



Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V

Avatrombopag (D-648)

Vom 16. September 2021

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	12
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	12
2.4	Therapiekosten.....	13
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	16
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	29
1.	Bewertungsgrundlagen	29
2.	Bewertungsentscheidung.....	29
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	29
2.2	Nutzenbewertung	29
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	30
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	31

2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	35
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	36
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	36
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	37
5.1	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)	37
5.2	Stellungnahme der Shionogi GmbH.....	55
5.3	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS).....	64
5.4	Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.	70
D.	Anlagen.....	76
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung.....	76
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	87

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen/Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avatrombopag ist der 1. April 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 22. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avatrombopag nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

- Beobachtendes Abwarten

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Avatrombopag folgende Arzneimittel zugelassen: Gabe von Thrombozytenkonzentraten, Lusutrombopag. Lusutrombopag ist in Deutschland nicht in Verkehr.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht.
- zu 3. Im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen keine Beschlüsse des G-BA über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V oder von nicht-medikamentösen Behandlungen vor.
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

Diesbezüglich ist festzustellen, dass belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist.

Bei Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund einer chronischen Lebererkrankung eine Thrombozytopenie vorliegt, wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos bei geplanten invasiven medizinischen Eingriffen in der Regel eine konservative Indikationsstellung zur Durchführung des Eingriffs vorgenommen. Präoperativ erfolgt dann die klinische Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des allgemeinen klinischen Zustands der Person und der Thrombozytopenie.

Die einzige neben Avatrombopag in Deutschland zugelassene und verfügbare Therapieoption im Anwendungsgebiet ist eine Thrombozytentransfusion („zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Blutungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein.“)

Im vorliegenden Anwendungsgebiet kann die Entscheidung für eine Thrombozytentransfusion sowohl zur Prophylaxe als auch zur Akutbehandlung bei geplanten invasiven Eingriffen nach ärztlicher Maßgabe getroffen werden.

Die Evidenz für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist insgesamt sehr limitiert und die ableitbaren Empfehlungen sind nicht eindeutig: So wird für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Leitlinie „European Association for the Study of the Liver“ (2018)² keine explizite Behandlungsempfehlung zur Thrombozytopenie allgemein oder spezifisch vor operativen Eingriffen gegeben. Basierend auf indirekter Evidenz, spricht die Leitlinie des „National Institute for Health and Care Excellence (NICE)“ (2015)³ eine Empfehlung für den Einsatz einer Thrombozytentransfusion bei Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie bei Vorliegen einer klinisch signifikanten Blutung aus. Laut NICE Leitlinie und der Leitlinie der „American Association of Blood Banks“ (2015)⁴ könne ein prophylaktischer Einsatz einer Thrombozytentransfusion für Personen mit einer Thrombozytopenie, die sich einer geplanten invasiven Prozedur unterziehen, in Erwägung gezogen werden. Dagegen wird in der amerikanischen Leitlinie der „American Association for the Study of Liver Diseases“ (2020)⁵ aufgrund fehlender

² European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406-460.

³ National Clinical Guideline Centre. Blood transfusion [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2015. [Zugriff: 11.02.2020]. (NICE Guideline; Band 24).

⁴ Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162(3):205-213.

⁵ Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1): 366-413.

Evidenz für den regelhaften Einsatz prophylaktischer Thrombozytentransfusionen eine patientenindividuelle Beurteilung bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie empfohlen.

Aus der wissenschaftlichen Literatur lässt sich kein eindeutiger Schwellenwert der Thrombozytenzahlen im Blut zum Einsatz einer Thrombozytentransfusion in Abhängigkeit eines konkreten invasiven Eingriffes feststellen. Die in Leitlinien genannten Thrombozytenwerte für den Einsatz von Thrombozytentransfusionen bewegen sich je nach Umfang des invasiven Eingriffes in einem Bereich zwischen $< 100\ 000/\mu\text{l}$ und $< 20\ 000/\mu\text{l}$. Darüber hinaus lassen sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine standardisierten Kriterien ableiten, nach denen die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten beurteilt wird. So spielen unter anderem die Art und Methode des invasiven Eingriffes, die Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) als auch weitere begleitende Co-Faktoren eine Rolle.

Insgesamt geht aus der vorliegenden Evidenz hervor, dass der Einsatz von Thrombozytentransfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend prophylaktisch mit einem gewissen zeitlichen Vorlauf zur Operation aber auch als Akutbehandlung einer bedeutsamen Blutung patientenindividuell angezeigt sein kann, jedoch keine regelhafte Therapieoption darstellt, welche für alle Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein können. Im Rahmen einer klinischen Studie können Thrombozytentransfusionen bei Bedarf in beiden Studienarmen angezeigt sein.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.2 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avatrombopag wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse der Daten der abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 vor.

Die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 weisen ein identisches Studiendesign auf. In den Studien wurde Avatrombopag gegenüber Placebo verglichen. Eingeschlossen wurden Erwachsene, welche eine chronische Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie und eine schwere Thrombozytopenie (definiert als Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/\text{l}$) aufwiesen. Zudem musste

für die Personen ein invasiver Eingriff geplant und nach ärztlicher Einschätzung eine Thrombozytentransfusion zur Reduktion des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos indiziert sein, sofern ein klinisch signifikanter Anstieg des Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert nicht vorlag. Die Studien wurden im Zeitraum von 2014 bis 2017 in 75 bzw. 74 Zentren in Amerika, Europa, Australien und Asien durchgeführt.

Die Patientinnen und Patienten in den Studien waren im Mittel 56 bzw. 58 Jahre alt und wiesen einen medianen Thrombozytenausgangswert von ca. $38 \times 10^9/l$ auf. Über 80 % der Personen hatten einen MELD-Score von ≤ 14 und ein Child-Turcotte-Pugh (CTP)-Stadium A oder B. Die häufigste Ursache der chronischen Lebererkrankung war eine chronische Hepatitis C. Personen mit einem Model-for-End-Stage-Liver-Disease (MELD)-Score von > 24 wurden in die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht eingeschlossen.

Insgesamt wurden 231 Personen in der Studie ADAPT-1 und 204 Personen in der Studie ADAPT-2 im Verhältnis 1:2 auf die beiden Studienarme randomisiert (ADAPT-1: N= 149 Avatrombopag und N= 82 Placebo; ADAPT-2: N= 128 Avatrombopag und N= 76 Placebo). Die Randomisierung wurde stratifiziert nach niedrigem ($< 40 \times 10^9/l$) oder höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$), dem Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und dem mit dem geplanten Eingriff assoziierten Blutungsrisiko (niedrig, mittel, hoch). Die Behandlung erfolgte gemäß den Angaben der Fachinformation zu Avatrombopag. In beiden Studienarmen bestand die Möglichkeit eine prophylaktische und/oder akute Thrombozytentransfusion nach Einschätzung der Prüferärztin bzw. des Prüferarztes durchzuführen. Diesbezüglich wurden die Thrombozytenwerte zu jeder Visite bestimmt und die Anzahl sowie der Zeitpunkt der Thrombozytentransfusionen dokumentiert. Weitere Begleitmedikationen bzw. Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren unter Einschränkungen erlaubt, wurden jedoch nur bei 2 Personen der Studie ADAPT-2 durchgeführt.

In den Studien waren insgesamt 14 Arten von invasiven Eingriffen erlaubt, welche unter anderem eine gastrointestinale Endoskopie mit oder ohne geplante Biopsie, Alkoholablation oder Chemoembolisation bei einem hepatozellulären Karzinom (HCC), biliäre Interventionen, zahnärztliche Eingriffe und andere umfassten. Die Einschätzung zu dem assoziierten Blutungsrisiko wurde entsprechend der Konsensus-Leitlinie von Malloy et al.⁶ und der Einschätzung klinischer Expertinnen und Experten getroffen. Für Prozeduren mit einem niedrigen Blutungsrisiko war ein maximaler Anteil von 60 % geplant. Die Durchführung der invasiven Eingriffe erfolgte fünf bis acht Tage nach Abschluss der 5-tägigen Behandlung mit

⁶ Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. J Vasc Interv Radiol 2009; 20(7 Suppl): S240-249.

Avatrombopag bzw. Placebo. Die Nachbeobachtungsphase umfasste zwei Visiten und endete maximal 35 Tage nach Randomisierung.

Aus der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens können keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. So unterscheidet sich zum einen die Kategorisierung der invasiven Eingriffe nach niedrigem, mittlerem und hohem Blutungsrisiko zwischen den verschiedenen Leitlinien bzw. Empfehlungen. Zum anderen spielen bei der Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten nicht nur die Art und Methode des invasiven Eingriffes, sondern wie oben ausgeführt auch zahlreiche weitere Faktoren wie die Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) als auch weitere begleitende Co-Faktoren eine Rolle. Aufgrund dieser Gesichtspunkte wird von einer separierten Betrachtung der Patientenpopulationen, bei denen ein Eingriff mit niedrigem oder mittlerem und hohem Blutungsrisiko durchgeführt wurde, abgesehen.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Todesfälle wurden in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 im Rahmen der Erhebung der unerwünschten Ereignisse erfasst.

In der Metaanalyse der Studien zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag für den Endpunkt Mortalität ist somit nicht belegt.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Der primäre Endpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.

Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag.

Aus den vorliegenden Patientencharakteristika und der Art der geplanten Eingriffe der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 geht allein nicht hervor, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert war. Insbesondere für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko werden in Leitlinien eher geringere Thrombozytengrenzwerte angesetzt oder es wird empfohlen auf eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu verzichten. Gemäß den Einschlusskriterien der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 musste für die Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Einschätzung eine Thrombozytentransfusion zur Reduktion des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos indiziert sein. Eine Dokumentation der ärztlichen Entscheidung bezüglich der

Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten ist in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 jedoch nicht erfolgt. Somit kann nicht bewertet werden, inwieweit prophylaktische Thrombozytentransfusionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 indiziert waren.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde diskutiert, dass Thrombozytentransfusionen mit relevanten Folgekomplikationen (z.B. Alloimmunisierung, bakterielle und virale Infektionen, transfusionsassoziiertes Lungenödem (TRALI)) einhergehen können. Das Risiko für transfusionsassoziierte Folgekomplikationen steigt vor allem bei einer regelmäßigen Durchführung von Thrombozytentransfusionen. Allerdings bezieht sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf die Behandlung einer Thrombozytopenie vor einem geplanten invasiven Eingriff. Vor diesem Hintergrund wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von transfusionsassoziierten Folgekomplikationen als gering eingeschätzt. Zudem wurde diskutiert, dass eine Alloimmunisierung aufgrund der möglichen Begünstigung einer Abstoßungsreaktion insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant wäre, bei denen nachfolgend eine Lebertransplantation durchgeführt werden soll. Belastbare Daten über die Höhe des Risikos für das Auftreten einer Alloimmunisierung bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.

In den vorliegenden Studien zeigte sich im Hinblick auf eine potentielle Vermeidung von akuten Folgekomplikationen der Thrombozytentransfusion kein statistisch signifikanter Unterschied in patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und/oder Nebenwirkungen. Angesichts der begrenzten Nachbeobachtungsdauer der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sind keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiertes Folgekomplikationen möglich.

Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen.

Ein Zusatznutzen von Avatrombopag für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in den Studienarmen bei der ADAPT-1 Studie bei $> 50\%$ und in der ADAPT-2 Studie bei $> 40\%$ der Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt.

Bei den Endpunkten schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) und Abbruch wegen UE liegen jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE trat in der Studie ADAPT-2 kein Ereignis auf.

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen der Studie ADAPT-2. In der Studie ADAPT-1 trat kein Ereignis für diesen Endpunkt auf.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Metaanalyse der doppelblinden, randomisierten Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ und „Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 “ vor.

Für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt.

Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt von Avatrombopag. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Doptelet®“ mit dem Wirkstoff Avatrombopag. Der Wirkstoff Avatrombopag wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist und von primärer chronischer Immnthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt, wobei im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein können. Im Rahmen einer klinischen Studie können Thrombozytentransfusionen bei Bedarf in beiden Studienarmen angezeigt sein.

Der pharmazeutische Unternehmer legt eine metaanalytische Auswertung der Daten der Phase III-Studie ADAPT-1 und ADAPT-2 vor, in denen Avatrombopag gegen Placebo verglichen wird. Eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand in den Studien nicht statt.

Beim Endpunkt Mortalität und für den Morbiditätsendpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Avatrombopag somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die breite Spanne der Zielpopulation beruht ausschließlich auf einer ausgewiesenen Spanne zu den Anteilswerten einer schweren Thrombozytopenie, deren oberer Bereich tendenziell als Überschätzung eingestuft wird. Es bestehen Unsicherheiten inwieweit die herangezogene Diagnosegruppe und der entsprechende ICD-Code eine hinreichende Herleitung der Anzahl der Erwachsenen mit einer schweren Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung ermöglichen. Zudem ist die Anzahl von Erwachsenen mit Leberzirrhose im Jahr 2021 mit Unsicherheiten behaftet, da diese anhand einer Extrapolation mithilfe einer linearen Regression mit einem geringen Wert zum Bestimmtheitsmaß ermittelt wurde. Die Anteilswerte der herangezogenen Studien für eine schwere Thrombozytopenie sind aufgrund der Betrachtung von selektierten Populationen oder von Daten aus einzelnen Krankenhäusern größtenteils mit Unsicherheiten versehen. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Doptelet (Wirkstoff: Avatrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Avatrombopag sollte durch Ärztinnen und Ärzte, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Behandlungsdauer:

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Avatrombopag bezieht sich auf die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Die Anzahl der Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr kann somit in Abhängigkeit der Anzahl der geplanten invasiven Eingriffe in einem Jahr patientenindividuell unterschiedlich sein. Für die vorliegende Berechnung werden ein bis drei invasive Eingriff pro Jahr zugrunde gelegt.

Die Durchführung von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen zur Reduktion des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten sowie der Einsatz von Thrombozytentransfusionen zur Behandlung akuter Blutungen während oder nach einem invasiven Eingriff stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Maßnahme dar, welche patientenindividuell im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie indiziert sein kann. Da sich sowohl die Art des invasiven Eingriffes und des damit assoziierten Blutungsrisikos als auch die Menge der durchgeführten invasiven Eingriffe pro Jahr je nach Patientin bzw. Patient unterscheiden kann, sind die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich.

