



IQWiG-Berichte – Nr. 1148

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

**Dossierbewertung**

Auftrag: A21-32  
Version: 1.0  
Stand: 29.06.2021

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

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

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

22.03.2021

## Interne Auftragsnummer

A21-32

## Anschrift des Herausgebers

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

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

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

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

**ISSN: 1864-2500**

**Medizinisch-fachliche Beratung**

- Bernd Pöttsch

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

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

- Teresa Labahn
- Christiane Balg
- Gertrud Egger
- Moritz Felsch
- Eva Höfer
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

**Schlagwörter**

Avatrombopag, Purpura – Thrombozytopenische, Idiopathische, Nutzenbewertung

**Keywords**

Avatrombopag, Purpura – Thrombocytopenic, Idiopathic, Benefit Assessment

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>v</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>vi</b>
<b>1 Hintergrund</b> .....	<b>1</b>
<b>1.1 Verlauf des Projekts</b> .....	<b>1</b>
<b>1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung</b> .....	<b>1</b>
<b>1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments</b> .....	<b>2</b>
<b>2 Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.2 Fragestellung</b> .....	<b>5</b>
<b>2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool</b> .....	<b>5</b>
<b>2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b> .....	<b>8</b>
<b>3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> .....	<b>9</b>
<b>3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 B, Abschnitt 3.2)</b> .....	<b>9</b>
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	9
3.1.2 Therapeutischer Bedarf .....	9
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	9
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	13
<b>3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 B, Abschnitt 3.3)</b> .....	<b>13</b>
3.2.1 Behandlungsdauer .....	13
3.2.2 Verbrauch .....	13
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	13
3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	13
3.2.5 Jahrestherapiekosten.....	14
3.2.6 Versorgungsanteile .....	14
<b>4 Zusammenfassung der Dossierbewertung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete</b> .....	<b>15</b>
<b>4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie</b> .....	<b>15</b>
<b>4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>15</b>

<b>4.4</b>	<b>Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....</b>	<b>16</b>
<b>4.5</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>17</b>
<b>5</b>	<b>Literatur .....</b>	<b>21</b>
<b>Anhang A</b>	<b>Dokumentation der Suchstrategien .....</b>	<b>23</b>
<b>Anhang B</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen) .....</b>	<b>24</b>

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag .....	3
Tabelle 3: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	4
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag .....	5
Tabelle 5: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	8
Tabelle 6: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung) .....	9
Tabelle 7: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....	15
Tabelle 8: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	15
Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	16

**Abkürzungsverzeichnis**

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

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avatrombopag gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.03.2021 übermittelt.

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

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

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

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

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

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

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



### 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

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

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

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

## 2 Nutzenbewertung

### 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

#### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avatrombopag gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.03.2021 übermittelt.

#### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

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

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie	

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

#### Ergebnisse

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wurde keine relevante Studie identifiziert.

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevante Studie identifiziert zu haben. Er legt dennoch die randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) Studie 302 und Studie 305 vor. Bei der Studie 302 handelt es sich um eine ausschließlich placebokontrollierte RCT. Sie ist nicht zur Ableitung eines Zusatznutzens geeignet. Die Studie 305 zum Vergleich von Avatrombopag mit

Eltrombopag wurde vorzeitig abgebrochen und wird vom pU lediglich ergänzend dargestellt. Sie ist ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung relevant.

Der pU hat somit keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Damit ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist daher nicht belegt.

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

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

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

Tabelle 3: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

<b>Indikation</b>	<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></b>	<b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b>
Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## 2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßiger Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

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

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie</p>	

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

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

## 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avatrombopag (Stand zum 04.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Avatrombopag (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avatrombopag (letzte Suche am 11.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avatrombopag (letzte Suche am 04.01.2021)

Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools durch:

- Suche in Studienregistern zu Avatrombopag (letzte Suche am 30.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang A

Durch die Überprüfung wurde keine relevante Studie für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

### **Studienpool des pU**

Der pU gibt ebenfalls an, keine relevante Studie identifiziert zu haben. Er schließt in seinen Studienpool dennoch die Studien 302 und 305 ein.

