



Zusammenfassende Dokumentation

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

Avatrombopag (D-649)

Vom 16. September 2021

Inhalt

| | | |
|-----------|--|-----------|
| A. | Tragende Gründe und Beschluss | 3 |
| 1. | Rechtsgrundlage..... | 3 |
| 2. | Eckpunkte der Entscheidung..... | 3 |
| 3. | Bürokratiekostenermittlung..... | 14 |
| 4. | Verfahrensablauf..... | 15 |
| 5. | Beschluss | 17 |
| 6. | Anhang | 21 |
| 6.1. | Veröffentlichung im Bundesanzeiger..... | 21 |
| B. | Bewertungsverfahren | 24 |
| 1. | Bewertungsgrundlagen | 24 |
| 2. | Bewertungsentscheidung..... | 24 |
| 2.1 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 24 |
| 2.2 | Nutzenbewertung | 24 |
| C. | Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens | 25 |
| 1. | Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens | 26 |
| 2. | Ablauf der mündlichen Anhörung..... | 30 |
| 3. | Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen..... | 31 |
| 4. | Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung..... | 31 |
| 5. | Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens..... | 32 |
| 5.1 | Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) | 32 |
| 5.2 | Stellungnahme der Amgen GmbH | 48 |

| | | |
|-----------|---|-----------|
| 5.3 | Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH..... | 54 |
| 5.4 | Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung..... | 61 |
| 5.5 | Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 85 |
| D. | Anlagen | 89 |
| 1. | Wortprotokoll der mündlichen Anhörung | 89 |
| 2. | Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 97 |

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

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

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

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

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

2. Eckpunkte der Entscheidung

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

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

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen 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 von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

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 primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

- Eltrombopag oder Romiplostim

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: Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Immunglobuline, humanes Thrombozytenkonzentrat, Eltrombopag, Romiplostim, Azathioprin und Fostamatinib.
- zu 2. Zur Behandlung einer primären Immunthrombozytopenie kommt gegebenenfalls als nicht-medikamentöse Therapie eine Splenektomie in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:
- Fostamatinib – Beschluss vom 17. Dezember 2020
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der Indikation primäre Immunthrombozytopenie abgebildet und ist in der „Recherche und

Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In der klinischen Praxis orientiert sich die Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) im Wesentlichen an der klinischen Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl. Zudem spielen weitere individuelle Faktoren (z.B. Krankheitsstadium, bisheriger Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Begleitmedikation) eine Rolle, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Auch wenn einige Patienten und Patientinnen mit einer ITP ohne eine dauerhafte Therapie auskommen, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht.

Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Immunglobulin (IVIg) bzw. Thrombozytenkonzentrat hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor Operationen bzw. im Notfall bei Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie indiziert, so dass davon ausgegangen wird, dass solch eine Therapie mit IVIg bzw. Thrombozytenkonzentrat nicht regelhaft für eine kontinuierliche Behandlung der chronischen ITP angezeigt ist.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Es liegen fünf systematische Reviews und zwei Leitlinien vor.

Für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Splenektomie liegt keine höherwertige Evidenz vor. Nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist diese Therapieform nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Ein Review untersucht die Wirksamkeit von Dexamethason vs. Prednisolon, ein weiterer Review untersucht die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung von Rituximab und Dexamethason im Vergleich zur Monotherapie mit Dexamethason. Rituximab ist für die Behandlung der ITP nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Drei Reviews bewerten die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Eltrombopag und Romiplostim bei der Behandlung der chronischen ITP. Eltrombopag und Romiplostim zeigen vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. In den Leitlinien Neunert et al, 2019² und Provan et al, 2019³ werden Eltrombopag und Romiplostim zur Behandlung einer chronischen ITP bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, empfohlen.

Im Januar 2020 wurde der Wirkstoff Fostamatinib für die Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, zugelassen. Mit Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2020 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der

² Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(23):3829-3866.

³ Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(22):3780-3817.

bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Eltrombopag oder Romiplostim) durchgeführt wurde. Fostamatinib stellt daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus der klinischen Praxis, geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen ITP bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, die überwiegende Mehrheit der zu behandelnden Patienten und Patientinnen hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei bestimmten Personen im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Blutungsneigung, Blutungssymptomatik, Komorbiditäten und insbesondere einer möglichen Vortherapie mit Eltrombopag und Romiplostim, eine umfassende Therapie durch die (Weiter-)Gabe von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA) nicht mehr regelhaft infrage kommt. In der klinischen Praxis werden zur Behandlung dieser Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe Rituximab, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Bis auf Azathioprin sind jedoch die oben genannten Wirkstoffe nicht zugelassen (Off-Label-Use). Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Auch nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse lassen sich keine Nachweise für einen Vorteil bei der Behandlung der chronischen ITP durch die oben genannten Wirkstoffe, einschließlich Azathioprin, feststellen. Insgesamt hält der G-BA es für sachgerecht, von einer gesonderten Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diejenigen Patientinnen und Patienten, die gegenüber TRA therapieresistent sind, abzusehen.

Zusammenfassend werden auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen die gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, bestimmt.

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:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt im Dossier trotzdem die Studie 302 und Studie 305 vor. Zusätzlich beschreibt der pharmazeutische Unternehmer eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse als auch eine Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.

Studie 302

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo bei Patientinnen und Patienten mit ITP, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Vortherapien waren dabei nicht auf Kortikosteroide und Immunglobuline limitiert. Zudem musste bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der durchschnittliche Thrombozytenausgangswert bei $< 30 \times 10^9/l$ liegen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert (N= 32 Avatrombopag, N=17 Placebo). Neben der Studienmedikation war in beiden Studienarmen eine Begleitmedikation mit Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolate Mofetil (MMF), Danazol und Ciclosporin A erlaubt.

Die Studie wurde in 27 Zentren in Europa, Ozeanien, Asien und Afrika zwischen Februar 2012 und April 2015 durchgeführt. Geplant war eine randomisierte Studiendauer von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt war in der Studie 302 die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen definiert. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität (z.B. Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Nebenwirkungen und zur Mortalität erfasst.

Da in der vorgelegten Placebo-kontrollierten Studie kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie 302 für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag nicht geeignet.

Studie 305

Bei der ergänzend vorgelegten Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag gegenüber Eltrombopag in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter primärer chronischer ITP. Die Erwachsenen mussten zuvor mindestens eine ITP-Therapie erhalten haben, welche nicht auf Kortikosteroide oder Immunglobuline eingeschränkt war. Geplant war eine Studiendauer von sechs Monaten. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation vor.

Die Studie 305 musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt dadurch nicht die für chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete

Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studie 305 ist daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Netzwerk-Metaanalyse und Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim

Die vorgelegten Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Netzwerk-Metaanalyse als auch die Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag geeignet. Es geht nicht hervor, dass die Studien für die Netzwerk-Metaanalyse oder die Gegenüberstellung der Studien auf Basis von systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden. Eine systematische Aufbereitung der Daten liegt nicht vor. Zudem fehlen neben den Angaben zum Studienpool der Netzwerk-Metaanalyse jegliche Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Darüber hinaus liegen nur selektiv Ergebnisse für Endpunkte zu Thrombozytenwerten vor.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien und weiteren Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

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 Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Phase III-Studien Studie 302 und Studie 305 sowie weitere Analysen vor.

In Studie 302 wird Avatrombopag gegenüber Placebo verglichen. Da in der Studie 302 kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In Studie 305 wird Avatrombopag gegenüber Eltrombopag verglichen. Die Studie musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt die für chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht. Die Daten der Studie sind zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Die weiteren Analysen (Netzwerk-Metaanalyse, Gegenüberstellung von Daten aus einzelnen Studien) sind aufgrund wesentlicher methodischer Mängel und selektiver Endpunktdarstellung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag treffen. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist 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 Obergrenze der Patientenzahlen wird als überschätzt angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht, dass entsprechend des Anwendungsgebietes von Avatrombopag die Erwachsenen auf andere Therapien nicht ansprechen. So werden beispielsweise Erwachsene, deren Erkrankung auf Kortikosteroide anspricht, nicht aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Darüber hinaus können die herangezogenen Anteilswerte für behandlungsbedürftige Erwachsene auch Patientinnen und Patienten mit einer Therapie und einer anschließenden Remission sowie Patientinnen und Patienten, die nicht für eine dauerhafte Behandlung infrage kommen, beinhalten. Für die Annahme einer Obergrenze von 75 % von behandlungsbedürftigen Erwachsenen wurden basierend auf der Publikation von Depré et al. (2018)⁴ Patientinnen und Patienten betrachtet, die in einem Zeitraum von 20 Jahren in die Auswertung eingeschlossen wurden und während ihrer Beobachtungsphase eine Behandlung erhielten. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass bei der ITP in allen Therapielinien Beobachtungsphasen ohne Therapie möglich sind, wodurch die Erwachsenen zu diesem Zeitpunkt nicht für Avatrombopag infrage kommen. Die therapiefreien Zeiten werden bei der Gewinnung des Anteilswert nicht ausreichend einbezogen, sodass dieser nur bedingt auf die vorherigen Berechnungsschritte übertragbar ist.