Auch in Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag ⁷	1x täglich	1 - 3	5	5 - 15
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell unterschiedlich ⁸			

Verbrauch:

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avatrombopag ⁷	40 mg – 60 mg	40 mg – 60 mg	2 x 20 mg – 3 x 20 mg	5 - 15	10 x 20 mg – 45 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ⁸				

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

⁷ In Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

⁸ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avatrombopag 20 mg ⁷	10 FTA	1 260,32 €	1,77 €	69,17 €	1 189,38 €
Avatrombopag 20 mg ⁷	15 FTA	1 874,05 €	1,77 €	103,75 €	1 768,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ⁸				
Abkürzungen: FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Tabax: 1. September 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 24. März 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 22. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avatrombopag beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avatrombopag beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Mit Schreiben vom 10. August 2021 wurde das IQWiG mit einer ergänzenden Bewertung beauftragt. Das vom IQWiG erstellte Addendum wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	24. März 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021 10. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung, Beauftragung des IQWiG mit ergänzender Bewertung von Unterlagen
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. Beschluss

**des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

Avatrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avatrombopag wie folgt ergänzt:

Avatrombopag

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 14.10.2021 B4

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2021):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie
Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten⁹:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie ADAPT-1: Avatrombopag versus Placebo
- Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie ADAPT-2: Avatrombopag versus Placebo

Mortalität

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					

⁹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-31) und dem Addendum (A21-103), sofern nicht anders indiziert.

ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31] 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	1 (1,3)	0,20 [0,01; 4,86] 0,235 ^b
Metaanalyse					0,85 [0,14; 5,18] 0,861 ^c

Morbidität

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Patientinnen und Patienten ohne Transfusion^d					
ADAPT-1	149	111 (74,5)	82	24 (29,3)	2,55 [1,79; 3,61] < 0,001 ^b
ADAPT-2	128	101 (78,9)	76	26 (34,2)	2,31 [1,67; 3,19] < 0,001 ^b
Metaanalyse					2,42 [1,91; 3,07] <0,001 ^c
Blutungen WHO-Grad ≥ 2^e					
ADAPT-1	149	9 (6,0)	82	4 (4,9)	1,24 [0,39; 3,90] 0,797 ^b
ADAPT-2	128	2 (1,6)	76	2 (2,6)	0,59 [0,09; 4,13] 0,616 ^b
Metaanalyse					1,03 [0,39; 2,72] 0,957 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt)^f					
ADAPT-1	147	81 (55,1)	80	47 (58,8)	-
ADAPT-2	127	59 (46,5)	76	34 (44,7)	-

Nebenwirkungen

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^f					
ADAPT-1	147	16 (10,9)	80	9 (11,3)	0,97 [0,45; 2,09] 0,966 ^b
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24] 0,421 ^b
Metaanalyse					0,85 [0,41; 1,75] 0,657 ^c
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31] 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	0 (0)	-
Metaanalyse					..g
Thromboembolische Ereignisse (SMQ^h, UEs)					
ADAPT-1	147	0 (0)	80	0 (0)	-
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24]; 0,421 ^b
Metaanalyse					..g
<p>a Berechnung des IQWiG aus separaten Angaben pro Kohorte mit niedrigem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert.</p> <p>b IQWiG-Berechnung des RR, 95%-KI und p-Werts</p> <p>c IQWiG-Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt</p> <p>d Primärer Endpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Anteil der Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>e Grad 2: milde Blutung (klinisch signifikant), Grad 3: große Blutung mit Transfusionsbedarf (schwer). Es traten insgesamt nur 2 schwere Blutungsereignisse (Grad 3), jeweils im Avatrombopag-Arm der Studie ADAPT-1, auf.</p> <p>f Unter Ausschluss von blutungsspezifischen PTs</p> <p>g Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in einer von zwei Studien kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>h SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“</p> <p>Verwendete Abkürzungen: KI = Konfidenzintervall; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT = Preferred Term; RR = relatives Risiko; SMQ = Standardised MedDRA Query; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; WHO = Weltgesundheitsorganisation</p>					

2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

ca. 1 790 – 24 130 Patientinnen und Patienten

3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Doptelet (Wirkstoff: Avatrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Avatrombopag sollte durch Ärzte und Ärztinnen, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

4 Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avatrombopag	1 189,38 € - 5 305,59 € ¹⁰
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ¹¹

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft.

¹⁰ In Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

¹¹ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
und für Verbraucherschutz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Donnerstag, 14. Oktober 2021
BAnz AT 14.10.2021 B4

Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses
über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen
nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)
Avatrombopag
(Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)**

Vom 16. September 2021

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008/22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B 1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Avatrombopag wie folgt ergänzt:

Avatrombopag

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2021):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immuthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. September 2021):

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten¹:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied.
Morbidität	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-31) und dem Addendum (A21-103), sofern nicht anders indiziert.



Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	∅	Es liegen keine Daten vor.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

Erläuterungen:

↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit
 ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit
 ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied
 ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
 n. b.: nicht bewertbar

– Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie ADAPT-1: Avatrombopag versus Placebo

– Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie ADAPT-2: Avatrombopag versus Placebo

Mortalität

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Gesamtüberleben					
ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31] 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	1 (1,3)	0,20 [0,01; 4,86] 0,235 ^b
Metaanalyse					0,85 [0,14; 5,18] 0,861 ^c

Morbidität

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
PatientInnen und PatientInnen ohne Transfusion^d					
ADAPT-1	149	111 (74,5)	82	24 (29,3)	2,55 [1,79; 3,61] < 0,001 ^b
ADAPT-2	128	101 (78,9)	76	26 (34,2)	2,31 [1,67; 3,19] < 0,001 ^b
Metaanalyse					2,42 [1,91; 3,07] <0,001 ^c

Blutungen WHO-Grad ≥ 2^e

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	N	PatientInnen und PatientInnen mit Ereignis n (%) ^a	
ADAPT-1	149	9 (6,0)	82	4 (4,9)	1,24 [0,39; 3,90] 0,797 ^b
ADAPT-2	128	2 (1,6)	76	2 (2,6)	0,59 [0,09; 4,13] 0,616 ^b
Metaanalyse					1,03 [0,39; 2,72] 0,957 ^c

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht erhoben.



Nebenwirkungen

Endpunkt	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo
	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	PatientInnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert
Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt)^d					
ADAPT-1	147	81 (55,1)	80	47 (58,8)	–
ADAPT-2	127	59 (46,5)	76	34 (44,7)	–
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE)^f					
ADAPT-1	147	16 (10,9)	80	9 (11,3)	0,97 [0,45; 2,09] 0,966 ^b
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24] 0,421 ^b
Metaanalyse					0,85 [0,41; 1,75] 0,657 ^c
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen					
ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31] 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	0 (0)	–
Metaanalyse					– ^g
Thromboembolische Ereignisse (SMQ^h, UEs)					
ADAPT-1	147	0 (0)	80	0 (0)	–
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24]; 0,421 ^b
Metaanalyse					– ^g

a Berechnung des IOWIG aus separaten Angaben pro Kohorte mit niedrigem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert.

b IOWIG-Berechnung des RR, 95%-KI und p-Werts

c IOWIG-Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt

d Primärer Endpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Anteil der Studienteilnehmer/Studienteilnehmerinnen, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „PatientInnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

e Grad 2: milde Blutung (klinisch signifikant), Grad 3: große Blutung mit Transfusionsbedarf (schwer). Es traten insgesamt nur 2 schwere Blutungsereignisse (Grad 3), jeweils im Avatrombopag-Arm der Studie ADAPT-1, auf.

f Unter Ausschluss von blutungsspezifischen PTs

g Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in einer von zwei Studien kein Ereignis aufgetreten ist.

h SMQ „Embole- und Thromboseereignisse“

Verwendete Abkürzungen:

KI – Konfidenzintervall; n – Anzahl PatientInnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N – Anzahl ausgewerteter PatientInnen und Patienten; PT – Preferred Term; RR – relatives Risiko; SMQ – Standardised MedDRA Query; SUE – schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE – unerwünschtes Ereignis; vs. – versus; WHO – Weltgesundheitsorganisation

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

ca. 1 790 bis 24 130 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Doptelet (Wirkstoff: Avatrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Avatrombopag sollte durch Ärztinnen und Ärzte, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.



4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avatrombopag	1 189,38 € – 5 305,59 € ²
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ³

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2021)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt am Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. September 2021 in Kraft. Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² In Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

³ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 22. März 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Avatrombopag eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 27. August 2021 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung) - Gem



Gemeinsamer
Bundesausschuss

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Avatrombopag
- **Handelsname:** Doptelet
- **Therapeutisches Gebiet:** Thrombozytopenie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2021
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2021
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2021
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der [Risikobewertung des RKI zu COVID-19](#)

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt. Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-648)

Modul 1

(pdf 473,30 kB)

Modul 2

(pdf 624,65 kB)

Modul 3

(pdf 1,08 MB)

Modul 4

(pdf 8,79 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/668/>

01.07.2021 - Seite 1 von 4

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avatrombopag (Doptelet®)

Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: März 2020

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 760.00 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2021
 - Mündliche Anhörung: 09.08.2021
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avatrombopag - 2021-04-01-D-648*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 09.08.2021 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.08.2021 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2021). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

[Verfahren vom 01.04.2021 \(Stellungnahmeverfahren eröffnet\)](#)

[Letzte Änderungen](#) | [als RSS-Feed](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 15:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Avatrombopag

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)	21.07.2021
Shionogi GmbH	15.07.2021
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	21.07.2021
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2021

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)						
Hohmann, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Glockner, Fr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Becker, Fr. Dr.	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Mechelke, Hr. Dr.	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Shionogi GmbH						
Niemeyer, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Volz, Hr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Bruns, Hr. Prof. Dr.	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Rasch, Hr. Dr.	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

Datum	21. Juli 2021
Stellungnahme zu	Avatrombopag/Doptelet® Anwendungsgebiet: Schwere Thrombozytopenie bei einer chronischen Lebererkrankung (CLD) Vorgangsnummer 2021-04-01-D-648
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß § 35a SGB V hat die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) am 22.03.2021 ein Dossier für den Wirkstoff Avatrombopag (Doptelet®) zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht. Das Verfahren startete am 01.04.2021, und die Dossierbewertung der beiden bewerteten Anwendungsgebiete von Avatrombopag durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 01.07.2021 veröffentlicht [1, 2].</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der schweren Thrombozytopenie bei einer chronischen Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease, CLD</i>):</p> <p>Avatrombopag (Doptelet®) ist ein oraler Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (TRA), der zugelassen ist zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [3].</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Mit diesem Dokument nimmt Sobi im Rahmen der allgemeinen Aspekte Stellung zu der Ableitung des Zusatznutzens für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet der schweren Thrombozytopenie bei einer CLD.</p> <p>Im zweiten Teil des Dokuments nimmt Sobi Stellung zu den fehlenden Werten für den primären Endpunkt sowie zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation von Avatrombopag.</p>	

Ableitung des Zusatznutzens für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet der schweren Thrombozytopenie bei einer CLD

In die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer CLD eingeschlossen, deren mittlerer Thrombozytenausgangswert unter $50 \times 10^9/L$ bei der *Screening-/Baseline*-Visite lag. Darüber hinaus musste bei den Patientinnen und Patienten ein invasiver Eingriff geplant sein, und die Patientinnen und Patienten hätten nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers eine Thrombozytentransfusion benötigt, um ein mit diesem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwertes im Vergleich zum Ausgangswert. Dieser grundlegende therapeutische Bedarf für eine Thrombozytentransfusion bestand also auch für Patientinnen und Patienten, für die ein Eingriff mit einem niedrigen Blutungsrisiko geplant war. Daher ist davon auszugehen, dass alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten grundsätzlich in der Beurteilung der Prüferin oder des Prüfers transfusionsbedürftig waren.

Wie in verschiedenen nationalen und internationalen Leitlinien empfohlen und der gängigen deutschen Praxis folgend, kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sowohl prophylaktisch vor dem geplanten Eingriff als auch intra- oder postoperativ als Rettungsmaßnahme eingesetzt werden [4-10]. Dabei besteht nach der allgemeinen klinischen Erfahrung bei Eingriffen kein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn die Patientin oder der Patient eine Thrombozytenzahl $> 50 \times 10^9/L$ hat [4].

Für die Indikation einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion gibt es keinen einheitlichen Schwellenwert. Geringere Werte von $< 50 \times 10^9/L$ Thrombozyten werden in einigen Empfehlungen insbesondere für Eingriffe mit einem niedrigen Blutungsrisiko diskutiert [4, 5], während andere Leitlinien eine generelle Indikation zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten für Patienten mit einem invasiven Eingriff und Werten $< 50 \times 10^9/L$ Thrombozyten sehen [10, 11]. Unabhängig von diesen Grenzwerten sollen zur Beurteilung des Blutungsrisikos eines Patienten vor einem invasiven Eingriff der Thrombozytenwert und das mit dem Eingriff verbundene Blutungsrisiko nicht

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als alleinige Kriterien betrachtet werden. Vielmehr soll die behandelnde Ärztin oder der behandelnde Arzt die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion auf den Einzelfall anpassen und dabei den klinischen Allgemeinzustand in die Beurteilung des patientenindividuellen Blutungsrisikos mit einfließen lassen [4, 5]. Dabei empfiehlt beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS): „Die Beurteilung des Blutungsrisikos bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und hepatischer Koagulopathie sollte primär auf der Grundlage anamnestischer und klinischer Daten erfolgen. Ergänzend können hämostaseologische Parameter wie Blutungszeit, Thrombozytenzahl und plasmatische Gerinnungstests (Quick/INR und APTT) herangezogen werden. <i>Starker Konsens</i>“ [12]. Und in der bereits für die Kategorisierung der mit den geplanten Eingriffen assoziierten Blutungsrisiken herangezogenen Publikation von Malloy et al. heißt es: <i>„It must be stressed, therefore, that specific assessment of bleeding risk and considerations for the use of blood products or other hemostatic agents must be individualized to the patient at the total discretion of the performing physician, who must, at the time of the procedure, make clinical decisions on the basis of an often complex array of patient variables, comorbidities, and concomitant hemostatic defects“</i> [11]. Bei der Entscheidung der Ärztin oder des Arztes spielen noch weitere Faktoren eine Rolle, die nicht systematisch quantifiziert und protokolliert werden können, aber dennoch einen entscheidenden Einfluss haben, wie die individuelle klinische Erfahrung der Ärztin oder des Arztes und die etablierten Standardvorgehensweisen im jeweiligen Zentrum, in dem der invasive Eingriff durchgeführt wird.</p> <p>In beiden Studienarmen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 fanden Visiten statt, die der engmaschigen Überwachung der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vor und nach dem invasiven Eingriff dienten. Dabei wurde der Gesundheitszustand der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von der Prüferin oder dem Prüfer beurteilt und präoperativ, auch vor dem Hintergrund des oben genannten Einschlusskriteriums der Transfusionsbedürftigkeit, eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes der Studienteilnehmerinnen und Studienteilnehmer vorgenommen.</p> <p>Wie einleitend dargestellt, gibt es für die Indikation einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion keinen einheitlichen Schwellenwert [4, 5]. Jedoch besteht nach der allgemeinen klinischen Erfahrung bei Eingriffen kein erhöhtes Blutungsrisiko für einen Patienten mit einer Thrombozytenzahl von mehr als $50 \times 10^9/L$ [4]. Auch wenn dieser Wert von $50 \times 10^9/L$ aufgrund der klinischen Erfahrung ein Anhaltspunkt für die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten war [4], gab es in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 keine strikte Vorgabe an die Prüfer, dieses Kriterium als alleinige Kenngröße heranzuziehen, um über eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu entscheiden.</p> <p>Auf Basis dieser Überlegungen ist aus Sicht von Sobi der Bedarfsfall für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten auch für Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko gegeben. Folglich wurde die zVT auch für diese Patientenpopulation adäquat umgesetzt.</p> <p>Betrachtet man kohortenübergreifend die Ergebnisse des primären Endpunkts für Patientinnen und Patienten mit einem Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko, so zeigt sich, wie auch für die Patientinnen und Patienten mit einem mittleren/hohen Risiko, ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag. Dabei beträgt in der meta-analytischen Zusammenfassung der beiden Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 das Relative Risiko (RR) 2,06 [95 %-Konfidenzintervall: 1,58; 2,69] mit einem hochsignifikanten p-Wert für den Gesamteffekt von $< 0,0001$ (siehe Abbildung 1). Die Einzelstudien zeigen dabei</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung

gleichgerichtete und ebenfalls statistisch hochsignifikante Ergebnisse (p-Wert ADAPT-1: < 0,001; p-Wert ADAPT-2: 0,001).