#### ***Studie 302***

Bei der Studie 302 [3] handelt es sich um eine placebokontrollierte RCT. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer ITP, die zuvor mit 1 oder mehreren ITP-Therapien (einschließlich, aber nicht limitiert auf Kortikosteroide und Immunglobuline) behandelt wurden. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf eine Behandlung mit Avatrombopag (N = 32) oder Placebo (N = 17) randomisiert. Geplant war eine randomisierte Studiendauer von 26 Wochen. Da die Studie 302 aus Sicht des pU die bestverfügbare Evidenz darstellt, legt er die Studiencharakteristika und Ergebnisse der Studie 302 in Modul 4 B seines Dossiers in vollem Umfang vor.

Da in der Studie kein Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant.

#### ***Studie 305***

Die Studie 305 [4] ist eine RCT zum Vergleich von Avatrombopag mit Eltrombopag. Eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer ITP, die zuvor mit 1 oder mehreren ITP-Therapien (einschließlich, aber nicht limitiert auf Kortikosteroide und Immunglobuline) behandelt wurden. Geplant war eine Studiendauer von 6 Monaten. Aus Sicht des pU erfüllt die Studie 305 alle Einschlusskriterien für die Nutzenbewertung. Allerdings wurde die Studie aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen. Der pU legt in Modul 4 B seines Dossiers keine detaillierten Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation vor. Die Ergebnisse der Studie 305 stellt der pU nur ergänzend und in zusammenfassender textlicher Form dar.

Da die Studie vorzeitig abgebrochen wurde und somit die Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht erfüllt, ist sie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht relevant. Darüber hinaus entspricht die Aufbereitung der Studiendaten in Modul 4 B des Dossiers nicht den Anforderungen der Dossievorlagen und eine weitere Bewertung der Studie ist wegen fehlender Informationen nicht möglich.

### **Ableitung des Zusatznutzens durch den pU nicht sachgerecht**

Der pU zieht sowohl die Studie 302 als auch die Studie 305 zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Darüber hinaus beschreibt er in Modul 4 B seines Dossiers, zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag und Eltrombopag sei eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse durchgeführt worden. Dazu seien präspezifizierte, thrombozytenassoziierte Endpunkte in vergleichbaren Patientenpopulationen herangezogen worden. Die Daten basierten

einerseits auf der pivotalen Phase-III-Studie und den supportiven Phase-II- und Phase-III-Studien für Avatrombopag und andererseits auf 6 verschiedenen Studien für Eltrombopag. Der pU betrachtet diese Analyse außerhalb des Ergebnisteils und legt ausschließlich für den Endpunkt „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ Daten vor.

Zusätzlich beschreibt der pU in diesem Abschnitt seines Dossiers eine Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim. Dabei stellt der pU für einzelne placebokontrollierte Studien ausschließlich Daten für die Endpunkte „Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen“ und „Anhaltendes Thrombozytenansprechen“ deskriptiv dar und leitet daraus einen vergleichbaren Behandlungsunterschied der Wirkstoffe gegenüber Placebo ab.

Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die Studien 302 und 305 sind für Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag nicht relevant.

Die vom pU als Netzwerk-Metaanalyse dargestellten Daten und die Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien sind ebenfalls nicht für die Bewertung eines Zusatznutzens geeignet. Aus Modul 4 B des Dossiers geht nicht hervor, dass Studien für eine Netzwerk-Metaanalyse oder die Gegenüberstellung der Studien auf Basis von systematischen Literaturrecherchen identifiziert wurden. Es ist keinerlei systematische Aufbereitung von Daten erkennbar. Neben Angaben zum Studienpool der Netzwerk-Metaanalyse fehlen jegliche Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Ergebnisse legt der pU selektiv für Endpunkte zu Thrombozytenwerten vor. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht für die Bewertung von Avatrombopag im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

### **Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU hat in seinem Dossier keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, im Vergleich mit der vom G-BA festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## 2.4 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

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

Tabelle 5: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.  G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

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

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

Die chronische ITP stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU gibt korrekt gemäß der Fachinformation an, dass Avatrombopag zur Behandlung der primären chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten angewendet wird, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [5].

Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. Es wird zudem davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten im geplanten Anwendungsgebiet von Avatrombopag nur für eine dauerhafte Behandlung infrage kommen.

##### 3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Der pU erläutert den Bedarf an weiteren Therapien, um Patientinnen und Patienten mit einer therapierefraktären Erkrankung und solchen, die für eine Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim nur eingeschränkt geeignet sind, eine langfristig wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.

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

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

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

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Erwachsene mit primärer chronischer ITP in Deutschland, davon	10,4–23,6 je 100 000	7245–16 440
2	behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung auf mindestens 1 andere Therapie nicht angesprochen hat; davon	67 % bis 75 %	4854–12 330
3	Patientinnen und Patienten in der GKV	87,8 %	4262–10 826

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



### **Schritt 1) Erwachsene mit primärer chronischer ITP in Deutschland**

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

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

Der pU veranschlagt eine Prävalenz der primären chronischen ITP von 10,4 je 100 000 Erwachsene. Diese Angabe stellt den Mittelwert aus Prävalenzangaben für Dänemark (10,0 je 100 000 Erwachsene) und Schweden (10,7 je 100 000 Erwachsene) dar, die der pU einer Publikation von Christiansen et al. [6] entnimmt. Diese Prävalenzangaben stammen aus Auswertungen des Nordic Country Patient Registry for Romiplostim und beziehen sich auf den 01.04.2009, an dem die eingeschlossenen Erwachsenen insbesondere folgende Kriterien erfüllen mussten:

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

#### ***Obere Grenze der Prävalenz***

Der pU veranschlagt eine Prävalenz der chronischen primären ITP von 23,6 je 100 000 Erwachsene. Diese Angabe, die der pU einer Publikation von Feudjo-Tepie et al. [7] entnimmt und die sich auf die Bevölkerung der USA im Jahr 2005 bezieht, basiert auf einer Analyse der Datenbank Integrated Healthcare Information System, die laut Publikation Daten von über 70 Millionen Patientinnen und Patienten enthielt. Der Analyse liegen folgende Einschlusskriterien für die Patientinnen und Patienten mit einer chronischen ITP zugrunde:

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

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

Der pU zieht anschließend die Angaben des Statistischen Bundesamts aus der 14. Koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2021 heran [8]. Auf dieser Basis ermittelt der pU eine Anzahl von 69 661 000 Erwachsenen in Deutschland. Durch Multiplikation dieser Anzahl mit den beiden oben ermittelten Prävalenzangaben schätzt der pU eine Anzahl von 7245 bis 16 440 Erwachsenen mit chronischer primärer ITP in Deutschland.

### **Schritt 2) behandlungsbedürftige Patientinnen und Patienten, deren Erkrankung auf mindestens 1 andere Therapie nicht angesprochen hat**

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

Der 1. Publikation (Rodeghiero et al. [9]) sind Ergebnisse aus einer retrospektiven Sichtung (Zeitraum 01.01.2005 bis 31.03.2007) von Krankenakten zu 610 Erwachsenen mit chronischer ITP in Frankreich, Deutschland, Italien, Spanien und UK zu entnehmen. Der pU entnimmt der Publikation für den Anteil derjenigen Patientinnen und Patienten, die in den 12 Monaten vor dem letzten Arztkontakt behandelt wurden, einen Wert von 67 % für 132 Patientinnen und Patienten aus Deutschland.