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 Ärzte und Ärztinnen, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

⁴ 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.

2.4 Therapiekosten

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

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

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.

| Bezeichnung der Therapie | Behandlungsmodus | Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr | Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage) | Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr |
|--------------------------------|---|--|-------------------------------------|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel | | | | |
| Avatrombopag | Kontinuierlich, 1 x täglich, ggf. 1 – 3 x alle 7 Tage | 52,1 - 365 | 1 | 52,1 - 365 |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | |
| Eltrombopag | Kontinuierlich, 1 x täglich, ggf. jeden 2. Tag | 182,5 - 365 | 1 | 182,5 - 365 |
| Romiplostim | Kontinuierlich, alle 7 Tage | 52,1 | 1 | 52,1 |

Verbrauch:

Der Wirkstoff Romiplostim wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁵

Die minimale Dosierung von Eltrombopag beträgt gemäß Fachinformation 12,5 mg einmal täglich oder alternativ 25 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierung von 12,5 mg einmal täglich kann mit den zum herangezogenen Lauer-Stand in Verkehr befindlichen Wirkstärken nicht erzielt werden. Deshalb erfolgt die Darstellung der alternativen Dosierung von 25 mg jeden zweiten Tag.

⁵ Statistisches Bundesamt. (2018). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?__blob=publicationFile

| 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 | 20 mg – 40 mg | 20 mg – 40 mg | 1 x 20 mg – 2 x 20 mg | 52,1 - 365 | 52,1 x 20 mg – 730 x 20 mg |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eltrombopag | 25 mg – 75 mg | 25 mg – 75 mg | 1 x 25 mg – 1 x 75 mg | 182,5 - 365 | 182,5 x 25 mg – 365 x 75 mg |
| Romiplostim | 1 x 1 µg/kg = 77 µg – 1 x 10 µg/kg = 770 µg | 77 µg – 770 µg | 1 x 125 µg – 1 x (500 + 250 + 125) µg | 52,1 | 52,1 x 125 µg – 52,1 x (500 + 250 + 125) µg |

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.

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 | 30 FTA | 3 690,71 € | 1,77 € | 207,50 € | 3 481,44 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie | | | | | |
| Eltrombopag 25 mg | 84 FTA | 4 191,17 € | 1,77 € | 370,17 € | 3 819,23 € |
| Eltrombopag 75 mg | 84 FTA | 12 458,76 € | 1,77 € | 1 110,50 € | 11 346,49 € |
| Romiplostim 125 µg | 1 PLJ | 606,25 € | 1,77 € | 157,12 € | 447,36 € |
| Romiplostim 250 µg | 4 PLJ | 3 354,67 € | 1,77 € | 188,31 € | 3 164,59 € |
| Romiplostim 500 µg | 4 PLJ | 6 651,46 € | 1,77 € | 376,59 € | 6 273,10 € |
| Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PLJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung | | | | | |

Stand Lauer-Taxe: 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 21. April 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.

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 | 21. April 2020 | Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie |
| AG § 35a | 4. August 2021 | Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung |
| Unterausschuss Arzneimittel | 9. August 2021 | Durchführung der mündlichen Anhörung |
| AG § 35a | 18. August 2021 1. September 2021 | Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens |
| Unterausschuss Arzneimittel | 7. September 2021 | Abschließende Beratung der Beschlussvorlage |
| Plenum | 16. September 2021 | Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL |

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII –Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avatrombopag (Immunthrombozytopenie)

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. **In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avatrombopag in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:**

Avatrombopag

Beschluss vom: 16. September 2021
In Kraft getreten am: 16. September 2021
BAnz AT 14.10.2021 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2021):

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eltrombopag oder Romiplostim

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

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

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

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

ca. 4 260 – 10 830 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 primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Avatrombopag | 6 034,50 € - 84 715,04 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Eltrombopag | 8 297,73 € - 49 303,20 € |
| Romiplostim | 23 307,46 € - 146 233,37 € |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

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

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

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang

6.1. Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

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

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 durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 15. Juli 2021 (BAnz AT 28.09.2021 B1) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

In Anlage XII werden den Angaben zur Nutzenbewertung von Avatrombopag in der Fassung des Beschlusses vom 16. September 2021 zu dem Anwendungsgebiet „[...] angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.“ nach Nummer 4 folgende Angaben angefügt:

Avatrombopag

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 20. Juni 2019):

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

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Januar 2021):

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

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

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

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Eltrombopag oder Romiplostim

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Es liegen keine geeigneten Daten vor, die eine Bewertung des Zusatznutzens ermöglichen.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|------------------------------------|---|--|
| Mortalität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Morbidität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |
| Nebenwirkungen | n. b. | Es liegen keine bewertbaren Daten vor. |

Die PDF-Datei der amtlichen Veröffentlichung ist mit einer qualifizierten elektronischen Signatur versehen. Siehe dazu Hinweis auf Infoseite.



| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|-------------------|---|-----------------|
|-------------------|---|-----------------|

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

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

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

ca. 4 260 bis 10 830 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Avatrombopag | 6 034,50 € – 84 715,04 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Eltrombopag | 8 297,73 € – 49 303,20 € |
| Romiplostim | 23 307,46 € – 146 233,37 € |

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

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

II.

Der Beschluss tritt 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

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

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

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

2.2 Nutzenbewertung

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

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

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

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

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

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

2.2.4 Therapiekosten

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

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

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

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

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

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Immunthrombozytopenie) - Gemeinsamer Bundesausschuss:



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Immunthrombozytopenie)

Steckbrief

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

Fristen

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

Bemerkungen

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

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

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

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-04-01-D-649)

Modul 1

(pdf 473,30 kB)

Modul 2

(pdf 624,65 kB)

Modul 3

(pdf 1002,58 kB)

Modul 4

(pdf 4,15 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,35 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/673/>

01.07.2021 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Immunthrombozytopenie) - Gemeinsamer Bundesausschuss: Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Avatrombopag (Doptelet®)

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie

- Eltrombopag oder Romiplostim

Stand der Information: Januar 2021

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

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2021 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 461,60 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

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

Stellungnahme abgeben

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

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

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

(doc 57,50 kB)

Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2021** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Avatrombopag - 2021-04-01-D-649*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

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

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

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Avatrombopag (Immunthrombozytopenie) - Gemeinsamer Bundesausschuss

Zugehörige Verfahren

Weitere Bewertungsverfahren zu diesem Wirkstoff:

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

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. August 2021 um 16:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

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

Ablauf

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

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

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

| Organisation | Eingangsdatum |
|---|---------------|
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) | 21.07.2021 |
| Amgen GmbH | 19.07.2021 |
| Novartis Pharma GmbH | 20.07.2021 |
| DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung" | 22.07.2021 |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. | 22.07.2021 |

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

| Organisation, Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 |
|---|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) | | | | | | |
| Hohmann, Hr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Glockner, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Becker, Fr. Dr. | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| Mechelke, Hr. Dr. | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Amgen GmbH | | | | | | |
| Lechner, Fr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Feldhus, Fr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| Novartis Pharma GmbH | | | | | | |
| Nitzsche, Fr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Ja |
| Kleppel, Fr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie | | | | | | |
| Wörmann, Hr. Prof. Dr. | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |
| GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung | | | | | | |
| Meyer, Hr. Prof. Dr. | Ja | Ja | Ja | Nein | Nein | Nein |
| vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. 22.07.2021 | | | | | | |
| Rasch, Hr. Dr. | Ja | Nein | Nein | Nein | Nein | Nein |