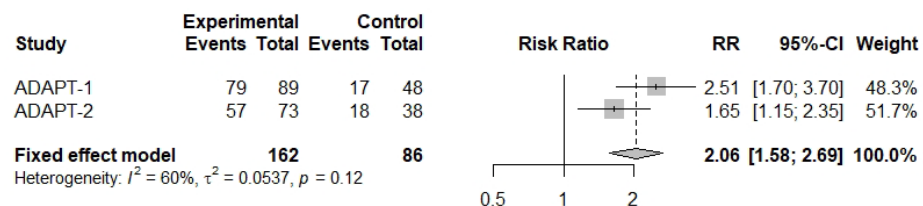


Abbildung 1: Meta-Analyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für invasive Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko

Zur formalen Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens für Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit einem niedrigen Blutungsrisiko wird die umgedrehte Effektrichtung des Effektschätzers genutzt (RR: 0,48 [95 %-Konfidenzintervall: 0,37; 0,63]) [13]. Anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls zeigt sich auch für diese Teilpopulation ein beträchtlicher Zusatznutzen anhand des primären Endpunkts.

Fazit:

In den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 bestand nach Einschätzung der Prüferin oder des Prüfers für alle Patientinnen und Patienten eine grundlegende Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion. Dabei flossen neben dem Thrombozytenwert und dem Blutungsrisiko des Eingriffs auch patientenindividuelle Faktoren in die Entscheidung der Ärztin oder des Arztes

Ergebnis nach Prüfung

(wird vom G-BA ausgefüllt)

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Metaanalyse der doppelblinden, randomisierten Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zur Gabe von prophylaktischen Thrombozytenkonzentraten ein. Hierbei muss auch berücksichtigt werden, dass entscheidende Einflussfaktoren inklusive der Anamnese, der individuellen klinischen Erfahrung der Ärztin oder des Arztes und der etablierten Standardvorgehensweisen im jeweiligen Zentrum, in dem der invasive Eingriff durchgeführt wurde, nicht systematisch quantifizier- oder protokollierbar sind.</p> <p>Somit wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie „Beobachtendes Abwarten“ in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für die Gesamtpopulation, d. h. auch für Patientinnen und Patienten mit invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko, adäquat umgesetzt. Die kohortenübergreifenden Ergebnisse des primären Endpunkts für Patientinnen und Patienten mit einem Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko zeigen sowohl in der Meta-Analyse als auch für die Einzelstudien einen hochsignifikanten Vorteil zugunsten von Avatrombopag: Das RR für die Meta-Analyse beträgt 2,06 [95 %-Konfidenzintervall: 1,58; 2,69] mit einem hochsignifikanten p-Wert für den Gesamteffekt von < 0,0001.</p> <p>Folglich besteht in der Gesamtschau sowohl für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant ist, als auch für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko geplant ist, und damit auch für die Gesamtpopulation ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avatrombopag.</p>	<p>zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt</p> <p>Aus der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens können keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. So unterscheidet sich zum einen die Kategorisierung der invasiven Eingriffe nach niedrigem, mittlerem und hohem Blutungsrisiko zwischen den verschiedenen Leitlinien bzw. Empfehlungen. Zum anderen spielen bei der Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten nicht nur die Art und Methode des invasiven Eingriffes, sondern wie oben ausgeführt auch zahlreiche weitere Faktoren wie die Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) als auch weitere begleitende Co-Faktoren eine Rolle. Aufgrund dieser Gesichtspunkte wird von einer separierten Betrachtung der Patientenpopulationen, bei denen ein Eingriff mit niedrigem oder mittlerem und hohem Blutungsrisiko durchgeführt wurde, abgesehen.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ und „Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2“ vor.</p> <p>Für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt.</p> <p>Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt von Avatrombopag. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.</p> <p>Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Im Folgenden nimmt Sobi zu diesen spezifischen Aspekten der Dossierbewertung durch das IQWiG [1] Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Werte für den primären Endpunkt • Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation 	
Seite 4/5, Seite 21/22	<p>Fehlende Werte für den primären Endpunkt</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>In seiner Bewertung zum Verzerrungspotenzial des primären Endpunkts schreibt das IQWiG: „Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion wird in Abweichung vom pU mit hoch bewertet. Es fehlen Angaben dazu, wie sich fehlende Werte auf die Patientinnen und Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem eingriffassoziiertem Blutungsrisiko verteilen. Daher ist der Anteil der fehlenden Werte in der interessierenden Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Eingriffen von mittlerem oder hohem Blutungsrisiko unklar“ [1].</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Alle Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten für den primären Endpunkt hatten gleichzeitig keinen invasiven Eingriff. Dementsprechend</p>	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>wurden diese Patientinnen und Patienten auch nicht nach einem Blutungsrisiko kategorisiert. Daraus folgt, dass alle in die Subgruppenanalyse nach Blutungsrisiko eingeflossenen Patientinnen und Patienten berichtete Werte für den primären Endpunkt hatten. Folglich spielen fehlende Werte bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials des primären Endpunkts keine Rolle.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Da die Auswertung der Teilpopulationen der Patientinnen und Patienten mit niedrigem, mittlerem und/oder hohem Blutungsrisiko in Bezug auf den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ausschließlich auf berichteten Werten beruht, schlägt Sobi folgende Änderung der Bewertung des Verzerrungspotenzials vor: „Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion wird als niedrig bewertet.“</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.</p> <p>Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag.</p> <p>Aus den vorliegenden Patientencharakteristika und der Art der geplanten Eingriffe der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 geht allein nicht hervor, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert war. Insbesondere für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko werden in Leitlinien eher geringere</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Thrombozytengrenzwerte angesetzt oder es wird empfohlen auf eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu verzichten. Gemäß den Einschlusskriterien der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 musste für die Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Einschätzung eine Thrombozytentransfusion zur Reduktion des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos indiziert sein. Eine Dokumentation der ärztlichen Entscheidung bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten ist in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 jedoch nicht erfolgt. Somit kann nicht bewertet werden, inwieweit prophylaktische Thrombozytentransfusionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 indiziert waren.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde diskutiert, dass Thrombozytentransfusionen mit relevanten Folgekomplikationen (z.B. Alloimmunisierung, bakterielle und virale Infektionen, transfusionsassoziiertes Lungenödem (TRALI)) einhergehen können. Das Risiko für transfusionsassoziierte Folgekomplikationen steigt vor allem bei einer regelmäßigen Durchführung von Thrombozytentransfusionen. Allerdings bezieht sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf die Behandlung einer Thrombozytopenie vor einem geplanten invasiven Eingriff. Vor diesem Hintergrund wird die</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von transfusionsassoziierten Folgekomplikationen als gering eingeschätzt. Zudem wurde diskutiert, dass eine Alloimmunisierung aufgrund der möglichen Begünstigung einer Abstoßungsreaktion insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant wäre, bei denen nachfolgend eine Lebertransplantation durchgeführt werden soll. Belastbare Daten über die Höhe des Risikos für das Auftreten einer Alloimmunisierung bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.</p> <p>In den vorliegenden Studien zeigte sich im Hinblick auf eine potentielle Vermeidung von akuten Folgekomplikationen der Thrombozytentransfusion kein statistisch signifikanter Unterschied in patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und/oder Nebenwirkungen. Angesichts der begrenzten Nachbeobachtungsdauer der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sind keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziiertes Folgekomplikationen möglich.</p> <p>Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>„Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>Die Ausführungen werden daher zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
Seite 33, Seite 37	<p>Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>In seiner Bewertung der Herleitung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die obere Spanne der Zielpopulation „tendenziell als Überschätzung eingestuft“ wird und „die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eher im unteren Bereich in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten“ ist [1].</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Zur Unsicherheit bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation wurden im Dossier, Modul 3 A, folgende Angaben gemacht:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Bestimmung des Anteils der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie ist mit Unsicherheiten verbunden, da der Anteil stark von der untersuchten Patientenpopulation abhängig ist. Diese Variabilität beruht unter anderem darauf, dass die Häufigkeit und die Schwere einer Thrombozytopenie von der Art der Grunderkrankung 	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der CLD und insbesondere vom Stadium der Leberschädigung abhängig sind.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Des Weiteren ist zu beachten, dass die schwere Thrombozytopenie der Patientinnen und Patienten nicht zwangsläufig zu einer prophylaktischen Behandlung mit Avatrombopag führt. Zur Beurteilung des Blutungsrisikos einer Patientin oder eines Patienten vor einer invasiven Prozedur wird der Thrombozytenwert nicht als alleiniges Kriterium betrachtet, vielmehr muss das mit dem spezifischen Eingriff verbundene Blutungsrisiko ebenso berücksichtigt werden [4, 5, 10]. Zudem fließen auch der Allgemeinzustand der Patientin oder des Patienten und damit das individuelle Blutungsrisiko in die Gesamteinschätzung ein. Insbesondere bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko ist häufig trotz Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie keine Blutungsprophylaxe erforderlich. Somit stellt die Zielpopulation, die auf Basis eines Thrombozytenwertes $< 50 \times 10^9/L$ bestimmt wurde, eine theoretische Obergrenze der Zielpopulation dar, da nur ein Teil dieser Patientinnen und Patienten tatsächlich behandlungsbedürftig ist. Diese versorgungsrelevante Zielpopulation lässt sich jedoch nicht weiter quantifizieren, sodass zumindest die Obergrenze der hier hergeleiteten Spanne als Überschätzung anzusehen ist. • Darüber hinaus kann nicht zwingendermaßen davon ausgegangen werden, dass die Vorbereitung auf einen geplanten Eingriff genügend Vorlaufzeit bietet, um einen Patienten mit Avatrombopag abschließend 	

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vorzubehandeln. Diese Vorlaufzeit kann beispielsweise abhängig von der Art des Eingriffs, dem Management des individuellen Patienten oder der Organisation des Patientenmanagements im Allgemeinen sein. Dieser Umstand wird nicht bei der Abschätzung der Zielpopulation berücksichtigt und trägt daher ebenfalls zur Überschätzung der Zielpopulation bei.</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die obere Spanne als insgesamt überschätzt anzusehen ist und ohnehin eine nur theoretische Obergrenze darstellt, da nur ein Teil der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation tatsächlich behandlungsbedürftig ist und dann auch mit genügend Vorlaufzeit vor einen geplanten invasiven Eingriff mit Avatrombopag behandelt werden kann.</p>	<p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Die breite Spanne der Zielpopulation beruht ausschließlich auf einer ausgewiesenen Spanne zu den Anteilswerten einer schweren Thrombozytopenie, deren oberer Bereich tendenziell als Überschätzung eingestuft wird. Es bestehen Unsicherheiten inwieweit die herangezogene Diagnosegruppe und der entsprechende ICD-Code eine hinreichende Herleitung der Anzahl der Erwachsenen mit einer schweren Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung ermöglichen. Zudem ist die Anzahl von</p>

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Erwachsenen mit Leberzirrhose im Jahr 2021 mit Unsicherheiten behaftet, da diese anhand einer Extrapolation mithilfe einer linearen Regression mit einem geringen Wert zum Bestimmtheitsmaß ermittelt wurde. Die Anteilswerte der herangezogenen Studien für eine schwere Thrombozytopenie sind aufgrund der Betrachtung von selektierten Populationen oder von Daten aus einzelnen Krankenhäusern größtenteils mit Unsicherheiten versehen. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1150: Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4594/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avatrombopag_D-648.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1148: Avatrombopag (primäre chronische Immunthrombozytopenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4616/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avatrombopag_D-649.pdf.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 31. März 2021. [Zugriff: 03.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
5. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.
6. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, Lorens J, Peck-Radosavljevic M, et al. (2019): A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*; 24(1):679-719.
7. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH (2019): AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*; 157(1):34-43.
8. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. (2015): Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Annals of Internal Medicine*; 162(3):205-13.
9. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, AFSSAPS Expert Group (2005): Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Canadian Journal of Anesthesia*; 52(1):30-7.
10. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): NICE guideline: Blood transfusion. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.
11. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S, Gervais DA, Miller DL, Osnis RB, et al. (2009): Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *Journal of Vascular and Interventional Radiology* : JVIR; 20(7 Suppl):S240-9.
12. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, et al. (2015): S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie. [Zugriff: 15.07.2021]. URL: https://www.dgvs.de/wp-content/uploads/2016/11/S2k-Leitlinie_Qualitaetsanforderungen_in_der_gastrointestinalen_Endoskopie_Langversion.pdf.

13. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2020): Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. [Zugriff: 10.11.2020]. URL: <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>.

