000 / $\mu$ L, n (%)	25 (49)	12 (48)	22 (44)	9 (38)	47 (47)	21 (43)

Forkortelser: ITP = immuntrombocytopeni; TPO-RA = trombopoietin receptoragonist; IVlg = intravenøs immunoglobulin; IV = intravenøs; Anti-D = Anti-D-immunoglobulin.





Inklusionskriterierne i FIT-studierne afspejler ikke den population, man ville behandle med fostamatinib i Danmark, idet der kun kræves én tidligere behandling og varighed af ITP ned til 3 måneder. I Danmark vil man i overensstemmelse med indikationen afprøve fostamatinib ved kronisk ITP (min. 12 måneders varighed) og efter mindst 3 tidligere behandlinger.

Fagudvalget vurderer, at de fleste patienter i studierne reelt havde kronisk ITP, da mange patienter havde haft ITP i over 3 år på det tidspunkt, de blev inkluderet. Patienterne havde mediant fået min. 3 behandlinger i studierne. Blandt patienterne i dansk klinisk praksis ville en meget lavere andel have fået splenektomi, men fagudvalget vurderer, at det primært skyldes forskellig praksis i de inkluderende lande, og at det ikke påvirker vurderingen. Fagudvalget vurderer derfor, at patienterne er sammenlignelige med den gruppe, man i Danmark ville tilbyde fostamatinib.

### 5.1.2 Databehandling og analyse

I dette afsnit er ansøgers datagrundlag, databehandling og analyse for klinisk spørgsmål 1 beskrevet:

FIT1 og FIT2 anvendes til at besvare klinisk spørgsmål 1, FIT3-studiet anvendes supplerende til at beskrive sikkerhed. FIT-studierne udgør en direkte sammenligning mellem fostamatinib og placebo.

Effektanalyser er lavet på baggrund af intention to treat-populationen (dvs. alle randomiserede patienter). Sikkerhedsanalyser er baseret på alle randomiserede patienter, som har modtaget mindst én dosis fostamatinib (*safety* population). Analyserne er baseret på den *samlede* population, det vil sige, at data fra patienter i FIT1 og FIT2 er lagt sammen og derefter analyseret.

Effekt målet livskvalitet opgøres fra baseline til hhv. uge 4 og uge 12. Der var [redacted] placeboarmene, som udfyldte SF-36-spørgeskemaet ved uge 24, [redacted] fostamatinibarmene udfyldte spørgeskemaet ved uge 24. Det er derfor for usikkert at opgøre forskellen mellem placebo og fostamatinib for uge 24.

Effekt målet blødninger blev i FIT-studierne opgjort som uønsket hændelse, og analysen er derfor baseret på *safety*-populationen.

Effekt målet blodpladerespons baserer sig på forskellen mellem uge 0-16, da der i uge 20 kun var tre patienter i behandling med placebo, og der i uge 24 kun var én patient i behandling med placebo.

Bivirkningsgennemgangen baserer sig på *safety*-populationen. For at belyse den kvalitative gennemgang af bivirkningerne ved fostamatinib bedre, har fagudvalget ønsket at inddrage data fra leddegigtstudier, som fostamatinib tidligere har været undersøgt i.



### **5.1.3 Evidensens kvalitet**

Medicinerådet har anvendt GRADE til at foretage en systematisk og transparent vurdering af kvaliteten for klinisk spørgsmål 1, hvor evidensen beror på to direkte sammenlignende studier (FIT1 og FIT2) mellem fostamatinib og placebo.

Nedenfor følger en beskrivelse af vurderingen af de væsentligste domæner for klinisk spørgsmål 1. Den fuldstændige GRADE-vurdering og begrundelserne er samlet i en GRADE-profil (Bilag 2).

### **5.1.4 Effektestimater og kategorier**

I tabellen herunder fremgår de absolutte og relative effektforskelle, de foreløbige og aggregerede kategorier, den samlede kategori og den samlede kvalitet af evidensen for klinisk spørgsmål 1.



**Tabel 4. Resultater for klinisk spørgsmål 1**

Effekt mål	Måleenhed (MKRF)	Vigtighed	Forskel i absolutte tal		Forskel i relative tal		Aggregeret værdi for effektmålet
			Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	Forskel (95 % CI)	Foreløbig værdi	
Livskvalitet	Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline målt ved SF-36 (8 point)	Kritisk		-	-	-	Kan ikke kategoriseres
	Andel, der oplever stigning på ≥ 8 point i SF-36 (5 %-point)		-	-	-	-	Kan ikke kategoriseres
Alvorlige blødninger	Andel, der oplever alvorlige blødninger (1 %-point)	Kritisk	-5,5 %-point (-15,1; 4,1)	Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Mindre blødninger	Andel, der oplever mindre blødninger (10 %-point)	Vigtigt	-2,5 %-point (-17,1; 12,2)	Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Blodpladerespons	Andel med blodpladetal ≥ 30 x 10 <sup>9</sup> /L (10 %-point)	Vigtigt	19,5 %-point* (-13,5; 52,4)	Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
Bivirkninger	Andel, der ophører behandling pga. uønskede hændelser (10 %-point)	Vigtigt	1,5 %-point (-8,3; 11,2)	Kan ikke kategoriseres	-	-	Kan ikke kategoriseres
	Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen		-	-	-	-	-



## Konklusion

**Samlet kategori for lægemidlets værdi** Kan ikke kategoriseres.

---

## Kvalitet af den samlede evidens

---

Forkortelser: CI = konfidensinterval. \*Opgjort ved 16 uger.



### Livskvalitet

Som beskrevet i protokollen er effektmålet livskvalitet *kritisk* for vurderingen af fostamatinibs værdi for patienterne, fordi behandlingen forventes at være langvarig, og patienternes livskvalitet er forringet af både symptomer, frygt for symptomer og bivirkninger til behandlingen.

I protokollen ønskede fagudvalget livskvalitet opgjort ved hjælp af SF-36 som en samlet gennemsnitlig ændring fra baseline samt for hvert af de 8 domæner i SF-36. Derudover ønskede fagudvalget også at se, hvor mange der opnåede en stigning i SF-36 på  $\geq 8$  point, og havde defineret en forskel på 5 %-point som mindste klinisk relevante forskel.

Af Tabel 5 ses den gennemsnitlige forskel mellem fostamatinib og placebo i ændringer fra baseline i SF-36 for hvert af de 8 domæner. Ansøger har ikke rapporteret en samlet gennemsnitlig ændring fra baseline, hvorfor effektmålet ikke kan kategoriseres.