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi)

| | |
|-------------------|---|
| Datum | 21. Juli 2021 |
| Stellungnahme zu | Avatrombopag/Doptelet® Anwendungsgebiet: Primäre chronische Immunthrombozytopenie (ITP) Vorgangsnummer 2021-04-01-D-649 |
| Stellungnahme von | Swedish Orphan Biovitrum GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund:</p> <p>Gemäß § 35a SGB V hat die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) am 22.03.2021 ein Dossier für den Wirkstoff Avatrombopag (Doptelet®) zur Nutzenbewertung beim G-BA eingereicht. Das Verfahren startete am 01.04.2021, und die Dossierbewertung der beiden bewerteten Anwendungsgebiete von Avatrombopag durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) wurde am 01.07.2021 veröffentlicht [1, 2].</p> <p>Diese Stellungnahme bezieht sich auf das Anwendungsgebiet der primären chronischen Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>, ITP):</p> <p>Avatrombopag (Doptelet®) ist ein oraler Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (TRA), der zugelassen ist zur Behandlung der primären chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [3].</p> <p>Stellungnahme:</p> <p>Mit diesem Dokument nimmt Sobi im Rahmen der allgemeinen Aspekte Stellung zu der Ableitung des Zusatznutzens für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet der primären chronischen ITP.</p> <p>Im zweiten Teil des Dokuments nimmt Sobi Stellung zur Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation von Avatrombopag.</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Ableitung des Zusatznutzens für Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet der primären chronischen ITP:</p> <p><u>Krankheitsbild:</u></p> <p>Die ITP ist eine erworbene Autoimmunerkrankung, bei der es zu einer Schädigung von Thrombozyten und zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenbildung kommt. Die Folge sind stark erniedrigte Thrombozytenzahlen und ein daraus resultierendes erhöhtes Blutungsrisiko [4]. Dabei ist das Gleichgewicht von Neubildung und Abbau aufgrund einer komplexen Fehlregulation des Immunsystems gestört. Als wichtigster pathophysiologischer Mechanismus wird die Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten und Megakaryozyten angenommen [5]. Darüber hinaus besteht bei Patientinnen und Patienten mit einer ITP als indirekte Folge der Autoimmunität ein relativer Mangel an Thrombopoetin (TPO) [6].</p> <p>Aufgrund der stark erniedrigten Thrombozytenzahlen ist das Hauptsymptom ein erhöhtes Blutungsrisiko, obwohl nicht alle Patientinnen und Patienten Blutungen zeigen. Für Patientinnen und Patienten mit einer chronischen ITP wird geschätzt, dass etwa 60 bis 70 % Blutungssymptome aufweisen. Die Abschätzung des Blutungsrisikos wird routinemäßig über die Thrombozytenzahl gestützt, und Patientinnen und Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter $20 \text{ bis } 30 \times 10^9/\text{L}$ weisen ein erhöhtes Risiko für schwere Blutungen auf [6].</p> <p>Zu den Blutungen kommen weitere belastende Komplikationen, die oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie der Patientinnen und Patienten zurückzuführen sind. Dabei stellt die ITP vermutlich <i>per se</i> ein Infektionsrisiko dar [6, 7]. Außerdem wird ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse schon vor der Diagnose und Gabe von ITP-spezifischen Therapien beobachtet [6, 8].</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Darüber hinaus ist es für das Verständnis der Erkrankung wichtig, dass die gravierende Krankheitslast auch zu Symptomen mit einer ausgeprägten psychischen Komponente wie Fatigue [9-11] und eine starke Einschränkung der Lebensqualität [12] führt. Dabei ist die Reduktion der Lebensqualität ähnlich ausgeprägt wie bei Patientinnen und Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [13]. Ursächlich für diese psychische Komponente der ITP sind die körperlichen Einschränkungen der Patientinnen und Patienten und deren soziale Folgen. Die Patientinnen und Patienten klagen über Fatigue und eine allgemeine Energielosigkeit, über eine reduzierte Produktivität oder Schwierigkeiten im Arbeitsleben. Auch Schlafstörungen, Angsterkrankungen und Depressionen werden häufig erwähnt. Hinzu kommen die Frustration angesichts von Aktivitätseinschränkungen, die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und nicht zu vernachlässigen eine beständige Angst vor Blutungen [12].</p> <p><u>Therapeutischer Bedarf:</u></p> <p>Das Ziel der Therapie der ITP ist eine Verbesserung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten durch eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos [6]. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das höchste Blutungs- und Mortalitätsrisiko bei Thrombozytenwerten unter $30 \times 10^9/L$ besteht, wobei es große Schwankungen aufgrund patientenindividueller Faktoren gibt [6, 14, 15]. Eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl ist nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen 50 und $150 \times 10^9/L$ [6], wohingegen der Normbereich zwischen 150 und $400 \times 10^9/L$ liegt [4].</p> <p>In die Therapieentscheidung gehen neben dem Blutungsrisiko und der Thrombozytenzahl weitere individuelle Faktoren mit ein, darunter das</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Krankheitsstadium, der bisherige Krankheitsverlauf und die Blutungsanamnese, Komorbiditäten, die psychosoziale Situation sowie allgemein die Lebensumstände der Patientinnen und Patienten und nicht zuletzt die Patientenpräferenz [6, 15].</p> <p>Vor Einführung der TRA bestanden die Therapieoptionen in der ITP im Wesentlichen aus immunsuppressiven Substanzen oder der Splenektomie. Die heute in der Erstlinie eingesetzten Glukokortikoide führen zu einem hohen, aber in der Regel nur kurzfristigen Ansprechen. Eine Remission wird nur bei etwa 5 bis 6 % der Patientinnen und Patienten erreicht und auch eine längerfristige Gabe führt nicht zu einer Verbesserung dieser Rate [6, 16]. Dabei ist der langfristige Einsatz von Glukokortikoide ohnehin durch zahlreiche und teils schwerwiegende Nebenwirkungen limitiert, und es gibt kaum einen Patienten, der dabei nicht unter den belastenden Nebenwirkungen einer solchen Therapie leidet [6, 14]. Daher wird heute ein nur kurzfristiger Einsatz von Glukokortikoiden zwischen drei bis sechs Wochen empfohlen [6, 15, 17], von längerfristigen Behandlungen wird dagegen abgeraten [15]. Die Splenektomie hat zwar das Potenzial für eine Langzeitremission, ist jedoch ein invasiver Eingriff mit einer irreversiblen Beeinträchtigung des Immunsystems und kann mit weitgehenden Komplikationen einhergehen [6, 14].</p> <p>Mit den TRA Eltrombopag und Romiplostim, die in der Zweitlinientherapie der ITP eingesetzt werden, gab es erstmals spezifische Therapien ohne immunsuppressive Wirkung, die sich aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit auch zur langfristigen Behandlung eignen [6]. Trotz eines initialen hohen Therapieerfolges sprechen allerdings bis zu 60 % der Patientinnen und Patienten nicht dauerhaft auf diese TRA an [18]. Allerdings sprechen diese Patientinnen und Patienten bei einem Wechsel auf die jeweils andere Substanz oftmals noch an [19]. Weitere Therapeutika sind daher wünschenswert, um</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>therapierefraktären Patientinnen und Patienten in der Zweitlinie eine langfristig wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.</p> <p>Darüber hinaus besteht auch für solche Patientinnen und Patienten ein therapeutischer Bedarf, für die eine Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim nur eingeschränkt geeignet ist (Lebertoxizität) oder die sich nicht an die Einschränkungen im Alltag halten können oder wollen (diätetische Restriktionen, Notwendigkeit von Injektionen) [20, 21]. Diese Einschränkungen beeinträchtigen den Alltag der Patientinnen und Patienten [22] und können letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.</p> <p>Eine weitere Therapieoption ist der kürzlich zugelassene Wirkstoff Fostamatinib, ein Inhibitor der <i>Spleen tyrosine kinase</i> (Syk) [6]. Die weiteren verbleibenden therapeutischen Optionen für terapierefraktäre Patientinnen und Patienten bestehen aus einer Zahl von immunsuppressiv wirkenden Substanzen wie Rituximab oder Azathioprin, die entweder Off-Label eingesetzt werden oder für die keine ausreichende Evidenz besteht [6].</p> <p><u>Deckung des therapeutischen Bedarfs und Ableitung des Zusatznutzens für Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:</u></p> <p>Die für die Ableitung des Zusatznutzens festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) für Avatrombopag im Anwendungsgebiet der primären chronischen ITP ist Eltrombopag oder Romiplostim [2]. Obwohl die vorliegende Evidenz für Avatrombopag in diesem Anwendungsgebiet nicht vollständig den Kriterien der Nutzenbewertung entspricht, liegt aus der Sicht von Sobi dennoch ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT vor.</p> <p>Diese Aussage ergibt sich aus der hohen Wirksamkeit von Avatrombopag, die in einem systematischen Review und einer unabhängig durchgeführten Netzwerk-Metaanalyse als vergleichbar mit den beiden TRA Eltrombopag und Romiplostim eingeordnet wird [23, 24]. Dabei ist für Avatrombopag auch ein</p> | <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt im Dossier trotzdem die Studie 302 und Studie 305 vor. Zusätzlich beschreibt der pharmazeutische Unternehmer eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse als auch eine Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.</p> <p>Studie 302</p> <p>Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo bei Patientinnen und Patienten mit ITP, die zuvor mindestens eine Therapie</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>schneller Wirkeintritt zu verzeichnen [25]. Zudem ist das Sicherheitsprofil von Avatrombopag günstig und es gibt keine Hinweise auf eine signifikante Lebertoxizität [3, 25, 26], wie dies beispielsweise bei Eltrombopag der Fall ist [20]. Und während bei der Einnahme von Eltrombopag diätetische Restriktionen zu beachten sind [20] und die Gabe von Romiplostim eine vergleichsweise komplizierte subkutane Applikation bedingt [21], kann Avatrombopag oral und ohne beeinträchtigende diätetische Restriktionen eingenommen werden [3], was mit einem möglichen positiven Effekt auf die damit verbundene Wirksamkeit verknüpft ist.</p> <p>Als Fazit lässt sich also festhalten, dass Avatrombopag aufgrund der hohen Wirksamkeit, des günstigen Sicherheitsprofils ohne Hinweis auf eine signifikante Lebertoxizität, des schnellen Wirkeintritts und aufgrund der vorteilhaften oralen Applikation eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption darstellt. Zusammenfassend ermöglicht diese Behandlungsoption eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien. Dabei schränken die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte in ihrer Gesamtheit den für die Morbiditätsendpunkte beschriebenen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Avatrombopag nicht ein.</p> <p>In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avatrombopag bei der Behandlung der primären chronischen ITP bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> | <p>erhalten haben. Die Vortherapien waren dabei nicht auf Kortikosteroide und Immunglobuline limitiert. Zudem musste bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der durchschnittliche Thrombozytenausgangswert bei $< 30 \times 10^9/l$ liegen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert (N= 32 Avatrombopag, N=17 Placebo). Neben der Studienmedikation war in beiden Studienarmen eine Begleitmedikation mit Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolate Mofetil (MMF), Danazol und Ciclosporin A erlaubt.</p> <p>Die Studie wurde in 27 Zentren in Europa, Ozeanien, Asien und Afrika zwischen Februar 2012 und April 2015 durchgeführt. Geplant war eine randomisierte Studiendauer von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt war in der Studie 302 die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen definiert. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität (z.B. Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Nebenwirkungen und zur Mortalität erfasst.</p> <p>Da in der vorgelegten Placebo-kontrollierten Studie kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie 302 für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag nicht geeignet.</p> <p>Studie 305</p> <p>Bei der ergänzend vorgelegten Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von</p> |