5.2 Stellungnahme der Shionogi GmbH

Datum	15. Juli 2021
Stellungnahme zu	Avatrombopag (Doptelet®)
Stellungnahme von	Shionogi GmbH Neustädtische Kirchstraße 6 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Shionogi plant noch in diesem Jahr den Thrombopoetin-Rezeptoragonisten Lusutrombopag (Mulpleo®) auf den deutschen Markt einzuführen. Shionogi nimmt daher als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der VerfO des G-BA am Stellungnahmeverfahren innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V von Avatrombopag (Doptelet®) im Anwendungsgebiet Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung teil.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 19	<p>Shionogi begrüßt die Anerkennung des IQWiGs des Endpunkts Patientinnen und Patienten ohne Transfusion als validen patientenrelevanten Endpunkt auf dessen Basis ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p> <p>Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie haben im Blut eine geringe Thrombozytenzahl von unter 50.000/μL und somit eine Blutgerinnungsstörung. Diese Störung führt bei diesen Patientinnen und Patienten zu einem stark erhöhten Blutungsrisiko, insbesondere während eines invasiven Eingriffs. Bisher steht als Prophylaxe vor einem elektiven Eingriff nur die intravenöse Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Der Nutzen von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen ist jedoch nicht gesichert: Zum einen schwankt der Gehalt und die Qualität an funktionsfähigen Thrombozyten pro Konzentrat, zum anderen ist die messbare Erhöhung der Thrombozytenzahl gering und der Effekt damit unklar. Zudem ist das Ansprechen der Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung aufgrund ihres erhöhten Verbrauchs und der Sequestration von Thrombozyten in</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Leber nicht vorhersagbar. Ein wesentlicher Teil der Patientinnen und Patienten ist sogar therapierefraktär. Das heißt, dass bei diesen Patientinnen und Patienten auch durch wiederholte Gabe von Thrombozytenkonzentraten kein Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht wird und somit nur unter Unsicherheit operiert werden kann. [1]</p> <p>Des Weiteren ist man bei Thrombozytenkonzentraten abhängig von Spendern, deren Bereitschaft zur Spende Schwankungen unterliegt und insbesondere in Zeiten von gehäuften Infektionskrankheiten, wie aktuell in der COVID-19-Pandemie, rückläufig ist. Thrombozyten haben auch nur eine maximale 4-tägige Haltbarkeit bei Raumtemperatur und müssen unter permanenter Bewegung gelagert werden. Ein Einfrieren der Thrombozyten ist nicht möglich. Auch die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Kontamination unter Lagerung bei Raumtemperatur ist deutlich höher als bei anderen gekühlten Blutpräparaten. [2]</p> <p>Intravenöse Thrombozytentransfusionen sind darüber hinaus mit erhöhten Risiken verbunden: Bei Transfusionen können unerwünschte Ereignisse, wie bspw. allergische Reaktionen, Infektionen (Bakteriämie/Sepsis), transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (transfusion-related acute lung injury, TRALI)</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (transfusion-associated circulatory overload, TACO) auftreten. [1]</p> <p>Aus Sicht von Shionogi ist es sehr erfreulich, dass die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen bei chronisch leberkranken Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie aus genannten Gründen als patientenrelevant im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt wird und dadurch ein Zusatznutzen abgeleitet werden kann.</p>	<p>Der primäre Endpunkt der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten.</p> <p>Bei der Betrachtung der Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag.</p> <p>Aus den vorliegenden Patientencharakteristika und der Art der geplanten Eingriffe der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 geht allein nicht hervor, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert war. Insbesondere für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko werden in Leitlinien eher geringere Thrombozytengrenzwerte angesetzt oder es wird empfohlen auf eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu verzichten. Gemäß den Einschlusskriterien der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 musste für die Patientinnen und Patienten nach ärztlicher Einschätzung eine Thrombozytentransfusion zur Reduktion des mit</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos indiziert sein. Eine Dokumentation der ärztlichen Entscheidung bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten ist in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 jedoch nicht erfolgt. Somit kann nicht bewertet werden, inwieweit prophylaktische Thrombozytentransfusionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 indiziert waren.</p> <p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens wurde diskutiert, dass Thrombozytentransfusionen mit relevanten Folgekomplikationen (z.B. Alloimmunisierung, bakterielle und virale Infektionen, transfusionsassoziiertes Lungenödem (TRALI)) einhergehen können. Das Risiko für transfusionsassoziierte Folgekomplikationen steigt vor allem bei einer regelmäßigen Durchführung von Thrombozytentransfusionen. Allerdings bezieht sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf die Behandlung einer Thrombozytopenie vor einem geplanten invasiven Eingriff. Vor diesem Hintergrund wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von transfusionsassoziierten Folgekomplikationen als gering eingeschätzt. Zudem wurde diskutiert, dass eine Alloimmunisierung aufgrund der möglichen Begünstigung einer Abstoßungsreaktion insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant wäre, bei denen nachfolgend</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>eine Lebertransplantation durchgeführt werden soll. Belastbare Daten über die Höhe des Risikos für das Auftreten einer Alloimmunisierung bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.</p> <p>In den vorliegenden Studien zeigte sich im Hinblick auf eine potentielle Vermeidung von akuten Folgekomplikationen der Thrombozytentransfusion kein statistisch signifikanter Unterschied in patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und/oder Nebenwirkungen. Angesichts der begrenzten Nachbeobachtungsdauer der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sind keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter Folgekomplikationen möglich.</p> <p>Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Newland A, Bentley R, Jakubowska A, et al. A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2019; 24(1):679-719.
- [2] Suck G, Brixner V, Müller M, et al. Herstellung von Blutkomponenten aus Vollblutspenden aus der Perspektive großer Blutspendendienste. *Hämotherapie*. 2019; 33:16-27

5.3 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Datum	21. Juli 2021
Stellungnahme zu	Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)
Stellungnahme von	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka MD, PhD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die Grundlage der Bewertung sind die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, die in der Nutzenbewertung von IQWiG noch einmal ausgewertet und bewertet wurden.	
Es wurden eigene Berechnungen durchgeführt, welche zu der Empfehlung geführt hat, dass bei Patient*innen mit chronischer Lebererkrankung und schwerer Thrombozytopenie eine prophylaktische Verabreichung von Avatrombopag vor Eingriffen einen deutlichen Vorteil bringt.	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Metaanalyse der doppelblinden, randomisierten Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.</p> <p>Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse.</p> <p>In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ und „Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2“ vor.</p> <p>Für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt.</p> <p>Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka MD, PhD

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Effekt von Avatrombopag. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher nicht belegt. Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt.
Diese Empfehlung ist nachvollziehbar und wichtig.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka MD, PhD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung:</p> <p>Aus den vorgestellten Daten (ref. 6 [1]) im IQWiG Dokument (vom 29.06.2021) lag der Anteil von Patient*innen ohne Transfusion auch bei Interventionen mit niedrigem Blutungsrisiko durch die Gabe vom Avatrombopag ebenfalls höher so wie in der Tabelle 13, Seite 23 (88,8% vs. 35,4% in ADAPT-1 und 78,1% vs. 47,4% in ADAPT-2). Auch in der Metaanalyse von Poordad et al. [1] wird ein deutlicher positiver Effekt in dieser Subgruppe nachgewiesen (Figure 2 in Poordad et al. [1]). Auch wenn diese Empfehlung sich auf die Annahme bezieht, dass die Transfusionsindikation bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko nicht gegeben ist, ist z. B. eine Koloskopie mit einer Polypektomie von einem Polypen > 10 mm laut der deutschen Leitlinie für Qualitätssicherung in der Endoskopie [2] mit einem hohem Blutungsrisiko vergesellschaftet. Im Gegensatz dazu wird jede Polypektomie in der amerikanischen Leitlinie [3] als Eingriff mit hohem Blutungsrisiko eingeschätzt.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Jede Polypektomie, aber insbesondere von Polypen > 10 mm, sollte in die Interventionen aufgenommen, mit höherem Blutungsrisiko</p>	<p>Aus der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen des</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jonel Trebicka MD, PhD

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und als Indikation für die Gabe von Avatrombopag aufgelistet werden.</p>	<p>Stellungnahmeverfahrens können keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten abgeleitet werden. So unterscheidet sich zum einen die Kategorisierung der invasiven Eingriffe nach niedrigem, mittlerem und hohem Blutungsrisiko zwischen den verschiedenen Leitlinien bzw. Empfehlungen. Zum anderen spielen bei der Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten nicht nur die Art und Methode des invasiven Eingriffes, sondern wie oben ausgeführt auch zahlreiche weitere Faktoren wie die Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) als auch weitere begleitende Co-Faktoren eine Rolle. Aufgrund dieser Gesichtspunkte wird von einer separierten Betrachtung der Patientenpopulationen, bei denen ein Eingriff mit niedrigem oder mittlerem und hohem Blutungsrisiko durchgeführt wurde, abgesehen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich jedoch keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Poordad, F., et al., Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol*, 2020. 2020: p. 5421632.
2. Denzer, U., et al., S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie (Kurzversion), AWMF Register Nr. 021–022. *Z Gastroenterol*, 2015. 53(12): p. 1496-1530.
3. Northup, P.G., et al., Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology*, 2021. 73(1): p. 366-413.

5.4 Stellungnahme des vfa - Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Datum	22.7.2021
Stellungnahme zu	Avatrombopag (Doptelet®)
Stellungnahme von	vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Dr. Sebastian Werner

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Avatrombopag (Doptelet®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Avatrombopag ist u.a. zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA beobachtendes Abwarten fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung für die Subgruppe der Patienten mit einem mittleren oder hohen Blutungsrisiko einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Für die Subgruppe mit einem niedrigen Blutungsrisiko sei ein Zusatznutzen nicht belegt. Der Hersteller beansprucht hingegen insgesamt einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AMNOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p> <p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen, die eine vollständige Kommentierung verhindern würden. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründungen zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p> <p>Der Verzicht auf integrale Bestandteile der Nutzenbewertung, die im Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ vorliegen, ist nach Auffassung des vfa damit weder gerechtfertigt noch vertretbar. Denn nur diese Kommentare können die gebotene Nachvollziehbarkeit und Transparenz der Nutzenbewertung und des Stellungnahmeverfahrens sicherstellen. Mit dem dauerhaften Wegfall der begründenden Kommentare ist die Nutzenbewertung aktuell in wesentlichen Teilen weder nachvollziehbar noch transparent.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Insgesamt ist es zwingend erforderlich, dass das IQWiG im Sinne der Nachvollziehbarkeit, Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens die volle Funktionalität seiner Bewertungsprozesse gewährleistet und zur umfassenden Kommentierung der Inhalte des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers zurückkehrt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. August 2021
von 15:00 Uhr bis 15:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi):

Herr Hohmann

Frau Dr. Glockner

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Mechelke

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

Herr Prof. Dr. Bruns

Angemeldete Teilnehmende der Firma Shionogi GmbH:

Herr Dr. Niemeyer

Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 15:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zu unserer Anhörung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Avatrombopag. Es ist eine Markteinführung zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Es geht hier um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2021. Ich darf Sie alle herzlich begrüßen und mich kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken im Unterausschuss Arzneimittel, der heute nicht anwesend sein kann.

Zu der heutigen Anhörung zu Avatrombopag haben schriftlich Stellung genommen Swedish Orphan als pU, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Shionogi und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen, wie Sie wahrscheinlich alle wissen, hier Wortprotokoll und müssen deshalb die Anwesenheit formal feststellen. Für den pU sind zugeschaltet Herr Hohmann, Frau Dr. Glockner, Frau Dr. Becker und Herr Dr. Mechelke, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der DGVS, Herr Professor Dr. Bruns, von Shionogi Herr Dr. Niemeyer und Herr Volz sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Herr Hohmann. Herr Hohmann, Sie haben das Wort zur Stellungnahme des pU, bitte schön.

Herr Hohmann (Sobi): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung zur heutigen Anhörung und dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte der Nutzenbewertung einzugehen.

Zunächst möchte ich Ihnen das Sobi-Team für die heutige Anhörung vorstellen. Das ist zum einen Frau Dr. Glockner, welche die Dossiererstellung aus medizinischer Perspektive begleitet hat, die heute die medizinischen Fragen beantworten wird. Herr Dr. Mechelke hat die Erstellung des Dossiers geleitet. Frau Dr. Becker wird Ihre Fragen zu den statistischen Aspekten der Nutzenbewertung beantworten. Mein Name ist David Hohmann; ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die D-A-CH-Region.

Bevor ich auf die inhaltlichen Aspekte eingehe, will ich kurz das Unternehmen vorstellen. Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm und deutscher Niederlassung in Martinsried bei München. Sobi ist direkt aus dem Karolinska-Institut in Stockholm hervorgegangen und hat sich seit Beginn auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für seltene Erkrankungen spezialisiert. Sobis Produktportfolio umfasst dabei vor allem Medikamente zur Behandlung von hämatologischen und immunologischen Erkrankungen. Avatrombopag, der Wirkstoff, um den es heute geht, ist dafür ein sehr gutes Beispiel.

Avatrombopag ist das erste und derzeit einzige in Deutschland verfügbare Medikament zur Behandlung dieser schwerstkranken und oftmals multimorbiden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, kurz CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Bei Avatrombopag handelt es sich um einen oral wirksamen, kleinmolekularen Wirkstoff. Als Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, kurz TRA, ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins Thrombopoetin nach und stimuliert so die Thrombozytenproduktion.

Für das Anwendungsgebiet der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung muss man zunächst verstehen, dass die CLD ein Sammelbegriff

für Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologien ist. Dazu zählen zum Beispiel alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankungen oder Virushepatitiden.

Das gemeinsame Endstadium der CLD ist die Leberzirrhose und damit verbunden die Thrombozytopenie. Diese zeigt sich durch eine deutlich erhöhte Blutungsneigung der Patienten. Daher stellt die Thrombozytopenie insbesondere im Rahmen invasiver Eingriffe ein großes Komplikationsrisiko dar oder verhindert sogar einen eigentlich notwendigen Eingriff.

Die bisher einzige zur Verfügung stehende andere Behandlungsmöglichkeit zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung besteht in der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten mittels Transfusion. Solche Transfusionen unterliegen allerdings Limitationen bei der Sicherheit, Wirksamkeit und Verfügbarkeit. Wie der jährliche Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts zeigt, können Transfusionen schwerwiegende allergische Transfusionsreaktionen, Lungeninsuffizienzen oder bakterielle und virale Infektionen auslösen. Diese Komplikationen können in seltenen Fällen auch tödlich verlaufen. Unabhängig davon ist eine der häufigsten Komplikationen, dass Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten refraktär sind. Letztendlich handelt es sich bei Thrombozytenkonzentraten um Blutprodukte, deren Verfügbarkeit begrenzt ist. So ist die Sicherheit der Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten nicht jederzeit gegeben.

Im Rahmen der zwei pivotalen Phase-III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowie der vorgelegten Metaanalyse wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktisch Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigten, signifikant verringert.