**Tabel 5. Forskel i ændring fra baseline mellem fostamatinib og placebo i FIT1 og FIT2, opgjort for hvert SF-36 domæne**

Domæne	Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 4 (95 % CI)	Gennemsnitlig ændring fra baseline til uge 12 (95 % CI)
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■
■	■	■

En positiv score betyder, at patienter behandlet med fostamatinib oplever en forbedring i livskvalitet ift. placebo. (Kilde: Grifols data on file)

Fagudvalget vurderer, at resultaterne i Tabel 5 er inkonklusive. Konfidensintervallerne er meget brede for samtlige domæner, og punktestimerne viser, at ændringer i livskvalitet fra baseline på tværs af domæner kan være både højere og lavere med fostamatinib sammenlignet med placebo. Der er således ikke evidens for, at fostamatinib hverken forbedrer eller forværrer livskvaliteten sammenlignet med placebo. Fagudvalget bemærker, at bivirkningerne ved behandlingen kan have en betydning for det brogede billede, som ses af Tabel 5. Derudover baserer resultaterne sig på en meget tidlig





Fagudvalget ønskede i protokollen: "andelen, som oplevede alvorlige og mindre blødninger" opgjort efter længst mulig opfølgningstid. Alvorlige blødninger blev i FIT-studierne defineret som:

- Blødninger, der førte til død.
- Blødninger, som var livstruende.
- Blødninger, som medførte behov for indlæggelse eller forlængelse af en eksisterende indlæggelse.
- Blødninger, som var persisterende eller invaliderende for patienten (fx blødninger, som førte til, at patienten ikke kunne udføre sine normale funktioner).

Milde blødninger er defineret som *ikke-alvorlige blødninger*. Det er alle de blødninger, der ikke mødte kriteriet for en alvorlig blødning. Det vil sige moderate blødninger, som inducerede en vis form for besvær eller bekymring for patienten, eller milde blødninger defineret som forbigående uden behov for behandling.

Af Tabel 7 ses forskel i andelen med alvorlige og ikke-alvorlige blødninger opgjort for den samlede population i FIT1 og FIT2.

**Tabel 7. Andel, med alvorlige og ikke-alvorlige blødninger, samt forskel i andele (safety population)**

	FIT1		FIT2		Fostamatinib samlet population (n=102)	Placebo samlet population (n=48)
	Fostamatinib (n=51)	Placebo (n=25)	Fostamatinib (n=51)	Placebo (n=23)		
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■	■	■	■	■	■
	■				■	■
					■	■
	■				■	■
					■	■
	■				■	



[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED] dog både positive og negative værdier, derfor er der ingen statistisk signifikant forskel mellem behandlingerne vedr. alvorlige blødninger, og effektmålet kan ikke kategoriseres. Der findes ingen opgørelser over hvorledes blødningerne fordeler sig ift. definitionerne af alvorlige blødninger.

Der var færre patienter behandlet med fostamatinib, som oplevede ikke-alvorlige blødninger sammenlignet med placebo (22,5 % vs. 25,0 %), med en forskel på -2,5 %-point til fostamatinibs fordel, hvilket ikke overgår den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point. Resultatet er ikke statistisk signifikant. Effektmålet kan ikke kategoriseres.

**Andel patienter med blodpladerespons  $\geq 30 \times 10^9/L$**

Som beskrevet i protokollen er effektmålet *blodpladerespons* relevant for vurderingen af fostamatinibs værdi for patienterne. Det skyldes, at det er en vigtig parameter i klinikken, der bruges til at vurdere behandlingens effekt. Blodpladerespons er derfor en almindelig anvendt surrogatmarkør for patienternes blødningsrisiko.

I protokollen ønskede fagudvalget, at effektmålet blev opgjort som andelen, der opnår et blodpladetetal  $\geq 30 \times 10^9/L$  efter 6 måneders behandling uden behov for supplerende medicin. Fagudvalget anser 10 %-point som den mindste klinisk relevante forskel. Som supplement ønskede fagudvalget at se kurver for udvikling i blodpladetallene i hele studieperioden og en opgørelse af varigheden af responset.

Der findes ingen opgørelser over blodpladerespons opdelt på, om patienterne modtog supplerende ITP-behandling eller ej. Andelen, som opnåede et blodpladetetal  $\geq 30 \times 10^9/L$ , ses af Tabel 8.

**Tabel 8. Andel, der opnåede et blodpladetetal  $\geq 30 \times 10^9/L$  fra uge 0 til hhv. uge 4, 7, 12 og 16, opgjort samlet for FIT1 og FIT2**

Behandlingsarm / uge	Fostamatinib	Placebo	Forskel
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]





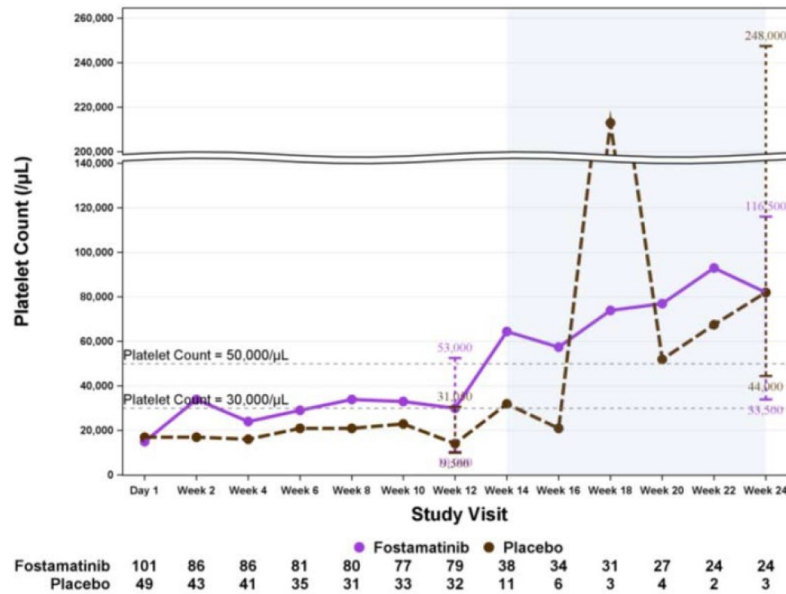
Behandlingsarm / uge	Fostamatinib	Placebo	Forskel
█	█	█	█
█	█	█	█

\*Der beregnes ingen forskel for uge 20 og 24, da der var meget få tilbage i placebogrupeerne.