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| | <p>Avatrombopag gegenüber Eltrombopag in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter primärer chronischer ITP. Die Erwachsenen mussten zuvor mindestens eine ITP-Therapie erhalten haben, welche nicht auf Kortikosteroide oder Immunglobuline eingeschränkt war. Geplant war eine Studiendauer von sechs Monaten. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation vor.</p> <p>Die Studie 305 musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt dadurch nicht die für chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studie 305 ist daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse und Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Netzwerk-Metaanalyse als auch die Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag geeignet. Es geht nicht hervor, dass die Studien für die Netzwerk-Metaanalyse oder die Gegenüberstellung der Studien auf Basis von systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden. Eine systematische Aufbereitung der Daten liegt nicht vor. Zudem fehlen neben den Angaben zum Studienpool der Netzwerk-Metaanalyse jegliche Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen</p> |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|--|
| | <p>Studien. Darüber hinaus liegen nur selektiv Ergebnisse für Endpunkte zu Thrombozytenwerten vor.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien und weiteren Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---------------------------------|---|---|
| | <p>Im Folgenden nimmt Sobi zu diesen spezifischen Aspekten der Dossierbewertung durch das IQWiG [2] Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation | |
| Seite 12, Seite 15 | <p>Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation</p> <p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>In seiner Bewertung der Herleitung der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass die Angabe „insbesondere für die Obergrenze“ überschätzt ist, „da sie unter anderem Patientinnen und Patienten umfasst, die nicht das im Anwendungsgebiet geforderte Nichtansprechen gegenüber anderen Behandlungsarten aufweisen“. Gleichzeitig merkt das IQWiG aber auch an, dass „das Ausmaß einer Überschätzung einzelner Aspekte gering ausfallen kann“ [2].</p> <p><u>Stellungnahme:</u></p> <p>Bei der Behandlung der primären ITP werden in der Erstlinie normalerweise Glukokortikoide eingesetzt. Diese sind mit einem hohen, aber in der Regel nur kurzfristigen Ansprechen assoziiert. Eine Remission wird gerade einmal bei etwa 5 bis 6 % der Patientinnen und Patienten erreicht und auch eine längerfristige Gabe führt nicht zu einer</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|---|
| | <p>Verbesserung dieser Rate [6, 16]. Dabei ist der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden ohnehin durch zahlreiche und teils schwerwiegende Nebenwirkungen limitiert, und es gibt kaum einen Patienten, der dabei nicht unter den belastenden Nebenwirkungen einer Glukokortikoid-Therapie leidet [6, 14]. Daher ist eine Behandlung mit Glukokortikoiden bei Patientinnen und Patienten mit einer primären ITP nur als kurzfristige Gabe zwischen drei bis maximal sechs Wochen empfohlen [6, 15, 17]. Von längerfristigen Behandlungen wird dagegen abgeraten [15].</p> <p>Insgesamt ist der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer primären chronischen ITP, die eine Remission nach einer Glukokortikoid-Therapie zeigen oder leitlinienkonform im chronischen Stadium ihrer Erkrankung mit Glukokortikoiden versorgt werden, als sehr gering anzunehmen. Darüber hinaus wird eine dauerhafte Remission mit zunehmender Krankheitsdauer allgemein immer unwahrscheinlicher [6].</p> <p>Nach der Leitlinienempfehlung kann vor allem in der Erstlinientherapie auch ein beobachtendes Abwarten (<i>Watch & Wait</i>) als Alternative zu einer Glukokortikoid-Therapie für die Patientinnen und Patienten angeboten werden, deren Thrombozytenzahl bei mehr als 20 bis 30 × 10⁹/L liegt und die dabei keine oder nur leichte Blutungen haben. Bei Patientinnen und Patienten in der Zweitlinientherapie kann ebenfalls eine <i>Watch & Wait</i>-Strategie verfolgt werden, wenn keine oder nur minimale Blutungen vorliegen [6].</p> | |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Dabei ist allerdings zu beachten, dass die Symptomatik der primären ITP weit über Blutungsereignisse hinausgeht und die gravierende Krankheitslast auch zu Symptomen mit einer ausgeprägten psychischen Komponente wie Fatigue [9-11] und eine starke Einschränkung der Lebensqualität [12] führt. Des Weiteren geht in die Therapieentscheidung nicht nur das Blutungsrisiko und die Thrombozytenzahl ein, sondern es sollen weitere individuelle Faktoren einbezogen werden, darunter das Krankheitsstadium, der bisherige Krankheitsverlauf und die Blutungsanamnese, Komorbiditäten, die psychosoziale Situation sowie allgemein die Lebensumstände der Patientinnen und Patienten und nicht zuletzt die Patientenpräferenz [6, 15]. In der Leitlinie wird dabei ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Patientenentscheidung zu berücksichtigen ist [6].</p> <p>Wie sehr diese patientenindividuelle Entscheidung in der klinischen Praxis zum Tragen kommt, zeigt sich darin, dass viele Patientinnen und Patienten, die eine nur geringe oder gar keine Blutungsneigung aufweisen, eine <i>Watch & Wait</i>-Strategie ablehnen und sich für eine Zweitlinientherapie entscheiden [6].</p> <p><u>Fazit:</u></p> <p>Auch wenn die Angaben zur Prävalenz mit Unsicherheiten behaftet sind, bildet die Spanne von 4.262 bis 10.826 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation diese Unsicherheiten hinreichend ab und ist in ihrer Größenordnung plausibel.</p> | <p>Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).</p> |