Insgesamt erhielten im Avatrombopag-Arm der Metaanalyse nur weniger als 20 Prozent der Patienten eine Transfusion bzw. eine Rettungsmaßnahme, während es im Vergleichsarm mehr als 60 Prozent waren. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass der Anstieg der Thrombozytenwerte unter Avatrombopag schnell erfolgte und noch Tage nach dem Eingriff anhielt. Avatrombopag schützt nicht nur gegen intra-, sondern auch gegen postoperative Blutungen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund des häufig multimorbiden Patientenkollektivs im Anwendungsgebiet entscheidend. Nur durch ein adäquates Management des Blutungsrisikos durch Anhebung der Thrombozytenwerte lassen sich wichtige invasive Eingriffe rechtzeitig umsetzen und Folgekomplikationen durch aufgeschobene oder gar ausgesetzte Eingriffe vermeiden. Darüber hinaus haben beide Studien gezeigt, dass das Sicherheitsprofil von Avatrombopag vergleichbar mit dem des Placeboarms ist.

Wir begrüßen, dass das IQWiG den patientenrelevanten Vorteil der Vermeidung von Thrombozytentransfusion unter Avatrombopag für Patienten mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko bestätigt hat und einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht.

Ich würde abschließend gern auf die Frage eingehen, warum es aus Sicht von Sobi erforderlich ist, diesen Zusatznutzen auf die Patientengruppe mit niedrigem Blutungsrisiko auszuweiten. Wir sind davon überzeugt, dass bereits die Einschlusskriterien der beiden Studien die Transfusionsbedürftigkeit der Studienpopulation dokumentieren. In die Studie ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden erwachsene Patienten mit einer CLD eingeschlossen, deren mittlerer Thrombozytenausgangswert zur Baseline unter $50.000/\mu\text{l}$ lag. Darüber hinaus benötigten nach Einschätzung des Prüfarztes alle Patienten eine Thrombozytentransfusion zur Durchführung des geplanten Eingriffs, um das individuelle Blutungsrisiko zu adressieren. Dieser grundlegende therapeutische Bedarf für eine Thrombozytentransfusion bestand demnach für alle Patienten, unabhängig von dem assoziierten Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs. Daher wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt.

Basierend auf der Metaanalyse der beiden Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigt sich eine signifikante und bisher unerreichte Wirksamkeit bei der Reduzierung von Transfusionen und Rettungsmaßnahmen bei einer gleichzeitig mit Placebo vergleichbaren Sicherheit. Daher

ergibt sich aus Sicht von Sobi ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung aller Patienten mit schwerer Thrombozytopenie aufgrund einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, dass wir unsere wichtigsten Punkte hier zu Beginn vorbringen konnten. Wir freuen uns nun auf den Dialog mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank. Damit übergebe ich zurück an Sie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann. Ich habe gleich eine Frage an Sie. Wurden die Gründe für die ärztliche Einschätzung bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 systematisch erhoben und dokumentiert?

Herr Hohmann (Sobi): Die Frage würde Frau Dr. Glockner beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Glockner, bitte.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Es ist so – das können die Praktiker noch weiter erläutern –: Es gibt per se für diese Patienten keinen Test, der ein Blutungsrisiko anzeigen kann. Es gibt nicht den einen Test, der das Blutungsrisiko voraussagen kann. In den Studien war es so, dass die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt haben. Jedoch ist es so, dass die detaillierten Gründe für diese Einschätzung in der Praxis sehr komplex sind. Da gehen nicht nur die Thrombozytenzahl und die Schwere des Eingriffs ein, sondern auch patientenindividuelle Faktoren wie die Blutungsanamnese eines Patienten, vielleicht Komorbiditäten, Komedikationen, aber auch lokale SOPs in der Klinik, die angewendete Methode, die individuelle Erfahrung des Arztes, sodass es schwierig ist, so etwas systematisch in der Studie zu erfassen. Damit konnte das nicht systematisch erfasst werden. Die Einschlusskriterien für die Studie wurden erfüllt und die zVT adäquat umgesetzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die nächsten Fragen richten sich an die Kliniker. Welche Faktoren werden in der klinischen Vorsorgepraxis bei der Entscheidung für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion regelhaft berücksichtigt? Die nächste Frage richtet sich an Sie, Herr Professor Bruns: Können nach Ihrer Einschätzung für die im Rahmen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gelisteten Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko auch prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei einem Thrombozytenwert von $< 50 \times 10^9/l$ patientenindividuell angezeigt sein? Das ergänzt die Stellungnahme des pU ein bisschen.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Wie bereits ausgeführt, ist die Einschätzung des Blutungsrisikos eine Abschätzung auf verschiedenen Ebenen. Patienten mit chronischer Lebererkrankung leiden häufig an einer portalen Hypertension. Das heißt, ein Eingriff im Gastrointestinaltrakt, wo eine gewisse Blutstauung vorliegt, kann ein höheres Blutungsrisiko aufweisen als ein Eingriff an einem anderen Organsystem.

Das Zweite, das berücksichtigt werden muss, ist, gerade aus gastroenterologischer und luminaler, endoskopischer Sicht: Wie ist der Eingriff beschaffen, und wie gut kann ich eine lokale Blutstillung durchführen? Das sind Abwägprozesse, die sich sehr schlecht formalisieren lassen. Diese schlechte Formalisierung zeigt sich in der unterschiedlichen Wichtung des Blutungsrisikos durch verschiedene Fachgesellschaften. Während zum Beispiel die amerikanische Fachgesellschaft sagt, eine Polypektomie ist bei jedem Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit einem erhöhten Blutungsrisiko behaftet, also einem Blutungsrisiko über 1,5 Prozent, sagt beispielsweise die deutsche Leitlinie der DGVS, das Gesamtkollektiv aller Patienten mit und ohne Leberzirrhose betrachtend, dass dies nur für Polypektomien > 10 mm zutrifft. In ADAPT-1 und ADAPT-2 sind als Niedrigrisikoeingriffe sämtliche Polypektomien im Gastrointestinaltrakt bewertet worden. Aber diese Einschätzung allein ist schon diskrepant zu verschiedenen Fachgesellschaften. In der täglichen Praxis ist das durch die Art der Methode, den Umfang der Resektion, die begleitenden Kofaktoren, die plasmatischen Gerinnung und Möglichkeiten der Blutstillung etc. ganz schwer abzuwägen. Das

zeigt letztendlich auch die Tatsache, dass die Kollegen im Studiensetting sehr vorsichtig waren, dass selbst die Patienten mit geringem Blutungsrisiko – 65 Prozent in ADAPT-1, 53 Prozent in ADAPT-2 – ein Thrombozytenkonzentrat erhalten haben. Es ist sicherlich schwierig, anhand validierter Kriterien zu entscheiden. Alleine schon bei Routinemaßnahmen wie Polypektomien wird das Blutungsrisiko von unterschiedlichen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Es gibt meines Wissens keine allgemein akzeptierten Kriterien hierfür.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich schaue in die Runde. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Nach Ermessen des Prüfarztes sollte eine prophylaktische Gabe von Thrombozytentransfusionen erfolgen. Jetzt eine Frage an Sie, Herr Professor Bruns: Ist aus Ihrer Sicht bei den Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko der hohe Anteil an Thrombosekonzentrat, der dort gegeben wurde, gerechtfertigt?

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das ist schwierig abzuschätzen. Ich kenne die Daten nicht, die aufschlüsseln, welche Eingriffe in welcher Form tatsächlich passiert sind. Meines Wissens ist es so, dass sie Niedrigrisikoeingriffe Parazentesen, Aszitespunktion, Pleurapunktion und Endoskopien mit und ohne Biopsien einschließlich Polypektomien enthalten haben. Ich persönlich habe keine Aufschlüsselung erhalten, was für Eingriffe mit welcher Polypengröße, mit welcher thermischen oder mechanischen Blutstillungsmethode etc. durchgeführt wurden. Man muss natürlich sagen, wenn die DGVS als Vertretung der Gastroenterologen in ihrer Leitlinienempfehlung bei Patienten ohne chronische Lebererkrankung die Polypektomie über 10 mm, also Polypen, die 1 cm im Durchmesser umfassen, als Hochrisikoeingriff ansieht, dann gilt das für Patienten mit chronischer Lebererkrankung und portaler Hypertension erst recht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Frau Ludwig vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Auch ich hätte eine Frage an Herrn Professor Bruns. Wo ganz konkret liegt der Benefit für die Patienten durch die Gabe von Avatrombopag? Denn grundsätzlich gibt man das, um Blutungen zu vermeiden. Blutungen wurden in beiden Armen gleichwertig festgestellt, auf niedrigem Niveau. Wo ist jetzt ganz konkret der Benefit für die Patienten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich betreue zum Beispiel viele Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet werden. Im Rahmen der Listungsuntersuchungen, wenn sie eine fortgeschrittene chronische Lebererkrankung haben, müssen die einen Tumorausschluss erhalten. Dazu gehört die Vorsorgekoloskopie. Dazu gehört beispielsweise auch die Entfernung von Zähnen, die kariös sind. Wir haben Patienten, die viele potenzielle Blutungsereignisse im Rahmen dieser Untersuchung zur Lebertransplantation erhalten können. Das Problem ist, wenn wir sie mit Thrombozytenkonzentraten versorgen, ist das so ähnlich, wie bereits von Herrn Hohmann ausgeführt, immer ein Risikofaktor für eine Immunsierung, die zum einen bereits dazu führen kann, dass eine Wirksamkeit späterer Transfusionen nicht mehr gewährleistet ist, zum anderen natürlich auch im Transplantationskontext eine Immunsierung des Patienten bedeuten kann, der nach Transplantation Antikörper gegen fremde Eiweißbestandteile entwickelt, die entsprechend zu einer Abstoßung beitragen können. Wir sehen also neben den ganz klar benannten Problemen: Es ist eine rare Ressource, es ist mit einem Transfusionsrisiko assoziiert, es ist mit einer Immunsierung assoziiert. Wir sehen gerade im Kontext der Lebertransplantation Probleme, die durch eine Immunsierung hinzukommen.

Unabhängig davon, auch außerhalb des Lebertransplantationskontextes sind wir froh, wenn wir Thrombozytentransfusionen bei diesen Patienten aufgrund des infektiologischen Risikos, aufgrund des immunologischen Risikos, aufgrund der Begrenztheit der Ressource vermeiden können. Ich finde den Ansatz der Vermeidung der Thrombozytenkonzentration ganz wichtig

und in der täglichen Praxis nicht nur bei Thrombozytenkonzentrationsfusionen, sondern auch bei Erythrozyten einen ganz wichtigen Punkt, dass mit dieser Ressource sparsam umgegangen wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG führt aus, dass bei der Patientengruppe, die bei den invasiven Eingriffen ein niedriges Blutungsrisiko hat, eine Thrombozytentransfusion bis zu einem Grenzwert von 20.000 gemacht werden soll. Sie haben die drei Gruppen niedriges Blutungsrisiko, mittleres Blutungsrisiko und hohes Blutungsrisiko. Wie war der Thrombozytenausgangswert bei den Patienten in den Studien mit niedrigem Blutungsrisiko? Wir haben das nur für die Gesamtstudie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Herr Bruns, bitte.

(Frau Bickel: Es ging von meiner Seite eher an den pU!)

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich kann diese Frage nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht es vom pU? – Herr Dr. Mechelke, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Wie bereits beschrieben, gemäß Einschlusskriterien mussten alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, einen Thrombozytenwert unter 50.000 haben. Genauso musste man für den Patienten einen Bedarf für eine Thrombozytentransfusion sehen, wenn der Thrombozytenwert nicht signifikant ansteigt. In der Studie war der mittlere Thrombozytenausgangswert im ADAPT-1 und ADAPT-2 im Bereich von 36.000 bis 38.000, im Median bei 37.500 bis 39.000. Informationen zu einer detaillierten Verteilung für die Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Blutungsrisiko liegen uns so nicht vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Mayer vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Mayer: Herr Bruns, ich hätte eine Nachfrage an Sie bezüglich der von Frau Ludwig gestellten Frage. Ich möchte das Risiko der Thrombozytentransfusion thematisieren. Wir wissen, dass das Risiko für Hepatitis bzw. HIV bei mehr als 1 : x Millionen liegt. Das ist ein Risiko, das hier in keiner Weise eintreten kann bzw. selten ist. Auf der anderen Seite würden bakterielle Infektionen, die bei Thrombozytentransfusionen bekannt sind, in der Akutphase logischerweise detektierbar gewesen sein. Sie sind aber meines Wissens in der Studie so nicht aufgetreten. Von daher stellt sich mir die Frage konkret, unabhängig von der Ressource, von Konzentraten, was konkret der Benefit ist. Wir haben ein neues Medikament, das potenziell Nebenwirkungen hat, die, weil es neu ist, nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten auftreten konnten. Hingegen haben wir ein abstraktes Risiko von Thrombozytenkonzentraten, die im Bereich von 1 : mehreren Millionen liegt, von dem wir wissen. Denn langjährig haben wir Thrombozyten und deren Nebenwirkungen detektiert und dokumentiert. Jenseits der Lebertransplantation und der Immunisierungsthematik, wo liegt der Benefit? Es geht hier um das Prophylaktische bei operativen Eingriffen. Wo habe ich den Benefit, wenn ich einen planbaren Eingriff habe, sozusagen Thrombozyten bestellen kann und die kriegen kann, wo ist der Unterschied, eines der zwei Konzentrate oder dieses Medikament präoperativ zu geben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mayer. – Herr Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das kann ich nur aus hepatologischer Sicht beantworten. Beispielsweise wissen wir, dass jenseits von Hepatitis-B-, -C- und HIV-Risiko für die Erythrozytenkonzentrate ein 1 : 5.000- bis 1 : 7.000-faches Risiko beispielsweise für eine Hepatitis-E-Übertragung vorliegt, was zu der Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts geführt hat, auch die Erythrozytenkonzentrate auf Hepatitis E zu testen. Beispielsweise geht es im Kontext der Leber um deutlich häufiger vorliegende Komplikationen.