Fagudvalget ønskede forskellen opgjort efter 6 måneder (dvs. uge 24),

█, valgte fagudvalget i stedet at se på andelen ved uge 16. I uge 16 havde hhv. █ i behandling med fostamatinib og █ i behandling med placebo et blodpladetæl på  $\geq 30 \times 10^9/L$ , hvilket giver en forskel på █ til fostamatinibs fordel. Punktestimatet på █ overstiger den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, men konfidensintervallet afspejler både negative og positive værdier, hvorfor effektmålet ikke kan kategoriseres vedr. andelen, der opnår et blodpladetæl  $\geq 30 \times 10^9/L$ . Fagudvalget bemærker, at der er et stort frafald af patienter ved uge 12, hvilket kan være fordi, patienterne havde mulighed for at fortsætte i FIT3-studiet. I begge arme var der formentlig en del patienter, der stoppede pga. manglende effekt, i håb om at de havde fået placebo og kunne prøve fostamatinib i FIT3. Det er med til at skabe usikkerhed om effektresultatet, da det i fostamatinibarmen kun er dem, der har effekt af lægemidlet, der bliver i studiet

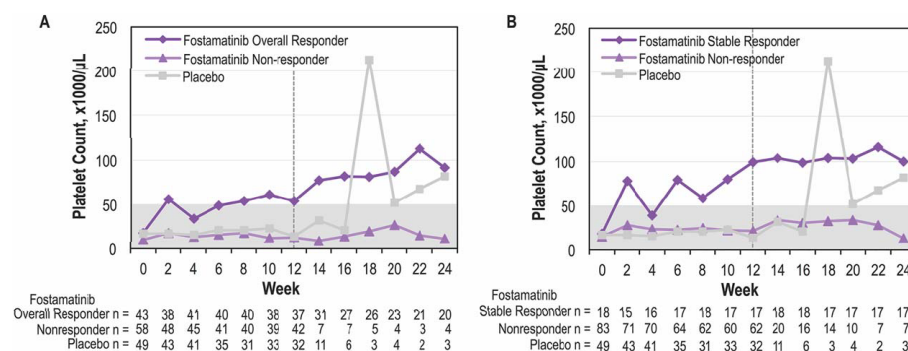
Ansøger har ikke bidraget med blodpladeresponskurver, derfor inddrager fagudvalget en kurve (Se Figur 2) som indgår i EPAR'en [11].



**Figur 2. Median blodpladetal målt ved hvert studiebesøg, delt op i patienter behandlet med fostamatinib og placebo, samlet for FIT1 og FIT2 (kilde: EPAR[11] heri s. 92)**

Interkvartil spredning (Q1-Q3) er vist for behandlingsgrupperne i uge 12 og 24, De patienter, som havde modtaget *rescue*-behandling, blev ikke inkluderet i figuren.

Det pludselige respons, som ses af figuren i uge 18 i placebogruppen, skyldes 3 patienter i placeboarmen, som har haft et fluktuerende blodpladetal. Fagudvalget har yderligere inddraget to kurver vedr. blodpladetal fra artiklen Bussel et al. 2018 [15], som ses af Figur 2. Af figuren ses andelen, som opnåede hhv. *overall response* (billede A) og *stable response* (billede B) med fostamatinib.



**Figur 3. Blodpladetal over tid, pooled data fra FIT1 og FIT2. A: Median blodpladetal hos overall responders og non-responders til fostamatinib samt placebo-patienter. B: Median blodpladetal hos stable responders og non-responders til fostamatinib samt placebo-patienter. Den stiplede linje ved uge 12 symboliserer tidspunktet, hvor non-responders (både i placebogruppen og i fostamatinibgruppen) måtte overgå til FIT3-studie-t. [15]**



*Overall response* blev defineret post-hoc som mindst en måling med blodpladetal  $\geq 50 \times 10^9/L$  inden for de første 12 uger af behandlingen uden brug af *rescue*-behandling. *Stable response* var det primære effektmål i studierne defineret som et blodpladetal  $\geq 50 \times 10^9/L$  i mindst fire ud af de seks klinikbesøg, som forekom i uge 14-24 uden behov for *rescue*-behandling.

Baseret på blodpladeresponskurverne (Figur 2 og Figur 3) vurderer fagudvalget, at det ser ud til, at der er en lille gruppe af patienter, som opnår respons, og for disse ser responset ud til at være hurtigt indsættende og vedvarende. Ud fra det tilgængelige data er det dog ikke muligt at vurdere, om patienterne taber responset af fostamatinib på langt sigt, hvilket kan være en bekymring i en gruppe af patienter, der er svært behandlingsrefraktære.

Som følge af et stort frafald i antallet af patienter, som modtager behandling (patienter kunne fra uge 12 overgå til FIT3), er resultaterne meget usikre efter uge 12. Resultater fra FIT3 indikerer, at responset varer ved for dem, som initialt i enten FIT1 eller FIT2 havde opnået respons. I FIT3 havde 21/27 patienter (78 %) stadig stabilt respons (*stable response*) efter 12 måneders behandling med fostamatinib, efter 24 måneder var det gældende for 15/27 patienter (56 %) [14]. Fagudvalget kan ikke vurdere varigheden af effekten ud over studiets længde, men erfaringen med behandling af disse patienter viser, at dem, der responderer, har effekt i længere tid, og ved en lille del kan sygdommen forsvinde helt.

### **Bivirkninger**

Fagudvalget ønskede effektmålet *bivirkninger* opgjort ved to deleffektmål: 1) behandlingsophør grundet uønskede hændelser og 2) en kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofilen for fostamatinib.

#### *Behandlingsophør grundet uønskede hændelser:*

10/102 (9,8 %) patienter behandlet med fostamatinib ophørte behandlingen som følge af uønskede hændelser mod 4/48 (8,3 %) patienter behandlet med placebo, det giver en forskel på 1,5 %-point [95 % CI -8,3; 11,2] til placebos fordel. Punkttestimatet overgår ikke den mindste klinisk relevante forskel på 10 %-point, og effektmålet kan ikke kategoriseres, som følge af at konfidensintervallet både indeholder positive og negative værdier). Årsagerne til behandlingsophør ses af Tabel 9.



