

Tragende Gründe

zum 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

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage.....	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	10
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf.....	15

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.

2.1.2 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.

2.1.3 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 $< 50 \times 10^9/l$) 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 Prüffärztin bzw. des Prüffarztes 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 transfusionsassoziiierter 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.

2.1.4 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 Immuntrombozytopenie (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 Eingriffe 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.

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.

⁷ In Ergänzung zu Avatrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

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

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-Steuer: 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