Der zweite Punkt ist sicherlich die Assoziation mit einem transfusionsassoziierten Lungenödem. Das ist das sogenannte TRALI, das relativ unberechenbar auch nach mehrfacher Transfusion von Thrombozytenkonzentraten häufig auftreten kann. Da ich nicht beauftragt war, den generellen Zusatznutzen darzustellen, sondern die Fragen der DGVS anzubringen, kann ich das nur aus meiner persönlichen Sicht beantworten. Ich habe dieses Jahr einen Patienten nach einer Lebertransplantation beispielsweise durch ein transfusionsassoziiertes Lungenödem im Rahmen der Transplantation verloren. Somit sind wir stark daran interessiert, in diesem Kontext Transfusionen von Thrombozyten zu reduzieren. Gerade wenn es um planbare, elektive Eingriffe geht, was in meinem Berufsalltag häufig vorkommt, wie ich ausgeführt habe, beispielsweise wenn wir den Patienten für die genannten Untersuchungen einbestellen, die auch mit Polypektomien oder Zahnextraktionen verbunden sein können, manchmal auch mit Biopsien von Organen, sehe und begrüße ich die Verfügbarkeit und den Zusatznutzen eines solchen Präparates, weil ich über eine fünftägige Gabe in einen sicheren Bereich gelangen kann und keine Transfusion durchführen muss. Natürlich gibt es in anderen Tätigkeitsbereichen von anderen Kollegen, die Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten vor allem in der Onkologie, in der Hämatologie durchführen, spezielle Konstellationen, in der man zusätzlichen Nutzen erwarten kann. Aber wenn Sie mich nach meiner Berufserfahrung, nach meiner Einschätzung fragen: Ich bin froh, jede Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates zu vermeiden. Schlagwort: Hepatitis E, transfusionsassoziiertes Lungenödem, Alloimmunisierung. Das sind Sachen, die deutlich mehr als 1 : 100.000 bis 1 : 1.000.000 auftreten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Herr Mayer, eine Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: TRALI ist meines Wissens 1 : 10 bis 1 : 100.000, es ist ein nicht sehr häufiges Event. Wir kennen das Medikament noch nicht sehr gut. Das heißt, da sind Nebenwirkungen in dieser Größenordnung noch nicht bekannt, weil es noch nicht so oft angewendet worden ist.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Für TRALI ist 1 : 5.000 als Inzidenz bekannt.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine andere Frage. Ich weiß nicht, ob Sie der richtige Adressat sind oder möglicherweise der Unternehmer. Gibt es Untersuchungen, inwieweit bei Patienten mit zusätzlich gestörter Thrombozytenfunktion, die nicht nur eine niedrige Zahl aufweisen, sondern möglicherweise durch Medikamente oder andere Einflüsse eine Thrombozytenfunktionsstörung haben, die Gabe von Avatrombopag genauso schnell zu der gewünschten Verbesserung der Blutungssituation führen kann, also zu einer prophylaktischen, als Ersatz von Thrombozyten? Bei Thrombozytenfunktionsstörungen sind natürlich die vorhandenen Thrombozyten erst einmal alteriert. Inwieweit hat das einen Einfluss?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich glaube nicht, dass ich der richtige Adressat bin. Ich kann bloß sagen, dass die Querschnittsleitlinien zur Substitution von Blutprodukten die Grenzwerte und die Blutungsrisiko-Einschätzung bei Patienten mit Thrombopenie ohne zusätzliche Thrombozytenfunktionsstörung festgelegt hat, sodass es daraus ableitend wahrscheinlich ist, dass da eine deutlich höhere Konzentration vor der Substitution eine Rolle spielen müsste. Wenn es inhärente Thrombozytenfunktionsdefekte sind, die beispielsweise auf der Strukturstörung eines Oberflächenproteins beruhen, wird das sicherlich durch Avatrombopag nicht korrigiert werden. Aber da müsste ich an die Durchführenden und die Beteiligten der Zulassungsstudien und an die Pharmafirma verweisen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagen.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Dazu haben wir keine Untersuchungen, keine Daten. In den Zulassungsstudien sind die Patienten mit den chronischen Lebererkrankungen. Dann haben wir die Zulassungsstudie mit Patienten mit der Immunthrombozytopenie, aber darüber hinaus keine Daten dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine weitere Frage an Herrn Bruns, und zwar wie er den Ausschluss von Patienten mit einem MELD-Score von über 24 Punkten – in beiden Studien waren die ausgeschlossen – bewertet, ob das sachgerecht ist.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich glaube, das ist im Rahmen einer Zulassungsprüfung ein Einschluss- und Ausschlusskriterium, das häufig gewählt wird, weil Patienten mit einem MELD-Score über 24 wirklich schwerkranke Patienten sind, bei denen unerwünschte Ereignisse im Bereich von 90 Prozent stattfinden. Wir haben leider die Situation, dass Zulassungsstudien häufig nicht bei Patienten mit End-Stage-Lebererkrankung oder End-Stage-Nierenerkrankung durchgeführt werden. Ich würde mir wünschen, dass die Zulassung diese Patienten umfasst. Ich würde mir auch wünschen, dass diese Patienten untersucht worden wären, weil das, wenn es darum geht, Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung invasiven Eingriffen zuzuführen, bedeutsam ist. Ein Patient mit einem MELD-Score von 24 hat eine mittlere Lebenserwartung von etwa einem Jahr. Das heißt, das sind wirklich schwerkranke Patienten. Ich kann aus Zulassungstechnischer Sicht und auch aus Studiendesigngesichtspunkten nachvollziehen, diese Patienten nicht einzuschließen, da die Verteilung dieser Patienten einen starken Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben könnte. Ich weiß aber nicht, ob das die eigentliche Ursache für den Ausschluss dieser Patienten ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Dazu hat sich auch der pU gemeldet, Frau Glockner.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Ich wollte noch ergänzen, dass wir eine PASS-Studie bei Patienten mit einem MELD-Score über 24 planen. Da läuft gerade die Feasibility. Das heißt, eine solche Studie wird es bei diesen Patienten geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Bickel dran.

Frau Bickel: Eine weitere Frage an Herrn Professor Bruns. Würden Sie sagen, dass es sich schon durchgesetzt hat, das Medikament prophylaktisch zu geben, im Vergleich zu Thrombozytenkonzentraten? Oder wie sehen Sie den Stellenwert dieses neuen Medikaments?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das kann ich nur subjektiv beantworten. Zahlen liegen mir dazu nicht vor. Ich glaube, dass das Präparat im Moment noch nicht so häufig eingesetzt wird, wie es eingesetzt werden könnte. Ich kann Ihnen aus persönlicher Sicht sagen, dass ich in den letzten drei Monaten keinen Patienten behandelt habe, der Avatrombopag erhalten hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Ludwig, bitte, noch einmal.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung bemängelt, dass Sie die Anteile von fehlenden Werten für die Patienten mit Blutungen mit einem Schweregrad über WHO-Grad 2 nicht geliefert haben, also die Verteilung der Patienten mit den fehlenden Werten. Können Sie dazu etwas nachliefern oder nicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Wir haben in der Stellungnahme beschrieben, dass die Patienten, bei denen diese Werte nicht vorlagen, die Ergebnisse nicht verzerren. Die Patienten, für die keine Informationen vorlagen, ob sie ein niedriges, mittleres oder ein hohes Blutungsrisiko

hatten, wurden nicht operiert. Deswegen verzerrt das die Ergebnisse nicht. – Habe ich Ihre Frage richtig verstanden bzw. beantwortet?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Man hätte wissen müssen, welcher Eingriff bei denen geplant war. Denn sonst weiß man nicht, zu welcher Gruppe sie gehören.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Becker dazu.

Frau Dr. Becker (Sobi): Wir haben in der Stellungnahme dargelegt, dass die fehlenden Werte für den primären Endpunkt bei der Verzerrung keine Rolle spielen, weil alle Patienten, die keine Werte für den primären Endpunkt hatten, auch keinen Eingriff hatten und daher keine Einordnung in die verschiedenen Blutungsrisiken hatten. Das ist das, worauf Herr Mechelke gerade eingegangen ist. Sie wollten speziell etwas zu den Blutungsereignissen wissen. Da ist es so, dass die Blutungsereignisse überhaupt relativ gering waren. Wie da genau die Verteilung der fehlenden Werte ist, dazu liegen mir keine Informationen vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Becker. – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Direkt zu den fehlenden Werten. Aus unserer Sicht ist das vom Ansatz her nicht adäquat, weil die fehlenden Werte nicht für eine ITT-Analyse zur Verfügung stehen. Da würden wir alle Patientinnen und Patienten in der Auswertung sehen wollen, unabhängig davon, ob sie nachher operiert werden. Wie Frau Ludwig es schon beschrieben hat, ist es so, dass es eine geplante OP gibt, die ein gewisses Blutungsrisiko hat. Unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten diese Operation bekommen haben oder nicht – es wird im normalen Leben auch so sein, dass eine Operation ausfällt –, würden wir sie in der Analyse gerne sehen. Von daher hat sich der Punkt des hohen Verzerrungspotenzials an dieser Stelle für uns nicht aufgelöst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das würde gerne Frau Becker vom pU kommentieren. Bitte schön, Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Sobi): Es ist so gewesen, dass für die ITT-Analyse des primären Endpunktes Patienten mit fehlenden Werten konservativ imputiert wurden. Das heißt, Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder angesehen. Bei der Betrachtung von Patienten mit verschiedenen Blutungsrisiken gibt es keine fehlenden Werte in diesem Sinne. Da liegen uns die entsprechenden Informationen nicht vor. Nehmen wir die Analysen, die im Bewertungsbericht des IQWiG vorgenommen wurden. In diesem Zahlenwerk arbeiten wir nur mit berichteten Werten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Becker. – Weitere Fragen? – Frau Nink noch einmal.

Frau Nink: Nur um das klarzustellen: Das heißt, dass wir in den Analysen, in denen das nach dem Blutungsrisiko unterteilt ist, keine ITT-Auswertung haben, weil diese Werte fehlen. In der Gesamtbetrachtung sind sie natürlich enthalten, da sind sie konservativ ersetzt – das haben Sie richtig beschrieben –, aber in den Subgruppenanalysen nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ahrens, KBV.

Frau Dr. Ahrens: Ich hätte eine Frage an den klinischen Experten, Professor Bruns. Wie ist aus Ihrer Sicht die klinische Einschätzung zu den Nebenwirkungen von Avatrombopag?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Als Nebenwirkungen sind hier vor allem Nebenwirkungen aufgeführt, die wir bei anderen Wachstumsfaktoren auch sehen, also Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, gastrointestinale Verträglichkeit, ohne Unterschiede zwischen den verschiedenen Kontroll- bzw. Placeboarmen. Ich schätze sie als erwartbar und konservativ gut

managebar ein. Mir sind keine Signale aufgefallen, die mich als Kliniker hätten stutzig machen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist die Frage für Sie beantwortet, Frau Ahrens?

(Frau Dr. Ahrens: Ja, danke!)

Weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann ist die Fragerunde nach 38 Minuten beendet. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer, also Ihnen, Herr Hohmann, Gelegenheit geben, die letzten fast 40 Minuten Revue passieren zu lassen und aus Ihrer Sicht zu kommentieren. Bitte schön, Sie haben sozusagen das letzte Wort.

Herr Hohmann (Sobi): Meine Damen und Herren, zunächst ganz herzlichen Dank für Ihre Fragen und die lebendige Diskussion. Ich denke, diese Diskussion hat klar gezeigt, dass es keine einfache Antwort auf die Frage gibt, wann bei CLD-Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko des Eingriffs eine prophylaktische Transfusion indiziert ist. Wir haben gesehen, dass bei diesen Patienten für alle Eingriffe eine patientenindividuelle Einschätzung des Blutungsrisikos vorgenommen werden muss. Diese Einschätzung basiert auf einer Vielzahl von Faktoren wie der klinischen Anamnese, Komorbiditäten, Komedikationen, klinischen Faktoren und natürlich auch den lokalen Standards im jeweiligen Zentrum.

Zum Abschluss möchte ich daran erinnern, dass wir es bei der heutigen Diskussion über Avatrombopag mit dem ersten und bisher einzigen verfügbaren Medikament zu tun haben, das es für diese schwer betroffenen Patientengruppen in Deutschland gibt. Durch eine Avatrombopag-Therapie kann diesen Patienten eine Transfusion mit einem Blutprodukt erspart werden. Darüber hinaus wird den Patienten ein dringend benötigter Eingriff überhaupt erst ermöglicht, die auf Thrombozytenkonzentrate nicht adäquat ansprechen oder die aus anderen Gründen nicht mit Thrombozytenkonzentraten versorgt werden können, und das alles bei einer mit Placebo vergleichbaren Sicherheit und einem im Vergleich zu Thrombozytenkonzentraten größeren Zeitfenster für den invasiven Eingriff. Durch Avatrombopag ist eine flexiblere und zugleich verlässlichere Planung invasiver Eingriffe möglich.

Ich möchte mich nochmals für die gute Diskussion bedanken. Wir freuen uns auf den zweiten Teil, zur ITP.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann, für Ihre Worte. Sie dürfen sicher sein, dass alles, was hier diskutiert worden ist, in die weitere Diskussion einfließt und eine große Rolle spielt. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern ganz herzlich bedanken, insbesondere bei Herrn Professor Bruns, der uns hier Rede und Antwort gestanden hat.

Ich beende damit diese Anhörung und wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 15:42 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-021 Avatrombopag

Stand: März 2020

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Avatrombopag für die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Avatrombopag B02BX08 Doptelet®	Anwendungsgebiet laut Zulassung (vom 20.06.2019): Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.
Humanes Thrombozytenkonzentrat	Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist indiziert zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Bildungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein. Damit durch die Zufuhr von Plättchen eine Besserung der thrombozytär bedingten Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte vor der Behandlung zunächst deren Ursache abgeklärt werden. (FI Stand September 2013)
Lusutrombopag B02BX07 Mulpleo®	Mulpleo is indicated for the treatment of severe thrombocytopenia in adult patients with chronic liver disease undergoing invasive procedures.

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand März 2020.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2020-B-021 (Avatrombopag)

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 10. März 2020

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	5
2 Systematische Recherche	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte	6
3.2 Cochrane Reviews.....	7
3.3 Systematische Reviews	13
3.4 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	23
Referenzen	25

Abkürzungsverzeichnis

AVH	Acute variceal haemorrhage
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
CDP	Clinical practice guideline
CPB	Cardiopulmonary bypass
CVC	Central venous catheter
EASL	European Association for the Study of the Liver
ECRI	ECRI Guidelines Trust
FFP	Fresh frozen plasma
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GDG	Guideline development group
GI	Gastrointestinal
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluations
Hb	Haemoglobin
HR	Hazard Ratio
ICU	Intensive Care Unit
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LP	Lumbar puncture
LVP	large-volume paracentesis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
PDT	Percutaneous dilational tracheotomy
PPCD	post-paracentesis circulatory dysfunction
PT	Prothrombin time
RR	Relative Risiko

SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TPO	Thrombopoietin
TRALI	Transfusion-related acute lung injury
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Thrombozytopenie* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 12.02.2020 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Die Recherche ergab 780 Quellen. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 4 Quellen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es wurden keine relevanten G-BA Beschlüsse / IQWiG Berichte identifiziert.

3.2 Cochrane Reviews

Estcourt LJ et al., 2018 [1].

Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count

Fragestellung

To determine the clinical effectiveness and safety of prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count.

Methodik

Population:

- People of all ages with a low platelet count who were due to have surgery including invasive procedures.