**Tabel 9. Uønskede hændelser, som ledte til behandlingsophør (placebo-kontrolleret periode\*), hver række angiver et individ i FIT1 eller FIT2**

Type uønsket hændelse, som ledte til behandlingsophør	Behandling	Studie
Bevidstløshed	Fostamatinib	FIT1
Pneumoni (lungebetændelse)	Fostamatinib	FIT1
Forhøjet alanin aminotransferase	Fostamatinib	FIT1
Diarré	Fostamatinib	FIT1
Brystsmerter	Fostamatinib	FIT1
Trombocytopeni (lavt niveau af blodplader)	Fostamatinib	FIT1
Smerter i maveregion	Fostamatinib	FIT1
Neutropeni (lavt antal hvide blodlegemer)	Fostamatinib	FIT1
Knoglemarvskræft	Fostamatinib	FIT2
Hovedpine	Fostamatinib	FIT2
Epistaxis (blødning fra næsen)	Placebo	FIT1
Ubehag i maveregion	Placebo	FIT1
Hypertension (forhøjet blodtryk)	Placebo	FIT2
Diarré	Placebo	FIT2

\*Patienter behandlet med placebo kunne fra uge 12 i den placebo-kontrollerede periode af studierne overgå til FIT3 (ublindet). (Kilde: EPAR [11] s. 127 tabel 20)

#### *Kvalitativ gennemgang af bivirkningsprofil:*

Bivirkningsprofilen for fostamatinib er opsummeret i afsnit 12 (se Bilag 4) og gennemgås herunder. Henholdsvis 83 % af patienterne behandlet med fostamatinib og 75 % af patienterne behandlet med placebo oplevede en uønsket hændelse (samlet for FIT1 og FIT2). De mest almindelige rapporterede uønskede hændelser var diarré, hypertension, kvalme, svimmelhed samt påvirkede leverfunktionsprøver, se frekvenserne i Bilag 4. De fleste uønskede hændelser var milde og moderate af sværhedsgrad. Fagudvalget bemærker dog, at diarré og kvalme begge sædvanligvis er bivirkninger, der er intolerable for de fleste patienter selv i milde grader. Uønskede hændelser relateret til fostamatinib versus placebo var neutropeni (7 % vs. 0 %), gastrointestinale hændelser (41 % vs. 21 %), transaminase stigning til > 3 gange det normale (9 % vs. 0 %) og hypertension (28 % vs. 13 %).

Flere patienter behandlet med fostamatinib havde flere uønskede hændelser, som ledte til dosisreduktion (9 % vs. 2 %) og midlertidigt ophør af behandling (18 % vs. 10 %). De mest almindelige årsager til dosisreduktion var diarré og hypertension. De mest almindelige årsager til midlertidigt ophør af behandlingen var stigning i levertal, diarré og influenzalignende sygdom.



Alvorlige uønskede hændelser (SAE) blev rapporteret hos 13 % af patienter behandlet med fostamatinib vs. 21 % på placebo, 3 typer SAE blev rapporteret mere end én gang i begge behandlingsgrupper: epitaxis (2 % vs. 2 %) trombocytopeni (1 % vs. 4 %) og kraftige menstruationsblødninger (0 % vs. 4 %). SAE'er blev antaget at skyldes behandlingen hos 4 % af patienterne behandlet med fostamatinib og 2 % af patienterne behandlet med placebo.

Der var to dødsfald i FIT-studierne; i FIT1 fik én placebo-patient blodforgiftning 19 dage efter at have forladt studiet pga. næseblødning. I FIT2 ledte en type knoglemarvskræft (plasma cell myeloma) på dag 19 til behandlingsophør hos én fostamatinib-patient og til død 71 dage efter. Fagudvalget vurderer, at patienten med knoglemarvskræft må have haft kræften ved inklusion i studiet og udgør derfor en fejlinklusion. EPAR'en slår ligeledes fast, at ingen af de 2 dødsfald var relateret til behandlingerne.

**Tabel 10. Oversigt over sikkerhedsprofilen ved fostamatinib vs. placebo i FIT-studierne**

Parameter	Fostamatinib (n=102), n (%)	Placebo (n=48), n (%)
Antal med mindst 1 AE	85	36
Alle AE'er	85 (83,3)	36 (75,0)
- Mild	- 33 (32,4)	- 20 (41,7)
- Moderat	- 36 (35,3)	- 9 (18,8)
- Svær	- 16 (15,7)	- 7 (14,6)
Behandlingsrelateret AE'er	60 (58,8)	13 (27,1)
Alvorlige AE'er (SAE'er)	13 (12,7)	10 (20,8)
AE'er, som ledte til dosisreduktion	9 (8,8)	1 (2,1)
AE'er, som ledte til midlertidigt ophør	18 (17,6)	5 (10,4)
AE'er, som ledte til studieophør	10 (9,8)	4 (8,3)
AE'er, som ledte til død	1 (1,0)	1 (2,1)

Forkortelser: AE = adverse events (dansk: uønskede hændelser), SAE = serious adverse events (dansk: alvorlige uønskede hændelser). (Kilde: EPAR [11] s. 127, tabel 16).



#### *Supplerende sikkerhedsdata fra FIT3-studiet:*

Uønskede hændelser observeret i FIT3-studiet er sammenlignelig med de randomiserede FIT1- og FIT2-studier.

#### *Supplerende sikkerhedsdata fra leddegigtstudier:*

Bivirkninger hos leddegigt-patienter behandlet med fostamatinib bekræfter de samme typer og frekvenser af bivirkninger, som blev observeret hos ITP-patienterne i FIT1- og -2-studierne [16].

Fagudvalget vurderer, at flere af bivirkningerne er af en type, som patienter med en kronisk sygdom som ITP ikke vil kunne tolerere, selvom de fleste af bivirkningerne er milde til moderate af sværhedsgrad (se Bilag 4).

## 5.2 Fagudvalgets konklusion

Vurderingen af klinisk spørgsmål 1 (fostamatinib vs. placebo) er baseret på to direkte sammenlignende dobbeltblindede randomiserede studier. Datagrundlaget er sparsomt, da studierne var forbundet med et stort og tidligt behandlingsophør i især placebogrupperne, hvilket gør det svært at sammenligne behandlinger efter længst mulig opfølgningstid. Værdien af fostamatinib til behandling af patienter med svær behandlingsrefraktær ITP kan ikke kategoriseres.

Der var færre patienter behandlet med fostamatinib, som oplevede alvorlige blødninger sammenlignet med placebo (4,9 % vs. 10,4 %), med en forskel 5,5 %-point til fostamatinibs fordel, hvilket overgår den mindste klinisk relevante forskel på 1 %-point. Konfidensintervallet var dog meget bredt, og resultatet er ikke statistisk signifikant. Fagudvalget bemærker, at det helt generelt er svært at vise forskelle i forekomsten af blødningssymptomer ved ITP, da alvorlige blødninger forekommer sjældent, og kun en lille del af patienterne i studierne responderer på behandlingen. Trombocytallet kan bruges som surrogat for blødninger, og fagudvalget bemærker, at behandlingen med fostamatinib medfører, at flere oplever en stigning i blodpladetallet til et stabilt og acceptabelt niveau. Fagudvalget mener derfor, at det er plausibelt, at blødningerne reduceres for patienter behandlet med fostamatinib sammenlignet med placebo.

Sammenlignet med placebo kan det på nuværende datagrundlag ikke vises, at fostamatinib forbedrer patienternes livskvalitet.

