

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 TT. MM JJJJ Bx

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 Immnthrombozytopenie (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.
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 Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten 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

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

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)	-

(Fortsetzung)

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 € 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

² In Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

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

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom 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