Intervention/Komparator:

- Comparison 1: prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus no prophylactic platelet transfusion prior to surgery (placebo or no treatment).
- Comparison 2: prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus alternative treatments (cryosupernatant, antifibrinolytics, TPO mimetics).
- Comparison 3: different platelet count thresholds for administering a prophylactic platelet transfusion prior to surgery.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Mortality (all-causes, secondary to bleeding, secondary to thromboembolism and secondary to infection) within 30 days and 90 days of surgery.
- Number of participants with major procedure-related bleeding within seven days of surgery, defined as:
 - surgical site bleeding requiring a second intervention or reoperation or surgical site bleeding that causes a haematoma or haemarthrosis of sufficient size to delay mobilisation or wound healing;
 - bleeding of sufficient size to cause delayed wound healing, or wound infection or surgical site bleeding that was unexpected and prolonged or caused haemodynamic instability (as defined by the study) that was associated with a 20 g/L drop in haemoglobin (Hb);
 - bleeding that required two or more units of wholeblood/red cells within 24 hours of the bleeding;
 - bleeding defined by the study with no further details.

Secondary outcomes

- Number of participants with minor procedure-related bleeding within seven days of surgery (e.g. haematoma, prolonged bleeding at surgical site that did not fulfil the definition for major bleeding).

- Number of platelet transfusions per participant and number of platelet components per participant.
- Number of red cell transfusions per participant and number of red cell components per participant.
- Proportion of participants requiring additional interventions to stop bleeding (surgical; medical, e.g. tranexamic acid; other blood products, e.g. fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate, fibrinogen) within seven days of surgery.
- Quality of life assessment.
- Serious adverse events due to:
 - transfusion (transfusion reactions, TRALI, transfusion-related infection, transfusion-associated circulatory overload, transfusion-related dyspnoea) within 24 hours of the transfusion;
 - surgery (e.g. delayed wound healing, infection) within 30 days after the operation.
- Length of hospital stay and length of ICU stay.
- Venous and arterial thromboembolism (including deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, myocardial infarction).

Recherche/Suchzeitraum:

- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL, the Cochrane Library, 2017, Issue 12), MEDLINE (OvidSP, Epub Ahead of Print, In-Process and other Non-Indexed Citations, and 1946 to 11 December 2017), PubMed (for e-publications ahead or print only) (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed), Embase (OvidSP, 1974 to 11 December 2017), CINAHL (EBSCOHost, 1937 to 11 December 2017), Transfusion Evidence Library (www.transfusionevidencelibrary.com; 1950 to 11 December 2017 – this included a search of grey literature), LILACS (1982 to present) (lilacs.bvsalud.org/en/), Web of Science: Conference Proceedings Citation Index-Science (CPCI-S) (Thomson Reuters, 1990 to 11 December 2017)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Charakteristika der Population:

Trials comparing platelet transfusions with no transfusion before the surgical procedure

- One trial (72 participants) compared platelet transfusion to no platelet transfusion before a surgical procedure (Veelo 2012). It included people requiring mechanical ventilation who had mild coagulation disorders (defined as prothrombin time (PT) 14.7 seconds to 20.0 seconds, or platelet count $40 \times 10^9/L$ to $100 \times 10^9/L$, or active treatment with aspirin (acetylsalicylic acid), or any combination) who required a percutaneous dilational tracheotomy (PDT).

Trials comparing platelet transfusion to alternative treatments before the surgical procedure

- Two trials (108 participants) compared platelet transfusions to different alternative treatments (Basu 2012; Stanca 2010). Both included adults with liver disease, and excluded people with bleeding disorders, hepatocellular carcinoma and treatment with antiplatelet medications. Participants in Basu 2012 had severe thrombocytopenia (no further details). Stanca 2010 included people with moderate coagulopathy (defined as platelet count of $30 \times 10^9/L$ to $50 \times 10^9/L$) (22 participants), or an international normalised ratio (INR) of 2.0 to 3.0, or both. In Basu 2012, the procedure was percutaneous liver biopsy, and in Stanca 2010, the procedure was dental extractions.

Qualität der Studien:

- All three included trials in this review were RCTs; however, none of the trials were free from methodological bias. See the visual summary of the risk of bias assessment on each domain. Two trials were at risk of performance and detection bias, this was due to the nature of the intervention “platelet transfusion” (Stanca 2010; Veelo 2012). Most 'Risk of bias' tool domains of one of the included trial were at unclear risk of bias as the trial was only available as an abstract (Basu 2012).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Basu 2012	?	?	+	+	?	?	?
Stanca 2010	+	+	-	-	?	?	+
Veelo 2012	+	+	-	-	+	-	?

Studienergebnisse SUMMARY OF FINDINGS

Summary of findings for the main comparison. Prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus no prophylactic platelet transfusion prior to surgery

Prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus no prophylactic platelet transfusion prior to surgery						
Patient or population: people with a low platelet count						
Setting: surgery						
Intervention: platelet transfusion						
Comparison: no platelet transfusion						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no platelet transfusion	Risk with platelet transfusion				
All-cause mortality within 30 days of surgery	Study population		RR 0.78 (0.41 to 1.45)	72 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b}	—
	405 per 1000	316 per 1000 (166 to 588)				
Mortality secondary to bleeding within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to thromboembolism within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to infection within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Number of participants with major bleeding within 7 days of surgery (surgical site bleeding requiring a second intervention or reoperation or surgical site bleeding that causes a haematoma or haemarthrosis of sufficient size to delay mobilisation or wound healing)	Study population		RR 1.60 (0.29 to 8.92)	64 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{b,c}	—
	61 per 1000	97 per 1000 (18 to 541)				
The number of participants with minor procedure-related bleeding within 7 days of surgery	Study population		RR 1.29 (0.90 to 1.85)	64 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,c,d}	—
	576 per 1000	743 per 1000 (518 to 1000)				
Serious adverse events (surgery-related adverse effects within 30 days)	No events occurred in either study arm		64 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,c,d}	—	

*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aOnly adults in the intensive care unit were included in this trial (downgraded one level for indirectness).
^bThe confidence intervals included a serious risk of harm or benefit (downgraded two levels for imprecision).
^cThis is a subjective outcome and the trial was unblinded (downgraded one level for risk of bias).
^dThe confidence intervals included a risk of harm or benefit (downgraded one level for imprecision).

Summary of findings 2. Prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus alternative treatments

Prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus alternative treatments						
Patient or population: people with a low platelet count						
Setting: surgery						
Intervention: platelet transfusion						
Comparison: desmopressin						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with desmopressin	Risk with platelet transfusion				
All-cause mortality within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—

Mortality secondary to bleeding within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to thromboembolism within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to infection within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Number of participants with major bleeding within 7 days of surgery (bleeding that required ≥ 2 units of whole blood/red blood cells within 24 hours of the bleeding)	No events in either study arm			36 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b,c}	—
Number of participants with minor procedure-related bleeding within 7 days of surgery	Study population		RR 0.89 (0.06 to 13.23)	36 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b,c}	—
	59 per 1000	52 per 1000 (4 to 778)				
Serious adverse events (transfusion-related adverse effects within 24 hours of the transfusion)	Study population		RR 2.70 (0.12 to 62.17)	36 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b,c}	—
	0 per 1000	0 per 1000 (0 to 0)				

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aOpen-label trial (downgraded one level for risk of bias).

^bStudy only included adults with chronic liver disease (downgraded one level for indirectness).

^cConfidence intervals included a serious risk or benefit or treatment (downgraded one level for imprecision, as already downgraded one level for indirectness and risk of bias).

Summary of findings 3. Different platelet count thresholds for administering a prophylactic platelet transfusion prior to surgery

Different platelet count thresholds for administering a prophylactic platelet transfusion prior to surgery

Patient or population: people with a low platelet count

Setting: surgery

Intervention: platelet transfusion

Comparison: TPO mimetic

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	N° of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with TPO mimetic	Risk with platelet transfusion				
All-cause mortality within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to bleeding within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to thromboembolism within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Mortality secondary to infection within 30 days of surgery – not reported	—	—	—	—	—	—
Number of participants with major bleeding within 7 days of surgery	No bleeding in any of the study arms			65 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b}	—
Number of participants with minor procedure-related bleeding within 7 days of surgery	No bleeding occurred in any of the study arms			65 (1 RCT)	⊕⊕⊕⊕ Very low ^{a,b}	—
Serious adverse events – not reported	—	—	—	—	—	—

^aThe risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio; TPO: thrombopoietin.

GRADE Working Group grades of evidence

High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

^aStudy only included adults with chronic liver disease (downgraded one level for indirectness).
^bNo events occurred (downgraded two levels for imprecision).

- Quality of the evidence

- Overall, the quality of evidence was rated according to the GRADE methodology as very low across different outcomes due to high risk of bias (unblinded studies), imprecision of the estimates, and indirectness (only adults with liver disease or adults in the ICU were included in the studies).

We assessed the GRADE quality of evidence as very low for:

- all-cause mortality;
- number of participants with major procedure-related
- bleeding within seven days of surgery
- number of participants with minor procedure-related
bleeding within seven days of surgery
- serious adverse events

We could not assess the quality of the evidence for: mortality secondary to bleeding, mortality secondary to thromboembolism and mortality secondary to infection because none of the trials reported these outcomes.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Findings of this review were based on three small trials involving minor surgery in adults with thrombocytopenia. We found insufficient evidence to recommend the administration of preprocedure prophylactic platelet transfusions in this situation with a lack of evidence that transfusion resulted in a reduction in postoperative bleeding or all-cause mortality. The small number of trials meeting the inclusion criteria and the limitation in reported outcomes across the trials precluded meta-analysis for most outcomes. Further adequately powered trials, in people of all ages, of prophylactic platelet transfusions compared with no transfusion, other alternative treatments, and considering different platelet thresholds prior to planned and emergency surgical procedures are required. Future trials should include major surgery and report on bleeding, adverse effects, mortality (as a long-term outcome) after surgery, duration of hospital stay and quality of life measures.

3.3 Systematische Reviews

Es wurden keine relevanten systematischen Reviews identifiziert.

3.4 Leitlinien

National Clinical Guideline Centre, 2015 [4].

National Institute for Health and Care Excellence (NICE)

Blood transfusion

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers the assessment for and management of blood transfusions in adults, young people and children over 1 year old. It covers the general principles of blood transfusion, but does not make recommendations relating to specific conditions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Konsensusprozesse (unklar, ob formal) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE, Embase, and The Cochrane Library till 29 January 2015

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Table 2: Description of the elements in GRADE used to assess the quality of intervention studies

Quality element	Description
Risk of bias ('Study limitations')	Limitations in the study design and implementation may bias the estimates of the treatment effect. High risk of bias for the majority of the evidence decreases confidence in the estimate of the effect
Inconsistency	Inconsistency refers to an unexplained heterogeneity of results
Indirectness	Indirectness refers to differences in study population, intervention, comparator and outcomes between the available evidence and the review question, or recommendation made, such that the effect estimate is changed
Imprecision	Results are imprecise when studies include relatively few patients and few events and thus have wide confidence intervals around the estimate of the effect. Imprecision results if the confidence interval includes the clinically important threshold
Publication bias	Publication bias is a systematic underestimate or an overestimate of the underlying beneficial or harmful effect due to the selective publication of studies

Table 3: Levels of quality elements in GRADE

Level	Description
None	There are no serious issues with the evidence
Serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 1 level
Very serious	The issues are serious enough to downgrade the outcome evidence by 2 levels

Table 4: Overall quality of outcome evidence in GRADE

Level	Description
High	Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect
Moderate	Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate
Low	Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate
Very low	Any estimate of effect is very uncertain

Sonstige Hinweise

- Die Empfehlungen beziehen sich nicht spezifisch auf Personen mit chronischer Lebererkrankung.

Empfehlungen

Platelet: Thresholds and Targets

Empfehlung 1: Patients with thrombocytopenia who are bleeding

- 19. Offer platelet transfusions to patients with thrombocytopenia who have clinically significant bleeding (World Health Organization [WHO] grade 2) and a platelet count below 30×10^9 per litre. 20.
- 20. Use higher platelet thresholds (up to a maximum of 100×10^9 per litre) for patients with thrombocytopenia and either of the following:
 - severe bleeding (WHO grades 3 and 4)

- bleeding in critical sites, such as the central nervous system (including eyes).

Quality of evidence

- No studies were identified which met the review protocol criteria.
- The recommendations for platelet transfusion for patients who were bleeding and were thrombocytopenic were based on the consensus expert opinion of the GDG members.
- There was no specific evidence available for the use of platelets in the paediatric population.

Empfehlung 2: Patients who are not bleeding or having invasive procedures or surgery

- 21. Offer prophylactic platelet transfusions to patients with a platelet count below 10×10^9 per litre who are not bleeding or having invasive procedures or surgery, and who do not have any of the following conditions:
 - chronic bone marrow failure
 - autoimmune thrombocytopenia
 - heparin - induced thrombocytopenia
 - thrombotic thrombocytopenic purpura

Quality of evidence

- The quality of evidence for most of the outcomes was low or very low by GRADE criteria. This was largely due to risk of bias arising from a lack of allocation concealment, inadequate blinding, serious or very serious imprecision and indirectness of population and outcomes.
- The recommendation was based on this evidence and the consensus expert opinion of the GDG members.
- There was no specific evidence available for the use of platelets in the paediatric population.

Empfehlung 3: Patients who are having invasive procedures or surgery

- 22. Consider prophylactic platelet transfusions to raise the platelet count above 50×10^9 per litre in patients who are having invasive procedures or surgery.
- 23. Consider a higher threshold (for example $50 - 75 \times 10^9$ per litre) for patients with a high risk of bleeding who are having invasive procedures or surgery, after taking into account:
 - the specific procedure the patient is having
 - the cause of the thrombocytopenia
 - whether the patient's platelet count is falling
 - any coexisting causes of abnormal haemostasis.
- 24. Consider prophylactic platelet transfusions to raise the platelet count above 100×10^9 per litre in patients having surgery in critical sites, such as the central nervous system (including the posterior segment of the eyes).

Quality of evidence

- The recommendations for prophylactic platelet transfusions in patients who were undergoing invasive procedures or surgery were based on indirect evidence and the consensus expert opinion of the GDG members.
- The quality of the indirect evidence for most of the outcomes was low or very low by GRADE criteria. This was largely due to risk of bias arising from a lack of allocation concealment, inadequate blinding, serious or very serious imprecision and indirectness of population and outcomes.