Der er flere bivirkninger forbundet med behandlingen med fostamatinib sammenlignet med placebo, og fagudvalget vurderer, at diarré og kvalme selv i milde grader er intolerable for de fleste patienter. Fagudvalget vurderer, at patienter uden stort behandlingsbehov, og som oplever bivirkninger, vil fravælge behandlingen som følge af bivirkningsprofilen, og det derfor kun er patienter med stort behandlingsbehov, som vil acceptere at prøve behandlingen.

Fagudvalget vurderer, at resultaterne er positive, da det hos en mindre gruppe af patienterne, nemlig dem, der ikke har responderet på anden behandling, kan være værdifuldt, at der kommer en ny behandlingsmulighed.



## 5.3 Klinisk spørgsmål 2

### 5.3.1 Litteratur

Nedenfor beskriver og vurderer Medicinrådet den litteratur, som ansøger har anvendt i sin endelige ansøgning.

I Medicinrådets protokol vedr. fostamatinib blev der stillet to kliniske spørgsmål, hvor forskellen mellem dem er valget af komparator: I klinisk spørgsmål 1 er placebo komparator, og i klinisk spørgsmål 2 er nuværende 3. linje standardbehandlinger komparator. Klinisk spørgsmål 2 repræsenterer således dansk klinisk praksis.

For klinisk spørgsmål 2 har ansøger udført en systematisk litteratursøgning ved hjælp af søgestrengen angivet i protokollen, da der ikke findes direkte sammenlignende studier mellem fostamatinib og komparatorerne angivet i det kliniske spørgsmål. Søgningen resulterede i, at ansøger har inkluderet 4 studier vedr. komparatorerne; ciclosporin A og mycophenolate mofetil. Ansøger inkluderede kun studier, som opfyldte PICO-kriterierne defineret i protokollen.

Fagudvalget har yderligere konsulteret EMAs produktresumé (SmPC) [13] og *assessment report* (EPAR) [11] for fostamatinib.

#### Thabet 2020, Colovic 2011, Provan 2006, Zver 2006:

Disse fire studier har ansøger inkluderet vedr. komparator til besvarelse af klinisk spørgsmål 2. Thabet 2020 er et prospektivt studie, mens de øvrige tre er observationelle (case series) studier. Oversigt over studierne ses af Tabel 3, og studiekarakteristika ses af Tabel 11.

**Tabel 11. Studiekarakteristik af Thabet 2020, Colovic 2011, Provan 2006 og Zver 2006**

Studie (antal)	Thabet 2020 (n=20)	Colovic 2011 (n=16)	Provan 2006 (n=18)	Zver 2006 (n=6*)	
				Patient 3:	Patient 5:
Land	Egypten	Serbien	UK og USA	Slovenien	Slovenien
Alder	Gennemsnit (SD): 33,56 (9,81) år	Median (spredning): 55 (20-80) år	Median (spredning): 50,5 (25-66) år	61 år	56 år
Køn	Kvinder: 25/40 (62,5 %)	Kvinder: 10/16 (62,5 %)	Ikke-rapporteret	Kvinde	Kvinde
Sygdoms-varighed	Ikke rapporteret	Median (spredning): 58 (24 – 280) måneder	Median (spredning): 8,5 (2-27) år	438 måneder	71 måneder



Studie (antal)	Thabet 2020 (n=20)	Colovic 2011 (n=16)	Provan 2006 (n=18)	Zver 2006 (n=6*)	Patient 3:	Patient 5:
<b>Antal tidligere behandlinger</b>	65 % havde fejlet to tidligere behandlinger, 35 % havde fejlet ≥ 2 behandlinger	Median (spredning): 4 (3-8)	Ikke-rapporteret	Ikke-rapporteret		Ikke-rapporteret
<b>Type tidligere behandling</b>	Ikke-rapporteret	Kortikosteroid: 16/16 (100 %) IVIg: 6/16 (37,5 %) IS: 16/16 (100 %) splenektomi: 9/16 (81,82 %)	Kortikosteroid: 16/18 (88 %) IVIg: 14/18 (77 %) IS: 14/18 (77 %) Splenektomi: 15/18 (83 %) Rituximab: 3/18 (17 %)	Kortikosteroid, IS, IVIg, splenektomi		Kortikosteroid, IVIg, splenektomi
<b>Baseline blodpladetal (x10<sup>9</sup>/L)</b>	Gennemsnit (SD): 14,85 (6,31)	Gennemsnit (SD): 7,19 (5,59)	Ikke-rapporteret	5		17

Forkortelser: IS = immunsupprimerende, IVIg = intravenøs immunglobulin. \*I Zver 2006 indgik 6 patienter, men der benyttes kun data for 2 af patienterne, da de var de eneste, som opfyldte PICO-kriterierne beskrevet i protokollen.

Der er så store forskelle på patientpopulationerne, og data for baselinekarakteristika er så sparsomt i komparatorstudierne, at fagudvalget ikke finder det muligt at lave en meningsfuld sammenligning af data fra de fire studier med data fra FIT-studierne. Fagudvalget baserer den samlede konklusion på data fra FIT1 og -2-studierne.

## 5.4 Fagudvalgets samlede konklusion

Den samlede værdi af fostamatinib til behandling af patienter med svær behandlingsrefraktær ITP kan ikke kategoriseres. Fagudvalget bemærker dog, at en lille gruppe patienter ser ud til at respondere på behandlingen. For denne gruppe patienter ser fostamatinib ud til at have et hurtigt indsættende respons, og på baggrund af klinisk erfaring forventer fagudvalget, at responset fortsætter.

Fagudvalget vurderer, at det er lille gruppe patienter, der ville være målgruppe for behandlingen med fostamatinib. Det drejer sig om patienter, der har været behandlet med steroid, rituximab og TPO-RA, og som ingen dokumenterbar effekt har haft. Der er tale om kroniske ITP-patienter med vedvarende behandlingsbehov pga. aktiv blødning eller uacceptabel blødningsrisiko og et meget lavt trombocytaltal eller patienter, der skal





have blodfortyndende medicin pga. atrieflimren, og som derfor skal have et højere trombocytaltal end det normalt acceptable.

Fagudvalget bemærker, at patienterne skal have respons i form af en klinisk relevant stigning af trombocytaltal indenfor de første 8 uger af behandlingen. Hvis det ikke opnås, bør behandlingen seponeres.

Fagudvalget bemærker, at man i en femårsopfølgning af FIT1-, FIT2- og FIT3-studierne med 229 patientår kun registrerede et enkelt tromboembolisk event [17]. Selvom der ikke er en kontrolgruppe, styrker det antagelsen af, at fostamatinib har en klinisk relevant antitrombotisk effekt, jævnfør den velkendte overhyppighed af tromboser ved ITP [5].