Auf Basis einer retrospektiven Analyse der 2. Publikation (Depré et al [10]) mit 400 Patientinnen und Patienten (davon 398 Erwachsene) mit chronischer ITP, die im Zeitraum 1996 bis 2016 in der Berliner Charité durch einen Arzt ambulant behandelt wurden, entnimmt der pU einen Anteil von 25 % der Patientinnen und Patienten, bei denen eine Therapie während der Beobachtungszeit nicht erforderlich war. Daraus leitet der pU einen Anteil der therapiebedürftigen Patientinnen und Patienten von 75 % ab.

Mithilfe der beiden Anteilswerte von 67 % und 75 % als Unter- und Obergrenze schätzt der pU eine Anzahl von 4854 bis 12 330 behandlungsbedürftigen Erwachsenen mit chronischer primärer ITP in Deutschland.

Der pU geht davon aus, dass aufgrund des chronischen Verlaufs der Erkrankung nahezu alle behandlungsbedürftigen Patientinnen und Patienten bereits mindestens 1 nicht erfolgreiche Therapie erhalten haben. Als Begründung erläutert er zum einen die begrenzte Behandlungsdauer aufgrund von teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der für die Erstlinientherapie empfohlenen Kortikosteroide. Zum anderen führten die Kortikosteroide nur bei einem sehr geringen Anteil der Patientinnen und Patienten zu einem Ansprechen oder einer dauerhaften Remission. Somit seien mithilfe der bisherigen Herleitungsschritte alle Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebiets von Avatrombopag, einschließlich das fehlende Ansprechen auf andere Therapien, vollständig erfüllt.

### **Schritt 3) Patientinnen und Patienten in der GKV**

Unter Berücksichtigung eines erwarteten GKV-Anteils unter den Betroffenen von 87,8 % [8,11] ermittelt der pU eine Anzahl von 4262 bis 10 826 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

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

Das Vorgehen des pU zur Schätzung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Auch wenn das Ausmaß einer Überschätzung einzelner Aspekte gering ausfallen kann, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation insbesondere für die ausgewiesene Obergrenze aus folgenden Gründen überschätzt:

- Der pU schließt in die Zielpopulation sämtliche Patientinnen und Patienten ein, die eine Therapie erhalten, unabhängig von einem Ansprechen. Wie der pU selbst adressiert bleibt das Kriterium des Anwendungsgebiets von Avatrombopag unberücksichtigt, dass die infrage kommenden Patientinnen und Patienten auf andere Therapien nicht ansprechen. Er hält diesen Anteil für vernachlässigbar. Jedoch insbesondere die Patientengruppe, deren Erkrankung auf Kortikosteroide anspricht, sollte von der Zielpopulation ausgeschlossen werden.
- Die Anteilswerte für die behandlungsbedürftige Patientengruppe (Schritt 2) können Patientinnen und Patienten mit einer Therapie und anschließender anhaltender Remission beinhalten. Zudem können sie solche Patientinnen und Patienten umfassen, die nicht für eine dauerhafte Behandlung infrage kommen. Dies führt zu einer Überschätzung.
- Der Anteilswert der Obergrenze von 75 % für die behandlungsbedürftige Patientengruppe in Schritt 2 wird über diejenigen Patientinnen und Patienten bestimmt, die in einem Zeitraum von 20 Jahren in die Auswertung eingeschlossen wurden und während ihrer Beobachtungsphase eine Behandlung erhielten [10]. Dieser Anteilswert ist nur bedingt auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit chronischer ITP aus Schritt 2 übertragbar und führt zu einer Überschätzung, denn laut Leitlinie [12] sind bei einer ITP in allen Therapielinien Beobachtungsphasen in Form von „watch & wait“ möglich. Dabei nehmen die Patientinnen und Patienten keine Therapie in Anspruch und kommen in der Folge nicht für Avatrombopag infrage. Diese Zeiten ohne Therapie werden bei Gewinnung des Anteilswerts nicht ausreichend berücksichtigt.