Empfehlung 4: When prophylactic platelet transfusions are not indicated

- 25. Do not routinely offer prophylactic platelet transfusions to patients with any of the following:
 - chronic bone marrow failure
 - autoimmune thrombocytopenia
 - heparin - induced thrombocytopenia
 - thrombotic thrombocytopenic purpura.
- 26. Do not offer prophylactic platelet transfusions to patients having procedures with a low risk of bleeding, such as adults having central venous cannulation or any patients having bone marrow aspiration and trephine biopsy.

Quality of evidence

- No studies were identified which met the review protocol criteria. The recommendation was based on the consensus expert opinion of the GDG members.

Kaufmann RM, 2015 [3].

AABB (formerly, American Association of Blood Banks)

Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These guidelines were designed to provide pragmatic recommendations, based on the best available published evidence, about when platelet transfusion may be appropriate in adult patients. For several common clinical situations, we attempted to identify a platelet count threshold below which platelet transfusion may improve hemostasis and above which platelet transfusion is unlikely to benefit the patient. We did not attempt to address all clinical situations in which platelets may be transfused, and these guidelines are not intended to serve as standards. Clinical judgment, and not a specific platelet count threshold, is paramount in deciding whether to transfuse platelets.

These guidelines provide advice for adult patients who are candidates for platelet transfusion.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft teilweise zu (keine Patientenbeteiligung);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;

- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt: unklar;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

PubMed from 1946 to the first week of April 2013, and the Cochrane Central Register of Controlled Trials and Web of Science from 1900 to the first week of April 2013; an updated search of these databases was done from the first week of April 2013 to the first week of September 2014.

LoE/GoR

- Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE)

Sonstige Hinweise

- Die Empfehlungen beziehen sich nicht spezifisch auf Personen mit chronischer Lebererkrankung.

Empfehlungen

Clinical Setting 2: Adult Patients Having Minor Invasive Procedures

Recommendation 2:

The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having elective central venous catheter placement with a platelet count less than 20×10^9 cells/L.

Quality of evidence: low; strength of recommendation: weak.

Recommendation 3:

The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having elective diagnostic lumbar puncture with a platelet count less than 50×10^9 cells/L.

Quality of evidence: very low; strength of recommendation: weak.

Rationale for Recommendations

Serious bleeding complications after CVC placement are rare, and when they occur, they are often unrelated to the platelet count (such as accidental arterial puncture). In aggregate, the existing data support the use of a 20×10^9 – cells/L platelet count threshold for CVC placement. The reported studies included patients with a wide range of primary diagnoses; this recommendation is intended to be broadly applicable to adult patients with hypoproliferative thrombocytopenia.

Bleeding complications are rare with LPs, but hemorrhage anywhere in the central nervous system has the potential to cause devastating neurologic sequelae. In the absence of better published data supporting the safety of a lower threshold in adult patients, a fairly liberal

platelet count threshold for LPs (that is, 50×10^9 cells/L) seems prudent. The 50×10^9 – cells/L threshold is intended for simple diagnostic or therapeutic LPs only. Despite a lack of supportive data, a greater platelet count is often recommended for other procedures, such as epidural anesthesia (50, 51).

Clinical Setting 3: Adult Patients Having Major Elective Nonneuraxial Surgery

Recommendation 4:

The AABB suggests prophylactic platelet transfusion for patients having major elective nonneuraxial surgery with a platelet count less than 50×10^9 cells/L.

Quality of evidence: very low; strength of recommendation: weak.

Recommendation 5:

The AABB recommends against routine prophylactic platelet transfusion for patients who are nonthrombocytopenic and have cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB). The AABB suggests platelet transfusion for patients having CPB who exhibit perioperative bleeding with thrombocytopenia and/or with evidence of platelet dysfunction.

Quality of evidence: very low; strength of recommendation: weak.

Rationale for Recommendations

The consensus opinion of the panel is that platelet counts of 50×10^9 cells/L and greater are safe for major nonneuraxial surgery. There is no evidence of increased perioperative bleeding risk in thrombocytopenic patients with platelet counts greater than 50×10^9 cells/L. We recommend that platelet transfusion be withheld in nonbleeding surgical patients when the platelet count is greater than 50×10^9 cells/L and there is no evidence of coagulopathy. In contrast, we suggest that platelet transfusion should be considered in cardiac surgical patients with perioperative bleeding and thrombocytopenia and/or suspected qualitative platelet abnormalities, which often result from exposure of platelets to the CPB circuit (54). Platelet transfusions are often administered to nonbleeding cardiac surgical patients (55). There are no data supporting this practice, and it should be discouraged.

50. van Veen JJ, Nokes TJ, Makris M. The risk of spinal haematoma following neuraxial anaesthesia or lumbar puncture in thrombocytopenic individuals. *Br J Haematol.* 2010;148:15-25. [PMID: 19775301] doi:10.1111/j.1365-2141.2009.07899.x

51. Choi S, Brull R. Neuraxial techniques in obstetric and nonobstetric patients with common bleeding diatheses. *Anesth Analg.* 2009;109:648-60. [PMID: 19608843] doi:10.1213/ane.0b013e3181ac13d1

54. Whitlock R, Crowther MA, Ng HJ. Bleeding in cardiac surgery: its prevention and treatment—an evidence-based review. *Crit Care Clin.* 2005;21:589-610. [PMID: 15992674]

55. Qureshi H, Lowe D, Dobson P, Grant-Casey J, Parris E, Dalton D, et al; National Blood Service/Royal College of Physicians National Comparative Audit of Blood Transfusion programme. National comparative audit of the use of platelet transfusions in the U.K. *Transfus Clin Biol.* 2007;14:509-13. [PMID: 18359658] doi:10.1016/j.tracli.2008.01.002

European Association for the Study of the Liver, 2018 [2].

EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The following Clinical Practice Guidelines (CPGs) represent the first CPGs on the management of decompensated cirrhosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium: trifft nicht zu (ausschließlich aus der Hepatologie);
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche teilweise dargelegt (keine Suchbegriffe); Auswahl und Bewertung der Evidenz: unklar;
- Konsensusprozesse (unklar, ob formal) und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt: trifft teilweise zu;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert: trifft nicht zu.

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed and Cochrane database searches before 27 March 2018

LoE/GoR

Table 1. Level of Evidence and Grade of Recommendations.

Level of evidence	
I	Randomised, controlled trials
II-1	Controlled trials without randomisation
II-2	Cohort and case-control analytical studies
II-3	Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
III	Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology
Grade of recommendations	
1	Strong recommendation: Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
2	Weaker recommendation: Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted. Recommendation is made with less certainty: higher cost or resource consumption

Sonstige Hinweise

- Die Leitlinie erfüllt nicht ausreichend die methodischen Anforderungen. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz für Personen mit chronischer Lebererkrankung wird die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Empfehlungen

Management of uncomplicated ascites

Grade 3 or large ascites

Empfehlungen

- LVP is the first-line therapy in patients with large ascites (grade 3 ascites), which should be completely removed in a single session (I;1).
- LVP should be followed with plasma volume expansion to prevent PPCD (I;1).

Hintergrundtext

Grade 3 or large ascites. The treatment of choice for the management of patients with grade 3 ascites is represented by LVP. Paracentesis should be performed under strict sterile conditions

using disposable sterile materials. The procedure is associated with a very low risk of local complications, particularly bleeding^{61,62} even in patients with international normalized ratio (INR)>1.5 and platelet count <50,000/II, minor bleeding from puncture site occurred in two out of 142 paracentesis.⁶¹ Thus, there are no data supporting the prophylactic use of fresh frozen plasma of pooled platelets, even though these are employed in many centres when prothrombin activity is below 40% and platelet count <40,000/II. LVP should be avoided in the presence of disseminated intravascular coagulation.

Gastrointestinal bleeding

Prevention and treatment of variceal haemorrhage - Variceal haemorrhage

Empfehlungen

- Acute GI bleeding, both due to gastro-oesophageal varices or to non-variceal lesions, carries a high incidence of complications and mortality in decompensated cirrhosis and therefore requires close monitoring (II-2;1).
- Volume replacement should be initiated promptly to restore and maintain haemodynamic stability (III;1). Either colloids and/or crystalloids should be used (III;1). Starch should not be used for volume replacement (I;1).
- A restrictive transfusion strategy is recommended in most patients with a haemoglobin threshold for transfusion of 7 g/dl and a target range of 7–9 g/dl (I;1).

Hintergrundtext

Acute GI bleeding in cirrhosis, either because of gastro-oesophageal varices or non-variceal lesions, is a medical emergency with a high incidence of complications and high mortality and therefore requires intensive care. Acute variceal haemorrhage (AVH) must be suspected in any cirrhotic patient presenting with upper acute GI bleeding and treatment should be started as soon as bleeding is clinically confirmed, regardless the lack of confirmation by upper endoscopy.¹⁹⁵ Initial therapy should be directed at restoring volaemia.¹⁹⁶ Vasoactive drug therapy^{197,198} and antibiotic prophylaxis^{195,196} should be initiated as soon as AVH is suspected. Goals of therapy in AVH include the control of bleeding, as well as the prevention of early recurrence and the prevention of six-week mortality, which is considered the main treatment outcome by consensus.^{168,199} Blood volume restitution should be initiated promptly to restore and maintain haemodynamic stability to ensure tissue perfusion and oxygen delivery. To facilitate resuscitation at least two catheters should be placed, large enough to allow rapid volume expansion, which can usually be done with crystalloids.¹⁹⁶ No benefit has been demonstrated with the use of colloids compared to crystalloids.²⁰⁰ Red blood cells are used to improve oxygen delivery to tissues in case of severe anaemia. A restrictive transfusion strategy is adequate in most patients with acute GI bleeding, with a haemoglobin threshold for transfusion of 7 g/dl and a target range after transfusion of 7 to 9 g/dl.²⁰¹ The threshold for transfusion may be higher in patients with massive haemorrhage or in those with underlying conditions that preclude an adequate physiological response to acute anaemia. Recommendations regarding management of coagulopathy and thrombocytopenia cannot be made based on currently available data.^{168,169,199}

- [61] Lin CH, Shih FY, Ma MH, Chiang WC, Yang CW, Ko PC. Should bleeding tendency deter abdominal paracentesis? *Dig Liver Dis* 2005;37: 946–951.
- [62] Pache I, Bilodeau M. Severe haemorrhage following abdominal paracentesis for ascites in patients with liver disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;21:525–529.
- [168] De Franchis RBavero VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.
- [169] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WPractice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.
- [195] Garcia-Tsao G, Bosch J. Management of varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *N Engl J Med* 2010;362:823–832.
- [196] Villanueva C, Escorsell A. Optimizing general management of acute variceal bleeding in cirrhosis. *Curr Hepatol Rep* 2014;13:198–207.
- [197] Avgerinos A, Nevens F, Raptis S, Fevery J. Early administration of somatostatin and efficacy of sclerotherapy in acute oesophageal variceal bleeds: the European Acute Bleeding Oesophageal Variceal Episodes (ABOVE) randomised trial. *Lancet* 1997;350: 1495–1499.
- [198] Levacher S, Letoumelin P, Pateron D, Blaise M, Lapandry C, Pourriat JL. Early administration of terlipressin plus glyceryl trinitrate to control active upper gastrointestinal bleeding in cirrhotic patients. *Lancet* 1995;346:865–868.
- [199] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.
- [200] Myburgh JA. Fluid resuscitation in acute illness—time to reappraise the basics. *N Engl J Med* 2011;364:2543–2544.
- [201] Villanueva C, Colomo A, Bosch A, Concepcion M, Hernandez-Gea V, Aracil C, et al. Transfusion strategies for acute upper gastrointestinal bleeding. *N Engl J Med* 2013;368:11–21.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 2 of 12, February 2020) am 11.02.2020

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees
2	(thrombocytopeni* OR thrombocytopaeni* OR thrombopeni*):ti,ab,kw
3	#1 OR #2
4	#3 with Cochrane Library publication date from Feb 2015 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.02.2020

#	Suchfrage
1	thrombocytopenia[mh]
2	((thrombocytopeni*[tiab]) OR thrombocytopaeni*[tiab]) OR thrombopeni*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis[pt] OR meta-analysis[ti] OR systematic literature review[ti] OR this systematic review[tw] OR pooling project[tw] OR (systematic review[tiab] AND review[pt]) OR meta synthesis[ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review[tw] OR integrative research review[tw] OR rapid review[tw] OR umbrella review[tw] OR consensus development conference[pt] OR practice guideline[pt] OR drug class reviews[ti] OR cochrane database syst rev[ta] OR acp journal club[ta] OR health technol assess[ta] OR evid rep technol assess summ[ta] OR jbi database system rev implement rep[ta]) OR (clinical guideline[tw] AND management[tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine[mh] OR best practice*[ti] OR evidence synthesis[tiab]) AND (review[pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms[mh] OR therapeutics[mh] OR evaluation study[pt] OR validation study[pt] OR guideline[pt] OR pmcbook)) OR ((systematic[tw] OR systematically[tw] OR critical[tiab] OR (study selection[tw] OR predetermined[tw] OR inclusion[tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri*[tw] OR main outcome measures[tw] OR standard of care[tw] OR standards of care[tw]) AND (survey[tiab] OR surveys[tiab] OR overview*[tw] OR review[tiab] OR reviews[tiab] OR search*[tw] OR handsearch[tw] OR analysis[ti] OR critique[tiab] OR appraisal[tw] OR (reduction[tw] AND (risk[mh] OR risk[tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR publication [tiab] OR bibliography[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR pooled data[tw] OR unpublished[tw] OR citation[tw] OR citations[tw] OR database[tiab] OR internet[tiab] OR textbooks[tiab] OR references[tw] OR scales[tw] OR papers[tw] OR datasets[tw] OR trials[tiab] OR meta-analy*[tw] OR (clinical[tiab] AND studies[tiab]) OR treatment outcome[mh] OR treatment outcome[tw] OR pmcbook)) NOT (letter[pt] OR newspaper article[pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR Pubmed[tiab])) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR (((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab]) AND ((evidence[tiab] AND based[tiab]))))))))))))))
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Leitlinien in Medline (PubMed) am 11.02.2020

#	Suchfrage
1	thrombocytopenia[mh]
2	((thrombocytopeni*[tiab]) OR thrombocytopaeni*[tiab]) OR thrombopeni*[tiab]
3	#1 OR #2
4	(#3) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
5	(#4) AND ("2015/02/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

Referenzen

1. **Estcourt LJ, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J.** Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd012779. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012779.pub2>.
2. **European Association for the Study of the Liver.** EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. J Hepatol 2018;69(2):406-460.
3. **Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al.** Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med 2015;162(3):205-213.
4. **National Clinical Guideline Centre.** Blood transfusion [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2015. [Zugriff: 11.02.2020]. (NICE Guideline; Band 24). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/evidence/full-guideline-pdf-2177160733>.