Fostamatinibs anvendelsesområde er 3. linjebehandling, hvor de nuværende medicinske behandlingsmuligheder har sparsom dokumentation, der mest hviler på langvarig klinisk erfaring. Sammenlignet hermed er dokumentationen for fostamatinib mere solid, men direkte sammenligninger af disse lægemidler kan ikke forventes at blive udført. Fagudvalgets vurdering er, at fostamatinib, på linje med de nuværende behandlinger i 3. linje, kan være effektivt for en lille gruppe patienter.

## 6. Andre overvejelser

### 6.1 Behandlingsvarighed

Fagudvalget ønskede, jf. Medicinrådets protokol, at ansøger redegør for, hvor længe patienter kan forventes at være i behandling med fostamatinib og komparator i klinisk spørgsmål 2.

Ansøger giver ikke noget konkret svar på, hvor længe velbehandlede patienter kan forventes at være i behandling med fostamatinib, men skriver i deres ansøgning, at behandlingsvarigheden af kronisk ITP er forskellig fra patient til patient og mellem behandlende læge. Fagudvalget bemærker, at der er patienter, der har langvarig respons på deres behandling, og at de i nogle tilfælde kan behandles i mere end ti år, men at det er en meget lille gruppe.

### 6.2 Risiko for pneumokokinfektion

Fagudvalget ønskede, jf. Medicinrådets protokol, at ansøger beskriver risikoen for pneumokokinfektioner, ift. om SYK-hæmningen påvirker miltens funktion som forsvar mod disse infektioner.

Ansøger konkluderer i deres ansøgning, at risikoen for pneumokokinfektion ved behandling med fostamatinib er lav, det gør de på baggrund af bivirkningsdata.



Infektioner blev rapporteret i 30 % af patienterne behandlet med fostamatinib vs. 20 % af patienterne behandlet med placebo. Infektionerne inkluderer infektioner i luftvejene i 60 % af tilfældene for fostamatinib og 40 % af tilfældene for placebo.

Pneumokokinfektioner blev rapporteret som ikke-almindelige ( $\geq 1/1000$  to  $< 1/100$ ), mens infektioner i øvre luftveje, luftvejsinfektioner, bronkitis, infektion i nedre luftveje og virusinfektion i de øvre luftveje blev rapporteret som almindelige ( $\geq 1/100$  to  $< 1/10$ ).

Fagudvalget finder ikke risikoen bekymrende, men gør opmærksom på, at behandlingsperioden i FIT-studierne er kort.

### 6.3 Betydning af splenektomi

Fagudvalget ønskede, jf. Medicinrådets protokol, at ansøger beskriver effekten af fostamatinib hos splenektomiserede patienter.

I FIT1 og FIT2 blev patienter med tidligere splenektomi undersøgt i en subgruppe. 34 % (34/101) af patienterne i fostamatinibgruppen havde fået fjernet milten (median 13 år før randomisering) mod 39 % (19/49) i placebogruppen. Subgruppeanalysen viste ingen tegn på respons baseret på tidligere splenektomi.

### 6.4 Supplerende behandling

Fagudvalget ønskede, jf. Medicinrådets protokol, at ansøger bidrager med data, som belyser, hvorvidt behandling med fostamatinib medfører reduceret behov for supplerende behandling med glukokortikoider og immunglobuliner, sammenlignet med komparator i klinisk spørgsmål 2.

Der findes ingen opgørelser over, hvor mange der kunne ophøre deres supplerende ITP-behandling i FIT-studierne.

Ansøger angiver, at færre patienter i fostamatinib-behandling modtog *rescue*-behandling i FIT1 og FIT2 sammenlignet med placebo (30 % vs. 45 %).

## 7. Relation til behandlingsvejledning

Der findes ikke en relevant behandlingsvejledning.



## 8. 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*. 2019;14:80–7.
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*. 2011;117(13):3514–20.
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*. 2018;11(12):975–85.
5. Frederiksen H, Maegbaek ML, Nørgaard M. Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: A Danish population-based cohort study. *Br J Haematol*. 2014;166(2):260–7.
6. Dansk Studiegruppe for Benign Hæmatologi. ITP Vejledning for diagnostik og behandling.
7. 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.
8. 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.
9. Godeau B, Carpenedo M. Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Ther Adv Hematol*. 2019;10:1–9.
10. Lakhwani S, Perera M, Fernández-Fiertes F, Ríos depas 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. *European Journal of Haematology*. 2017;99(4):372–7.
11. European Medicines Agency (EMA). Tavlesse assessment report (EPAR). Bd. 31. 2020.
12. CHMP. Tavlesse, INN-fostamatinib, Produktresumé.



13. European Medicines Agency (EMA). Bilag I Produktresumé - Tavlesse.
14. Duliege A-M et al. Two-Year Safety and Efficacy Outcomes with Fostamatinib in Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): Open-Label Extension to Phase 3 Trial Program [internet]. *Blood*. 2018 [citeret 9. december 2021]. s. 736. Tilgængelig fra:  
<https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0006497119367850?token=2F379D02AE56981CF51A8EA8A937FDBE0178E58A2790AE1CDB0EA8E9CB7F7E731507551225ADDE4BAF7FCF46E1F8083B&originRegion=eu-west-1&originCreation=20211209121337>
15. 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.
16. Weinblatt ME, Genovese MC, Ho M, Hollis S, Rosiak-Jedrychowicz K, Kavanaugh A, et al. Effects of fostamatinib, an oral spleen tyrosine kinase inhibitor, in rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate: Results from a phase iii, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis and Rheumatology*. 2014;66(12):3255–64.
17. Cooper N, Altomare I, Thomas MR, Nicolson PLR, Watson SP, Markovtsov V, et al. Assessment of thrombotic risk during long-term treatment of immune thrombocytopenia with fostamatinib. *Ther Adv Hematol*. 2021;12.
18. Thabet AF, Moeen SM. More about the combination of rituximab, cyclosporine and dexamethasone in the treatment of chronic ITP. A useful option on an environment with limited resources. *Platelets*. 2020;31(6):784–7.
19. Čolović M, Suvajdzic N, Čolović N, Tomin D, Vidović A, Palibrk V. Mycophenolate mophetil therapy for chronic immune thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults. *Platelets*. 2011;22(2):153–6.
20. Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB. Efficacy of mycophenolate mofetil as single-agent therapy for refractory immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol*. 2006;81(1):19–25.
21. Zver S, Zupan IP, Cernelc P. Cyclosporin A as an Immunosuppressive Treatment Modality for Patients with Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura after Splenectomy Failure. *International Journal of Hematology* 2006 83:3. 2006;83(3):238–42.
22. 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.