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.</p> <p>Die Obergrenze der Patientenzahlen wird als überschätzt angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht, dass entsprechend des Anwendungsgebietes von Avatrombopag die Erwachsenen auf andere Therapien nicht ansprechen. So werden beispielsweise Erwachsene, deren Erkrankung auf Kortikosteroide anspricht, nicht aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Darüber hinaus können die herangezogenen Anteilswerte für behandlungsbedürftige Erwachsene auch Patientinnen und Patienten mit einer Therapie und einer anschließenden Remission sowie Patientinnen und Patienten, die nicht für eine dauerhafte Behandlung infrage kommen, beinhalten. Für die Annahme einer Obergrenze von 75 % von behandlungsbedürftigen Erwachsenen wurden basierend auf der Publikation von Depré et al. (2018)⁶ Patientinnen und Patienten</p> |

⁶ 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.

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | betrachtet, die in einem Zeitraum von 20 Jahren in die Auswertung eingeschlossen wurden und während ihrer Beobachtungsphase eine Behandlung erhielten. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass bei der ITP in allen Therapielinien Beobachtungsphasen ohne Therapie möglich sind, wodurch die Erwachsenen zu diesem Zeitpunkt nicht für Avatrombopag infrage kommen. Die therapiefreien Zeiten werden bei der Gewinnung des Anteilswert nicht ausreichend einbezogen, sodass dieser nur bedingt auf die vorherigen Berechnungsschritte übertragbar ist. |

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1150: Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4594/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avatrombopag_D-648.pdf.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2021): IQWiG-Berichte – Nr. 1148: Avatrombopag (primäre chronische Immnthrombozytopenie) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4616/2021-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Avatrombopag_D-649.pdf.
3. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 31. März 2021. [Zugriff: 03.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG (2018): Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*; 9:880.
5. Bakchoul T, Sachs UJ (2016): Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms. *Hämostaseologie*; 36(3):187-94.
6. Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger-Fasching I, et al. (2021): Onkopedia-Leitlinien: Immnthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>.
7. Qu M, Liu Q, Zhao H-G, Peng J, Ni H, Hou M, et al. (2018): Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. *Annals of Hematology*; 97(9):1701-6.
8. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D (2016): Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*; 97(4):321-30.
9. Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, et al. (2020): Higher Symptom Burden in Patients With Immune Thrombocytopenia Experiencing Fatigue: Results From the ITP World Impact Survey (I-WISH). *EHA Library*; 294123:EP1642
10. Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussel JB, et al. (2020): Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 191(1):98-106.
11. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. (2011): Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*; 86(5):420-9.
12. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*; 9:369-84.
13. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL (2008): Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*; 83(2):150-4.
14. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 27(3):495-520.
15. Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. (2019): Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances*; 3(22):3780-817.
16. Provan D, Newland AC (2015): Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in Therapy*; 32(10):875-87.

17. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. (2019): American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*; 3(23):3829-66.
18. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB (2019): Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*; 104(6):1112-23.
19. Gonzalez-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M (2019): Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-9.
20. Novartis Pharma GmbH (2010): Revolade® 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
21. Amgen GmbH (2009): Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Januar 2021 [Zugriff: 03.07.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
22. Al-Samkari H, Kuter DJ (2019): Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-13.
23. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. Variation assessment report. [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
24. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q (2019): Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*; 24(1):290-9.
25. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. (2018): Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 183(3):479-90.
26. Bussel J, Allen LF, Aggarwal K, Vredenburg M, Tian W, Liebman H (2019): Lack of Clinically Significant Hepatotoxicity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with the Novel, Oral Thrombopoietin Receptor Agonist Avatrombopag - Pooled Safety Analysis of Four Clinical Trials. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263604/michael.vredenburg.lack.of.clinically.significant.hepatotoxicity.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dpb0418>.

5.2 Stellungnahme der Amgen GmbH

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 19. Juli 2021 |
| Stellungnahme zu | Avatrombopag / Doptelet® |
| Stellungnahme von | Amgen GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|----------------------|---|
| - | |
| - | |
| - | |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| S.13 f. | <p>Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen</p> <p>Dossierbewertung des IQWiG:</p> <p><i>Gemäß der jeweiligen Fachinformation veranschlagt der pU Kosten für eine monatliche Überwachung der Leberfunktion für Eltrombopag und für eine Punktion des Knochenmarks für Romiplostim. Das Vorgehen des pU ist weitestgehend nachvollziehbar.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Laut der aktuell gültigen Fassung der Leitlinie der Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) zur Behandlung der Immuntrombozytopenie (ITP) ist eine Knochenmarkpunktion nicht regelhafter Bestandteil der ITP-Therapie. Eine Knochenmarkpunktion wird nur für Patienten mit atypischen Befunden, für ältere Patienten (> 60 Jahre) oder vor einer Splenektomie, um vor diesem irreversiblen Eingriff alternative Diagnosen mit größter Sicherheit auszuschließen, empfohlen (DGHO 2021). In der Leitlinie findet sich auch keine Empfehlung zu einer regelhaften (z. B. 1-mal jährlichen) Punktion des</p> | |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Knochenmarks unter Therapie mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten wie Romiplostim.</p> <p>Die Fachinformation von Nplate® (Romiplostim) empfiehlt, dass die Diagnose der ITP bei Erwachsenen und älteren Patienten durch den Ausschluss von anderen mit Thrombozytopenie einhergehenden klinischen Entitäten bestätigt worden sein sollte. Insbesondere muss die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms ausgeschlossen sein. Eine Knochenmarkpunktion und -biopsie sollte in der Regel während der Dauer der Erkrankung und Behandlung durchgeführt worden sein, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen, wie z. B. erhöhten peripheren Blastenzellen (Amgen 2021).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Eine Knochenmarkpunktion ist zur Verlaufskontrolle der ITP unter Romiplostim-Therapie nicht regelhaft notwendig. Es sind folglich keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen für eine regelhafte Knochenmarkpunktion anzusetzen.</p> | <p>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</p> |

Stellungnehmer: Amgen GmbH

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | | <p>als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Die Ausführungen haben daher keine Konsequenz für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V.</p> |

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Literaturverzeichnis

1. Amgen 2021. Fachinformation Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung: Stand: Januar 2021. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/>, abgerufen am: 19.07.2021.
2. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) 2021. Immunthrombozytopenie (ITP) - Leitlinie: Empfehlungen der Fachgesellschaft zur Diagnostik und Therapie hämatologischer und onkologischer Erkrankungen. Verfügbar unter: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>, abgerufen am: 19.07.2021.