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

Der pU nimmt innerhalb der nächsten 5 Jahre keine wesentliche Änderung der Inzidenz und Prävalenz der primären chronischen ITP in Deutschland an. Langfristig sei jedoch aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland mit einer steigenden Patientenzahl zu rechnen, da die Inzidenz und Prävalenz der ITP mit steigendem Alter zunehmen.

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

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

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

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

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

### **3.2.1 Behandlungsdauer**

Da aus der Fachinformation von Avatrombopag [5] und den jeweiligen Fachinformationen von Eltrombopag und Romiplostim [13,14] keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, nimmt der pU als Behandlungsdauer für alle Therapien rechnerisch 1 Jahr (365 Tage) an, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich ist. Das Vorgehen des pU ist nachvollziehbar.

### **3.2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch pro Gabe entsprechen den Fachinformationen [5,13,14].

Für Eltrombopag kann als minimalste Dosis 1-mal täglich 12,5 mg Wirkstoff oder alternativ 25 mg Wirkstoff jeden 2. Tag in Erwägung gezogen werden [13]. Da eine Dosierung von 12,5 mg mit den aktuell verfügbaren Wirkstärken nicht erzielt werden kann, setzt der pU die Dosis von 25 mg jeden 2. Tag an. Dies ist nachvollziehbar.

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

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

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avatrombopag geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

Die Angaben des pU zu den Kosten von den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2021 wieder.

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

Für Avatrombopag veranschlagt der pU keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Gemäß der jeweiligen Fachinformation veranschlagt der pU Kosten für eine monatliche

Überwachung der Leberfunktion für Eltrombopag [13] und für eine Punktion des Knochenmarks für Romiplostim [14]. Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar.

### **3.2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Avatrombopag ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 6046,10 bis 84 715,04 €. Diese Angaben bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind in der Größenordnung plausibel.

Für Eltrombopag und Romiplostim ermittelt der pU Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 8274,29 bis 49 117,45 € sowie 23 209,12 bis 145 530,80 €. Diese Angaben bestehen aus Arzneimittelkosten sowie Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und sind in der Größenordnung plausibel.

### **3.2.6 Versorgungsanteile**

Der pU geht davon aus, dass Avatrombopag als Behandlungsalternative in der Zweitlinientherapie der primären chronischen ITP eine bedeutsame Rolle spielen wird. Eine verlässliche quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile sei derzeit nicht möglich.

## 4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

### 4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avatrombopag ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

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

Tabelle 7 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 7: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	Eltrombopag oder Romiplostim	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.</p> <p>G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; ITP: Immunthrombozytopenie</p>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

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

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Avatrombopag	erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	4262 bis 10 826	Die Angabe wird insbesondere für die Obergrenze als überschätzt bewertet, da sie unter anderem Patientinnen und Patienten umfasst, die nicht das im Anwendungsgebiet geforderte Nichtansprechen gegenüber anderen Behandlungsarten aufweisen.
<p>a. Angabe des pU  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.</p> <p>GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

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

Tabelle 9: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Avatrombopag	erwachsene Patientinnen und Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen <sup>b</sup>	6046,10 bis 84 715,04	0	0	6046,10 bis 84 715,04	Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.
Eltrombopag		8265,29 bis 49 108,45	9,00	0	8274,29 bis 49 117,45	
Romiplostim		23 193,88 bis 145 515,56	15,24	0	23 209,12 bis 145 530,80	
<p>a. Angaben des pU  b. Für das vorliegende Anwendungsgebiet wird davon ausgegangen, dass bei den Patientinnen und Patienten die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht und dass diese Patientinnen und Patienten hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind.  GKV: gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

#### 4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

##### *„Anwendungsgebiet A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD*

*Bei der Anwendung von Doptelet® sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.*

*Die Behandlung muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Therapie hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und überwacht werden.*