23. Boccia R, Cooper N, Ghanima W, Boxer MA, Hill QA, Sholzberg M, et al. Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2020;190(6):933–8.



## 9. Sammensætning af fagudvalg og kontaktinformation

### Medicinerådets fagudvalg vedrørende benign hæmatologi

Sammensætning af fagudvalg	
Formand	Indstillet af
Jesper Stentoft <i>Professor, overlæge</i>	Lægevidenskabelige Selskaber og udpeget af Region Midtjylland
Medlemmer	Udpeget af
Kaper Røijkær Jensen <i>Afdelingslæge</i>	Region Nordjylland
Henrik Frederiksen <i>Professor, overlæge</i>	Region Syddanmark
Eva Birgitte Leinøe <i>Overlæge</i>	Region Hovedstaden
Mikkel Helleberg Dorff <i>Overlæge</i>	Region Sjælland
Kasper René Nielsen <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi
Ane Hornbæk Mortensen <i>Farmaceut</i>	Dansk Selskab for Sygehusapoteksledelse
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Selskab for Trombose og Hæmostase
<i>Deltager ikke</i>	Dansk Sygepleje Selskab
Ann Kjersgaard Meldal <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske Patienter
Anders Vidstrup <i>Patient/patientrepræsentant</i>	Danske patienter
Tidligere medlemmer, som har bidraget til arbejdet	Udpeget af
Klaus Rieneck <i>Afdelingslæge</i>	Dansk Selskab for Klinisk Immunologi

**Medicinrådets sekretariat**

Medicinrådet

Dampfærgevej 21-23, 3, sal,

2100 København Ø

+45 70 10 36 00

[medicinraadet@medicinraadet.dk](mailto:medicinraadet@medicinraadet.dk)

## 10. Versionslog

### Versionslog

Version	Dato	Ændring
1.0	23. november 2022	Godkendt af Medicinrådet



# 11. Bilag

## Bilag 1: Oversigt over studier

	FIT1	FIT2	FIT3	Thabet 2020	Colovic 2011	Provan 2006	Zver 2006
<b>Publikation</b>	Bussel, J., et al., 2018 [15]: "Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials."			Thabet AF, Moeen SM., 2020 [18]: "More about the combination of rituximab, cyclosporine and dexamethasone in the treatment of chronic ITP. A useful option on an environment with limited resources."	Colovic M, Suvajdzic N, Colovic N, Tomin D, Vidovic A, Palibrk V., 2011 [19]: "Mycophenolate mophetil thrombocytopenic purpura resistant to steroids, immunosuppressants, and/or splenectomy in adults."	Provan D, Moss AJ, Newland AC, Bussel JB., 2006 [20]: "Efficacy of Mycophenolate Mofetil as Single-Agent Therapy for Refractory Immune Thrombocytopenic Purpura."	Zver S, Zupan IP, Cernelc P., 2006 [21]: "Cyclosporin A as an Immunosuppressive Treatment Modality for Patients with Refractory Autoimmune Thrombocytopenic Purpura after Splenectomy Failure."





	FIT1	FIT2	FIT3	Thabet 2020	Colovic 2011	Provan 2006	Zver 2006
	<p>Bussel, et al., 2019 [22]:</p> <p>"Long-term fostamatinib treatment of adults with immune thrombocytopenia during the phase 3 clinical trial program."</p> <p>Boccia et al., 2020 [23]:</p> <p>"Fostamatinib is an effective second-line therapy in patients with immune thrombocytopenia."</p> <p>Duliege, A-M., et al., 2018 [14]:</p> <p>"Two-Year Safety and Efficacy Outcomes with Fostamatinib in Adult Patients with Immune Thrombocytopenia (ITP): Open-Label Extension to Phase 3 Trial Program."</p>						
<b>NCT-nummer</b>	NCT02076399	NCT02076412	-	-	-	-	-
<b>Studietype</b>	Fase III-studie, randomiseret, dobbeltblindet og placebokontrollet	Ublindet, ekstermsionsfase-studie	Ublindet, ekstermsionsfase-studie	Prospektivt studie	Case series	Case series	Case series
<b>Population</b>	Voksne patienter med primær ITP, som tidligere har været behandlet for deres sygdom, og som har haft ITP i mindst 3 måneder.	Patienter fra FIT1 og -2, som havde færdiggjort 24 uger af deres behandling, eller som ikke responderede på behandling efter 12 uger, kunne blive inkluderet i FIT3.	Patienter fra FIT1 og -2, som havde færdiggjort 24 uger af deres behandling, eller som ikke responderede på behandling efter 12 uger, kunne blive inkluderet i FIT3.	Kroniske primære ITP-patienter uden tilstrækkeligt respons på mindst to tidligere behandlinger.	Kroniske ITP-patienter, som var resistente over for steroider, immunsupprimerende behandling og/eller splenektomi.	Refraktære ITP-patienter.	Kroniske, refraktære ITP.



	FIT1	FIT2	FIT3	Thabet 2020	Colovic 2011	Provan 2006	Zver 2006
<b>Intervention</b>	Fostamatinib (n=51)	Fostamatinib (n=50)	Fostamatinib (n=123), heraf havde 44 modtaget placebo i FIT1 og FIT2)^	Kombination af dexamethason (40 mg), CsA (2-3 mg/kg dagligt) og rituximab (100 mg) (n=40)	MMF (1,5-2 g/dag) (n=16)	MMF (opstartsdosis: 250 mg * 2/dag, efter 1. uge: 500 mg *2/dag. Vedligeholdelsesdosis: 1 g * 2/dag i 3 uger) (n=18)	CsA (1,5 mg/kg per dosis hver 12. time (n=6)
<b>Komparator</b>	Placebo (n=25)	Placebo (n=24)	-	-	-	-	-
<b>Opfølgningstid</b>	24 uger	24 uger	-	Februar 2016-januar 2019 (36 måneder)	-	-	1994-2004
<b>Dato for studie</b>	2014-2015	2015-2016	-	Februar 2016-januar 2019	-	-	1994-2006
<b>Primære effektmål</b>	Stabilt blodpladerespons* ved uge 24	Stabilt blodpladerespons* ved uge 24	-				
<b>Anvendt i klinisk spørgsmål</b>	1+2	1+2	1+2	2	2	2	2

Forkortelser: CsA = ciclosporin A, MMF = mycophenolate mofetil. \*Stabilt blodpladerespons blev defineret som et blodpladetæl  $\geq 50 \times 10^9$  ved mindst fire ud af 6 besøg hver 2. uge mellem uge 14-24. ^data-cut marts 2018. [14]



## Bilag 2: Cochrane – risiko for bias

Vurdering af risiko for bias ved [Cochrane risk of bias tool 2,0](#).