5.3 Stellungnahme der Novartis Pharma GmbH

| | |
|-------------------|-----------------------|
| Datum | 20. Juli 2021 |
| Stellungnahme zu | Avatrombopag/Doptelet |
| Stellungnahme von | Novartis Pharma GmbH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Im Rahmen des Bewertungsverfahrens wurde am 01. Juli 2021 das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) sowie die Nutzenbewertung des IQWiG zu Avatrombopag, als Therapie zur Behandlung der primären chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, veröffentlicht.</p> <p>Im Dossier führt der pU aus, dass die zur Bewertung supportiv herangezogene Kernstudie 305 einen direkten Vergleich gegenüber der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie Eltrombopag oder Romiplostim grundsätzlich ermöglicht, verweist aber ebenfalls darauf, dass die Studie aufgrund von Rekrutierungsproblemen frühzeitig abgebrochen wurde. In der Studie wurden somit lediglich zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Dennoch erlauben die Ergebnisse trotz der limitierten Daten aus Sicht des PU eine Einschätzung der Wirksamkeit von Avatrombopag im Vergleich zu Eltrombopag [1].</p> <p>In diesem Zusammenhang legt der pU im Dossier dar, dass Avatrombopag einen Vorteil bei der Inzidenz und des Schweregrades von Blutungsereignissen gegenüber Eltrombopag aufweist. Dabei bezieht er sich in seiner Argumentation darauf, dass bei Avatrombopag bei insgesamt sechs Studienteilnehmern (50,0 %) ein Ereignis beobachtet wurde, wohingegen der Anteil in der Eltrombopag-Gruppe mit neun Studienteilnehmern (81,8 %) deutlich höher ausfiel. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist aus Sicht des pU zusätzlich verstärkend zu</p> | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>beachten, dass die durchschnittliche Behandlungsdauer in der Avatrombopag-Gruppe bei 15,63 Wochen und in der Eltrombopag-Gruppe bei 10,51 Wochen lag, da es in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche (45,5 %) im Vergleich zur Avatrombopag-Gruppe (8,3 %) gab, die auf einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekts zurückzuführen sind [1].</p> <p>Dieser Argumentation möchte die Novartis Pharma GmbH im Rahmen dieser Stellungnahme entgegenstellen, dass im Gegensatz zur Zulassungsstudie von Avatrombopag, für Eltrombopag die signifikante Reduktion von Blutungen in mehreren randomisiert kontrollierten Studien (RCTs) und einer nationalen nicht-interventionellen Studie gezeigt werden konnte.</p> <p>In der Studie RAISE (Cheng et al.) wurde eine Reduktion der Blutungsraten (WHO Grad 1-4) und eine Reduktion der klinisch signifikanten Blutungen (WHO Grad 2-4) in der Eltrombopag-Studienpopulation um 50% im Vergleich zur Baseline gezeigt (beginnend von D15 über 6monatige Behandlungsperiode hinweg). Klinisch signifikante Blutungen wurden dabei für 33% der Eltrombopag-Patienten festgestellt, aber für 53% der Patienten im Placeboarm. Das bedeutet eine Reduktion des Risikos für Blutungen Grad 2-4 um 65% ($p < 0,001$) [2, 3].</p> <p>In der Langzeitstudie EXTEND wurde eine deutliche Reduktion der Blutungssymptomatik im Vergleich zur Baseline beobachtet. So traten ein Jahr nach der Behandlung mit Eltrombopag nur noch bei 16% der Patienten Blutungen auf. Der Hauptteil der Blutungen konnte dabei dem WHO-Grad 1-2 zugeordnet werden [4, 5].</p> | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Die Tatsache, dass unter Therapie mit Eltrombopag Blutungszeichen selten sind und in der Regel mild verlaufen, konnte auch in der nationalen nicht-interventionellen Studie RISA bestätigt werden. Hierbei wurde eine Reduktion der Blutungsereignisse pro Patientenjahr von 1,58 (Baseline) auf 0,59 im ersten Jahr bzw. auf 0,15 im zweiten Jahr der Behandlung mit Eltrombopag festgestellt [6].</p> <p>Der pU bezieht zusätzlich die Abbruchrate (45,5%) der Eltrombopag-Population in der Studie 305 in seine Schlussfolgerungen mit ein und verweist als Grund auf einen nicht ausreichenden therapeutischen Effekt. Dieser Argumentation möchte Novartis gegenüberstellen, dass in der Langzeitstudie EXTEND die Wirksamkeit und Sicherheit von kontinuierlicher Behandlung mit Eltrombopag von bis zu 8 Jahren beschrieben wird. Hier wurde lediglich bei 11% der Patienten ein Fehlen der Wirksamkeit beobachtet (32 von 302 Patienten), was bei diesen Patienten zum Abbruch der Studie führte. Dem gegenüber stehen 259 von 302 Patienten (86%) die einen Thrombozytenwert von mindestens 50.000/μl erreicht haben [4, 5].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |
| <p>Da festgestellt wurde, dass die Lebensqualität bei ITP-Patienten deutlich eingeschränkt ist, ist deren Verbesserung ein bedeutendes Therapieziel bei der Behandlung. Im Dossier führt der pU aus, dass aufgrund fehlender Werte des Fragebogens SF-36 zur Feststellung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität keine Aussagen über den Behandlungseffekt von Avatrombopag möglich sind. Dennoch weist der pU auf eine positive Verbesserung der SF-36 Werte der Avatrombopag-Studienteilnehmer hin [1].</p> | |

Stellungnehmer: Novartis Pharma GmbH

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|--|
| <p>Im Gegensatz zur Zulassungsstudie von Avatrombopag möchte Novartis im Rahmen dieser Stellungnahme herausstellen, dass für Eltrombopag die statistisch signifikante Verbesserung der Lebensqualität im Vergleich zu Placebo gezeigt werden konnte. In der RAISE Studie wurde die Lebensqualitätsverbesserung in 5 von 8 bewerteten Domänen des SF-36v2 (Vitalität, Körperliche Funktionsfähigkeit, Körperliche Rollenfunktion, Emotionale Rollenfunktion, Psychisches Wohlbefinden) und somit eines der wichtigsten Therapieziele bei der chronischen ITP durch Eltrombopag erreicht [2, 3].</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literaturverzeichnis

1. Swedish Orphan Biovitrum GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Avatrombopag (Doptelet®), Modul 4B. 2021 [abgerufen am 19.07.2021]. Abrufbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-4615/2021-03-22_Modul4B_Avatrombopag.pdf.
2. Cheng G et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:393-402
3. Cheng G et al. Erratum to: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 2011; 377:382
4. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood*. 2017;130(23):2527-2536
5. Wong RSM, Saleh MN, Khelif A, et al. Erratum to: Safety and efficacy of long-term treatment of chronic/persistent ITP with eltrombopag: final results of the EXTEND study. *Blood* 2018, 131(6): 709
6. Meyer O et al. Influence of the treatment of immune thrombocytopenia (ITP) with Eltrombopag on the fatigue symptoms of ITP patients - Results of the third interim analysis of the German non-interventional study RISA. *Oncol Res Treat*. 2020; 43(Suppl4): Page 179

5.4 Stellungnahme der DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| | |
|-------------------|--------------------------|
| Datum | 22. Juli 2021 |
| Stellungnahme zu | Avatrombopag (Doptelet®) |
| Stellungnahme von | DGHO, GTH |