##### **Dosierung**

*Die empfohlene Dosis basiert auf den Thrombozytenwerten des Patienten, die vor der Einnahme und am Tag des Eingriffs bestimmt werden müssen. Die Einnahme sollte zehn bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff begonnen werden. Der Patient sollte sich dem Eingriff fünf bis acht Tage nach der letzten Einnahme von Avatrombopag unterziehen. Aufgrund begrenzter Informationen sollte Doptelet® nicht länger als fünf Tage eingenommen werden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit erfolgen.*

##### **Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung**

*Informationen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C, Model for End Stage Liver Disease [MELD] -Score > 24) sind begrenzt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist. Diese Patienten sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt, und dabei engmaschig überwacht werden. Patienten mit einer Lebererkrankung im Child-Pugh-Stadium C sollten am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden.*

##### **Risiko thromboembolische Ereignisse**

*Bei Patienten mit einer CLD besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Doptelet® wurde nicht bei Patienten mit früheren thromboembolischen Ereignissen untersucht. Das potenziell erhöhte thrombotische Risiko muss bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien berücksichtigt werden.*

##### **Cytochrom P450**

*Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken dualen Hemmern bzw. Induktoren von CYP3A4/5 und CYP2C9 verändert die Exposition gegenüber Doptelet®. Durch die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP2C9-Hemmern bzw. CYP2C9-*



*Induktoren verändert sich voraussichtlich die Exposition gegenüber Doptelet®. Bei Funktionsverlustvarianten von CYP2C9 ist Vorsicht geboten. Aufgrund der Behandlungsdauer ist nicht zu erwarten, dass eine veränderte Exposition eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Thrombozytenwerte hat; es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die CYP3A4/5- und/oder CYP2C9-Hemmer erhalten, sollten am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden.*

### **Weitere Informationen**

*Es sollte berücksichtigt werden, dass Interferon-Präparate die Thrombozytenwerte verringern.*

*Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doptelet® nicht anwenden.*

*Die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei stillenden Frauen muss eine Entscheidung über einen Abbruch des Stillens bzw. einen Verzicht auf die Therapie oder eine Unterbrechung der Therapie getroffen werden.*

*Bei einer Überdosierung sollte die Verabreichung abgebrochen und die Thrombozytenwerte überwacht werden.*

### **Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP**

*Bei der Anwendung von Doptelet® sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.*

*Die Behandlung muss von einem Arzt mit Erfahrung in der Therapie hämatologischer Erkrankungen eingeleitet und überwacht werden.*

*Die Diagnose muss durch Ausschluss anderer klinischer Entitäten, bei denen eine Thrombozytopenie vorliegt, bestätigt werden.*

### **Dosierung**

*Doptelet® ist in der niedrigsten Dosierung anzuwenden, mit der Thrombozytenwerte von  $\geq 50$  und  $\leq 150 \times 10^9/L$  aufrechterhalten werden können. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 20 mg einmal täglich, eine Tagesdosis von 40 mg darf nicht überschritten werden. Die Einnahme sollte zusammen mit einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit erfolgen. Doptelet® soll nicht zur Normalisierung der Thrombozytenwerte eingesetzt werden. Die Empfehlungen zur Anpassung der Dosierung sowie zur Überwachung der Thrombozytenwerte sind zu beachten.*

### ***Beendigung der Behandlung***

*Nach Beendigung der Behandlung sind die Thrombozytenwerte engmaschig zu überwachen und Patienten entsprechend medizinisch zu versorgen, um Blutungen zu vermeiden. Es wird empfohlen, die ITP-Therapie gemäß den aktuellen Leitlinien wieder aufzunehmen, wenn Doptelet® abgesetzt wird.*

### ***Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung***

*Informationen für Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind begrenzt. Es ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist. Diese Patienten sollten nur behandelt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt, und dabei engmaschig überwacht werden.*