**Tabel 12. Vurdering af risiko for bias FIT1 (NCT02076399) og FIT2 (NCT02076412)**

Bias	Risiko for bias	Uddybning
Risiko for bias i randomiseringsprocessen	Lav	Dobbeltblindedede randomiserede studier. <i>Subjects were randomized (2:1, active:placebo) to receive fostamatinib or matching placebo for 24 weeks using permuted block randomization.</i>
Effekt af tildeling til intervention	Forbehold	Studierne var designet som dobbeltblindedede studier. Men anvendelsen af rescue-medicin og den høje diskontinuering kan have afsløret behandlingen.
Manglende data for effektmål	Lav	Det primære effektmål var analyseret ved imputationsmetoden <i>last observation carried forward</i> .
Risiko for bias ved indsamlingen af data	Lav	Patientrapporteret effektmål såsom livskvalitet kan være påvirket, da patienterne kan have gættet deres behandling undervejs.
Risiko for bias ved udvælgelse af resultater, der rapporteres	Lav	Clinicaltrials.gov viser, at nuværende og originale primære effektmål er ens. Det er ikke oplyst, hvad de originale sekundære effektmål har været.
<b>Overordnet risiko for bias</b>	Lav	Der kan være risiko for, at blindingen af visse patienter er ophørt som følge af det store frafald i studierne pga. dårlig respons og anvendelsen af <i>rescue</i> -medicin. Det primære effektmål (blodpladerespons) er dog objektivt, derfor vurderes den overordnede risiko for bias at være lav.



## Bilag 3: GRADE

### Klinisk spørgsmål 1 – Fostamatinib sammenlignet med placebo til behandling af patienter med primær kronisk behandlingsrefraktær ITP

Tabel 13. GRADE-evidensprofil for klinisk spørgsmål 1

Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Intervention	Komparator	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Livskvalitet, Forskel i gennemsnitlig ændring fra baseline målt ved SF-36 (8 point)												
0	-	-	-	-	-	-					⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Livskvalitet, Andel, der oplever en stigning på ≥ 8 point i SF-36 (5 %-point)												
0	-	-	-	-	-	-					⊕○○○ MEGET LAV	KRITISK
Alvorlige blødninger, Andel, der oplever alvorlige blødninger (1 %-point)												
2	RCT	Lav	Ikke-alvorligt <sup>a</sup>	Ikke-alvorligt	Alvorligt <sup>b</sup>	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	KRITISK
Mindre blødninger, Andel, der oplever mindre blødninger (10 %-point)												
2	RCT	Lav	Ikke-alvorligt <sup>c</sup>	Ikke-alvorligt	Alvorligt <sup>b</sup>	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT



Sikkerhedsvurdering							Antal patienter		Effekt			
Antal studier	Studie-design	Risiko for bias	Inkonsistens	Indirekthed	Unøjagtighed	Andre overvejelser	Intervention	Komparator	Relativ (95 % CI)	Absolut (95 % CI)	Sikkerhed	Vigtighed
Blodpladerespons, andel med blodpladetal $\geq 30 \times 10^9/L$ (10 %-point)												
2	RCT	Lav	Ikke-alvorligt <sup>c</sup>	Ikke-alvorlig	Alvorligt <sup>b</sup>	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT
Bivirkninger, andel, der ophører behandling pga. uønskede hændelser (10 %-point)												
2	RCT	Lav	Ikke-alvorligt <sup>c</sup>	Ikke-alvorlig	Alvorligt <sup>b</sup>	Ingen					⊕⊕⊕○ MODERAT	VIGTIGT

**Kvalitet af den samlede evidens** MEGET LAV

<sup>a</sup> Der er inkonsistens i effektforskel mellem FIT1 og FIT2, men der er små forskelle i baseline, som kan forklare effektforskellen. Derfor nedgraderes der ikke.

<sup>b</sup> Der er nedgraderet to niveauer, da konfidensintervallet er meget bredt og indeholder både positive og negative konklusioner.

<sup>a</sup> Det er ikke muligt at vurdere, om der er inkonsistens i effektforskel mellem FIT1 og FIT2. På baggrund af vurderingen i alvorlige blødninger nedgraderes der ikke.



## Bilag 4: Bivirkningsprofil

**Tabel 14. De mest almindelige rapporterede uønskede hændelser ( $\geq 5\%$ ) hos patienter behandlet med fostamatinib i FIT1, FIT2 og FIT3 [22]**

	Andel af patienter (n=146)			
	Milde	Moderate	Svære	Total
Diarré	18	16	1	35
Hypertension	10	10	1	21
Kvalme	17	2	0	19
Epitaxis	11	6	0	17
Peteknier	10	4	1	15
Hovedpine	9	4	0	13
Svimmelhed	9	1	1	11
Øvre luftvejsinfektion	7	3	0	10
ALT-stigning	6	4	0	10
Opkast	8	0	0	8
Mavesmerter	3	2	0	6
Nasopharyngitis	6	0	0	6
Hoste	4	1	0	6
Træthed	8	2	0	9
Dyspnø	3	1	1	5
Brystsmerter (non-kardiel)	3	2	1	6
AST-stigning	4	3	0	7
Neutropeni	2	3	1	6
Trombocytopeni	0	1	5	6
kontusion	6	1	1	8

Forkortelser: ALT = alanin aminotransferase, AST = aspartat aminotransferase.



**Tabel 15. Uønskede hændelser rapporteret i  $\geq 5$  % af patienterne behandlet i FIT1 og FIT2, placebokontrolleret periode, (kilde EPAR s, 131 Tabel 19)**

Most common AEs, preferred term	Randomized Studies (FIT1 og FIT2)	
	Fostamatinib (n=102), n (%)	Placebo (n=48), n (%)
Diarré	30 (29,4)	7 (14,6)
Hypertension	20 (19,6)	4 (8,3)
Kvalme	19 (18,6)	4 (8,3)
Epitaxis	16 (15,7)	5 (10,4)
ALT-stigning	11 (10,8)	0
AST-stigning	9 (8,8)	0
Udslet	9 (8,8)	1 (2,1)
Brystmerter (non-kardiel)	6 (5,9)	1 (2,1)
Fatigue	6 (5,9)	1 (2,1)
Petikkier	4 (3,9)	3 (6,3)
Hovedpine	11 (10,8)	9 (18,8)
Øvre luftvejsinfektioner	6 (5,9)	2 (4,2)
Svimmelhed	11 (10,8)	4 (8,3)
kontusion	6 (5,9)	0
Opkast	3 (2,9)	3 (6,3)

Forkoretelser: ALT = alanin aminotransferase, AST = aspartat aminotransferase.