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
|--|------------------------------------|------------------------------|--------------------|---|--------------------|-----------------|------|------------------------------|--|-------|--|-----|--------------|--------------------|--------------|--------------------|---|------------------------------------|-----------------------|--------------|--------------|---|
| <p>1. Zusammenfassung</p> <p>Die frühe Nutzenbewertung von Avatrombopag (Doptelet®) ist das erste Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) im Rahmen des AMNOG-Prozesses. Die Zulassung ist beschränkt auf erwachsene Patient*innen, die auf andere Therapien (Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.</p> <p><i>Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG</i></p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Subpopulationen</th> <th>G-BA</th> <th colspan="2">Pharmazeutischer Unternehmer</th> <th colspan="2">IQWiG</th> </tr> <tr> <th>ZVT</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> <th>Zusatznutzen</th> <th>Ergebnissicherheit</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>-</td> <td>Eltrombopag oder Romiplostim</td> <td>nicht quantifizierbar</td> <td>Anhaltspunkt</td> <td>nicht belegt</td> <td>-</td> </tr> </tbody> </table> | | | | | | Subpopulationen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | - | Eltrombopag oder Romiplostim | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - |
| Subpopulationen | G-BA | Pharmazeutischer Unternehmer | | IQWiG | | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| | ZVT | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | Zusatznutzen | Ergebnissicherheit | | | | | | | | | | | | | | | | | |
| - | Eltrombopag oder Romiplostim | nicht quantifizierbar | Anhaltspunkt | nicht belegt | - | | | | | | | | | | | | | | | | | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Unsere Anmerkungen sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften. • Basis der frühen Nutzenbewertung von Avatrombopag ist die Studie 302, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patient*innen mit chronischer ITP nach Vortherapie. 49 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen. • Avatrombopag führte im Vergleich zu Placebo zur signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahl und zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient*innen mit Langzeitansprechen. • Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig. • Die Daten zur Lebensqualität sind aufgrund fehlender Werte nicht auswertbar. <p>Mit Avatrombopag steht jetzt ein weiterer oraler Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung. Er kann unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Ein Zusatznutzen gegenüber anderen Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten in Bezug auf die üblichen Patienten-relevanten Endpunkte ist nicht belegt.</p> | |
| <p>2. Einleitung</p> <p>Die Immunthrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten [1]. Unterschieden wird eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, induziert z. B. im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen, bei Lymphomen oder (selten) durch Medikamente. Ca. 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sekundär.</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Ein weit verbreitetes Eponym für die ITP ist der Begriff Morbus Werlhof. Er geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) zurück, der 1735 über ein 16jähriges Mädchen berichtete, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte. Das Akronym ITP steht heute für <u>I</u>mmun<u>t</u>hrombozytopenie. Von einer ITP spricht man nach internationaler Übereinkunft nur, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt.</p> <p>Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 1,6 - 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr. Die Prävalenz in den USA liegt zwischen 4,5 – 23,6 pro 100.000/Jahr, in den skandinavischen Ländern bei 10 – 11/100.000/Jahr [2]. Das mittlere Alter erwachsener ITP-Patient*innen wurde früher mit 50 bis 55 Jahren angegeben. In den letzten Jahren scheint es jedoch einen Trend zu einem höheren mittleren Erkrankungsalter zu geben (um die 60 Jahre).</p> <p>Ca. 60% der erwachsenen und 20-30% der pädiatrischen ITP-Patient*innen entwickeln einen chronischen Verlauf. Legt man diese Zahlen zu Grunde, dann können für die Bundesrepublik Deutschland ~2400 Neuerkrankungen pro Jahr und ~16.000 Patient*innen mit chronischer ITP angenommen werden. Der Anteil der ITP-Patient*innen mit niedrigen Thrombozytenzahlen ($<30 \times 10^9/L$) schwankt je nach Publikation zwischen 30 und 70%. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 5000 und 13.000 potenziell behandlungsbedürftige Patient*innen.</p> | |
| <p>3. Stand des Wissens</p> <p>Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der klinischen Blutungsneigung. Darüber hinaus sind Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren zu</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| berücksichtigen [1, 3, 4]. Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patient*innen mit Immunthrombozytopenie ist in Abbildung 1 dargestellt [1]. <i>Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immunthrombozytopenie [2]</i> | |

Erstlinientherapie

Diagnose ITP

Keine oder nur leichte Blutungen
(WHO Grad 0-II)

Schwere o. lebensbedrohliche Blutungen
(WHO Grad III-IV)

Thrombozyten
> 20-30 x 10⁹/L

Thrombozyten
< 20-30 x 10⁹/L

W & W¹

oder

Kortikosteroide
(Prednisolon,
Methylprednisolon,
Dexamethason)

Kortikosteroide
und
i.v. Immunglobuline
im Einzelfall erwägen:
Thrombozytenkonzentrate,
TRA²,
Rituximab,
Notfallsplenektomie