### ***Risiko thromboembolische Ereignisse***

*Doptelet® wurde nicht bei Patienten mit früheren thromboembolischen Ereignissen untersucht. Das potenziell erhöhte thrombotische Risiko muss bei Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien berücksichtigt werden.*

### ***Zunahme von Retikulin im Knochenmark***

*Es empfiehlt sich, vor und während der Behandlung einen peripheren Blutaussstrich und ein großes Blutbild durchzuführen, um Zellen auf etwaige morphologische Anomalien zu untersuchen. Bei Wirksamkeitsverlust und auffälligem peripheren Blutaussstrich ist Doptelet® abzusetzen und eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Eine Knochenmarkbiopsie mit Retikulinfärbung sollte in Betracht gezogen werden. Bei anhaltender Wirksamkeit und auffälligem peripheren Blutaussstrich sollte eine klinische Beurteilung einschließlich einer eventuellen Knochenmarkbiopsie erfolgen.*

### ***Cytochrom P450***

*Die Empfehlungen zur Anpassung der Dosierung und Überwachung der Thrombozytenwerte bei gleichzeitiger Anwendung mit moderaten oder starken dualen Hemmern bzw. Induktoren von CYP3A4/5 und CYP2C9 oder moderaten oder starken Hemmern bzw. Induktoren von CYP2C9 sind zu beachten. Bei Funktionsverlustvarianten von CYP2C9 ist Vorsicht geboten.*

### ***Weitere Informationen***

*Es sollte berücksichtigt werden, dass Interferon-Präparate die Thrombozytenwerte verringern.*

*Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doptelet® nicht anwenden.*

*Die Anwendung während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Bei stillenden Frauen muss eine Entscheidung über einen Abbruch des Stillens bzw. einen Verzicht auf die Therapie oder eine Unterbrechung der Therapie getroffen werden.*

*Bei einer Überdosierung sollte die Verabreichung abgebrochen und die Thrombozytenwerte überwacht werden.“*

## 5 Literatur

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

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J et al. Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol* 2018; 183(3): 479-490. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.15573>.
4. Eisai. A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura) [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01433978>.
5. sobi. Doptelet 20 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
6. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al. Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine* 2019; 14: 80-87. <https://dx.doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>.
7. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D. Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *J Thromb Haemost* 2008; 6(4): 711-712. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1538-7836.2008.02911.x>.
8. Statistisches Bundesamt. Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3), Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland [online]. 2020 [Zugriff: 28.09.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&levelid=1601304665304&levelid=1601304595236&step=1#abreadcrumb>.
9. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M et al. Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective. *Eur J Haematol* 2010; 84(2): 160-168. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0609.2009.01361.x>.

10. Depré F, Aboud N, Mayer B et al. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. PLoS One 2018; 13(6): e0198184. <https://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0198184>.
11. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln [online]. 2020 [Zugriff: 12.11.2020]. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen\\_Daten/KF2020Bund\\_Juli\\_2020.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf).
12. Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T et al. Onkopedia-Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP) [online]. 2020 [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>.
13. Novartis Pharma. Revolade 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten. 2010.
14. Amgen. Nplate 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung. 2009.
15. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung; 2017 [online]. 2018 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?\\_\\_blob=publicationFile&v=4](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4).

**Anhang A Dokumentation der Suchstrategien****Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

<b>Suchstrategie</b>
Avatrombopag OR E-5501 OR E5501 OR AKR-501 OR AKR501 OR YM-477 OR YM477

**2. *EU Clinical Trials Register****Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
Avatrombopag* OR E-5501 OR E5501 OR (E 5501) OR AKR-501 OR AKR501 OR (AKR 501) OR YM-477 OR YM477 OR (YM 477)

**3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal****Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
Avatrombopag OR E-5501 OR E5501 OR E 5501 OR AKR-501 OR AKR501 OR AKR 501 OR YM-477 OR YM477 OR YM 477

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

### **Externe Sachverständige**

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

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pöttsch, Bernd	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

### **Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen**

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

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

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

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

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

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

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



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

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

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