Zweitlinientherapie

Keine Remission oder Rezidiv

keine oder nur
minimale Blutungen

therapiepflichtig

W & W¹

oder

TRA²

oder

Fostamatinib

oder

Splenektomie

Drittlinientherapie

Keine Remission oder Rezidiv

keine oder nur
minimale Blutungen

therapiepflichtig

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>¹watch&wait – abwartendes und beobachtendes Verhalten;</p> <p>²watch&wait in der Erstlinientherapie bei Thrombozyten <20-30.000/μl und fehlender oder minimaler Blutungsneigung kein Therapiefehler, wenn nach ausführlicher Aufklärung Kortikosteroide weiterhin abgelehnt werden.</p> <p>³TRA – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (Eltrombopag, Romiplostim;</p> <p>⁴bei schweren Blutungen WHO Grad III oder IV;</p> <p>⁵Zulassung beachten: Eltrombopag „off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 6 Monate, Avatrombopag und Fostamatinib “off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 12 Monate, Romiplostim kann nach Versagen einer Kortikosteroidtherapie unabhängig von der Erkrankungsdauer bereits früher verordnet werden;</p> <p>⁶Splenektomie möglichst erst nach dem 12. Monat empfehlen;</p> <p>⁷Zulassungsstatus siehe ITP Zulassung</p> <p>Standard in der Erstlinientherapie ist der Einsatz von Kortikosteroiden. Die kurzfristigen Ansprechraten liegen bei 70 – 80% [5]. Eingesetzt werden Dexamethason oder Prednisolon. In einer Metaanalyse fand sich kein signifikanter Unterschied in den Ansprechraten. Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren Operationen werden neben Kortikosteroiden zusätzlich intravenöse Immunglobuline zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl empfohlen. Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Wenn die Erstlinientherapie nach 2-4 Wochen gar kein Ansprechen zeigt, dann sollte man zügig auf eine Zweitlinientherapie umstellen. Das gilt auch, wenn die Erstlinientherapie schlecht vertragen wird oder wenn sie zunächst anspricht, es dann aber zeitnah doch wieder zu einem Rezidiv kommt.</p> <p>Wenn die Erstlinientherapie anspricht, es aber später als nach 6 Monaten zum Rezidiv kommt, dann kann man noch einmal diese Erstlinientherapie probieren, sofern sie initial ohne relevante Nebenwirkungen gut vertragen wurde.</p> <p>Bei einer chronischen Immunthrombozytopenie muss der potenzielle Nutzen einer Therapie gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden. Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Bei Patient*innen mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 bis °I) kann nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie angeboten werden, auch ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie sind möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patient*innen mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden. - Bei Patient*innen mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden. Die individuelle Belastung durch die Blutungssymptome muss berücksichtigt werden, Alternative ist eine „Watch & Wait“ Strategie. Die Erfahrung zeigt auch hier, dass sich viele dieser Patient*innen angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden. - Bei Patient*innen mit WHO °III oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen. | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Bei Patient*innen mit WHO °III- oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.</p> <p>Die Optionen der Zweitlinientherapie bei Entscheidung für eine Behandlung sind:</p> <p><u>Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA)</u></p> <p>Zugelassen in der EU in dieser Indikation sind Romiplostim (2009) und Eltrombopag (2010). Beide Wirkstoffe führen bei Patient*innen mit chronischer ITP zur Steigerung der Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich [6, 7, 8]. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> – Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist $50-150 \times 10^9/L$, d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt. – Bei über 90% der Patient*innen wird zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erreicht. – Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich Patientenkollektive und Definitionen in den Studien z.T. stark unterscheiden. – TRAs sind bei Patient*innen mit und ohne Splenektomie wirksam. | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <ul style="list-style-type: none"> – Eltrombopag und Romiplostim unterscheiden sich in der Applikationsweise und bei einigen Nebenwirkungen. Bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ist jedoch keines dem anderen überlegen. – Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TRA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen. – Die Thrombozytenzahl sollte nicht über $250 \times 10^9/L$ ansteigen. – Ca. die Hälfte der Patient*innen können unter TRAs alle anderen ITP-Medikamente (z.B. Kortikosteroide) absetzen. – Bei einem Teil der Patient*innen (13-30%) ist keine langfristige Therapie mit TRAs erforderlich. Wenn die Thrombozyten längere Zeit im Zielbereich sind, kann ein Absetzversuch unternommen werden. <p><u>Splenektomie</u></p> <p>Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine partielle oder komplette Remission [1].</p> <p>Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patient*innen mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III der °IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation, wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v.</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Immunglobuline anspricht, ist die Notfallsplenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von TRAs oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig >1 Woche).</p> <p>Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patient*innen mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder nur mittelschwere Blutungen (WHO °0-II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen bei < 30 x 10⁹/L liegen. Hier muss individuell entschieden werden.</p> <p>Alle Patient*innen sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden. Nach Splenektomie ist auch bei jüngeren Personen auf eine regelmäßige Grippeimpfung zu achten.</p> <p><u>Fostamatinib</u></p> <p>Fostamatinib ist ein Wirkstoff aus der Klasse der SYK-Inhibitoren (Spleen Tyrosine Kinase). SYK spielt bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten und Thrombozyten (ITP) in der Milz eine wichtige Rolle. In den Zulassungsstudien führte Fostamatinib im Vergleich zu Placebo zur signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahl und zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient*innen mit Langzeitsprechen [9]. Fostamatinib wurde im Januar 2020 für die EU zugelassen. Im AMNOG-Verfahren (https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/560/) wurde der Zusatznutzen im Vergleich zu Eltrombopag oder Romiplostim als „nicht belegt“ bewertet.</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) | | | | | | | |
|--|---|-----------|---------------|----------------|---------------------------|--------------------|---------------------------|--------------------|
| <p><u>Weitere Therapieoptionen</u></p> <p>Ein weiteres wirksames Arzneimittel ist der Anti-CD20-Antikörper Rituximab [10]. 1998 wurde Rituximab erstmals bei einem Patient*innen mit chronischer, therapierefraktärer ITP erfolgreich eingesetzt. Seither sind zahlreiche Fallberichte und Studien publiziert. Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patient*innen eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven. Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 10-40%.</p> <p>Bei Patient*innen mit wiederholten Rezidiven oder Refraktärität unter einer bestehenden Therapie werden Kombinationen mehrerer ITP-Wirkstoffe eingesetzt, z.B. Rituximab mit Steroiden und TRAs [11].</p> <p>Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Anti-D-Immunglobuline, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, Hydroxchloroquin und Mycophenolat-Mofetil [1].</p> <p>Avatrombopag ist ein neuer niedermolekularer TPO-RA. Er bindet an die transmembranöse Domäne des Thrombopoetin-Rezeptors. Avatrombopag wird einmal täglich oral appliziert. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.</p> <p>Tabelle 2: Systemische Therapie der chronischen ITP ab der Zweitlinie</p> | | | | | | | | |
| <table border="1"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 1303 333 1398">Erstautor</th> <th data-bbox="333 1303 566 1398">Patient*innen</th> <th data-bbox="566 1303 736 1398">Kontrolle</th> <th data-bbox="736 1303 929 1398">Neue Therapie</th> <th data-bbox="929 1303 1014 1398">N¹</th> <th data-bbox="1014 1303 1184 1398">Ansprechrate²</th> <th data-bbox="1184 1303 1355 1398">Langzeitansprechen</th> </tr> </thead> </table> | | Erstautor | Patient*innen | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Ansprechrate ² | Langzeitansprechen |
| Erstautor | Patient*innen | Kontrolle | Neue Therapie | N ¹ | Ansprechrate ² | Langzeitansprechen | | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|------------------------|---|---------|--------------|-----|------------------------|---|
| | | | | | | ³ |
| Cheng [7] | Chronische ITP, ≥ Zweitlinie | Placebo | Eltrombopag | 197 | 28 vs 79 p < 0,0001 | 10 vs 60 ⁴ p < 0,001 |
| Kuter [8] | Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, nach Splenektomie | Placebo | Romiplostim | 63 | 0 vs 79 p < 0,0001 | 0 vs 38 ⁴ p = 0,0001 |
| Kuter [8] | Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, keine Splenektomie | Placebo | Romiplostim | 62 | 0 vs 79 p < 0,0001 | 5 vs 56 ⁴ p < 0,0001 |
| Bussel [9], Dossier | Chronische ITP, ≥ Zweitlinie | Placebo | Fostamatinib | 150 | 14 vs 43 p = 0,0006 | 2 vs 18 ⁴ p = 0,003 |
| Studie 302, Jurczak | Chronische ITP, | Placebo | Avatrombopag | 49 | 0 vs 34,4 | n. a. |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Allgemeine Anmerkung | | | | | | | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---------------------------------|-----------------|------------------|----|-----------------|-------|---|
| [12] | ≥ Zweitlinie | | | | p = 0,009 | | |
| Studie 305, Clinical Trials [13], Dossier | Chronische ITP, ≥ Zweitlinie | Eltrombop ag | Avatrombop ag | 23 | 33,3 vs 41,7 | n. a. | |
| <p>¹ N - Anzahl Patientinnen; ² OR – Ansprechrate, Thrombozyten ≥50.000/μL; ³ Langzeitansprechen (sustained response) - Thrombozyten ≥ 50.000/μL über mindestens 3-6 Monate; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. a. – nicht auswertbar;</p> <p>Die Daten für Avatrombopag führten im Juni 2019 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung für die EU.</p> | | | | | | | |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. Dossier und Bewertung von Avatrombopag</p> <p>4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie</p> <p>Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen unseren Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei Patient*innen mit Therapiebedürftigkeit.</p> | |
| | <p>4. 2. Studien</p> <p>Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie 302. Sie wurde in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. Deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. 33% der Patient*innen waren splenektomiert.</p> <p>Die Studie wurde am 9. April 2015 beendet. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].</p> <p>Darüber hinaus werden Daten der Studie 305 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt. Die Studie wird als „supportiv“ bezeichnet. Die Studie 305 wurde im März 2012 aktiviert. Sie vergleicht Avatrombopag gegenüber Eltrombopag.</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>Eingeschlossen wurden Patient*innen mit ITP nach einer oder mehreren Vorbehandlungen. Dazu gehörten Kortikosteroide, Immunglobuline Azathioprin, Danazol, Cyclophosphamid und/oder Rituximab. Die Studie wurde aufgrund ungenügender Rekrutierung nach Aufnahme von 24 der geplanten 350 Patient*innen abgebrochen [13].</p> <p>Weiterhin stehen Daten der randomisierten Phase-2-Studie zur Dosisfindung zur Verfügung [14].</p> | |
| | <p>4. 3. Patienten-relevante Endpunkte</p> <p>4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit</p> <p>Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter, aber kein für die Durchführung von Zulassungsstudien geeigneter, primärer Endpunkt für Studien bei Patient*innen mit chronischer Immuntrombozytopenie. Die Lebenserwartung ist bei der Mehrzahl der Patient*innen nicht beeinträchtigt. Die Mortalität wird im Studiendesign nicht als Endpunkt aufgeführt, in den Ergebnissen unter unerwünschten Ereignissen.</p> <p>In beiden Studienarmen verstarb je 1 Patient.</p> | |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung*

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p>4. 3. 2. Morbidität</p> <p>4. 3. 2. 1. Ansprechen</p> <p>Primärer Endpunkt der Studie 302 war die kumulative Anzahl von Wochen mit Thrombozytenansprechen $>50 \times 10^9/L$. Hier zeigte sich für Avatrombopag ein Mittelwert von 12,0 vs 0,1 Wochen im Placebo-Arm ($p < 0,0001$).</p> <p>In der Studie 305 lag die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen für Avatrombopag bei 5,4 Wochen, für Eltrombopag bei 4,3 Wochen.</p> | |
| | <p>4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome</p> <p>Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Patienten-berichteten Endpunkten wurden mittels des validierten Fragebogens SF-36 und der visuellen Analogskala erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings ist eine Aussage aufgrund einer hohen Anzahl fehlender Werte nur sehr eingeschränkt möglich.</p> | |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | Ein sekundärer Endpunkt der Studie 302 war der Anteil der Studienteilnehmer, die die vorher angesetzte ITP-Medikation reduzieren oder absetzen konnten. Dies war bei drei Patient*innen im Avatrombopag möglich. | |
| | <p>4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen</p> <p>Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei 18,8 vs 0% im Kontrollarm. Schwere unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen (6,3%) und Übelkeit/Erbrechen (6,3%). Abgebrochen wurde die Therapie bei 3 Patient*innen (9,4%) im Avatrombopag-Arm.</p> | |
| | <p>5. Ausmaß des Zusatznutzens</p> <p>Die chronische Immunthrombozytopenie ist eine schwierige Erkrankung. Patient*innen leben in der ständigen Angst vor einer lebensgefährlichen Blutung und einem erneuten, kritischen Abfall der Thrombozyten. Diese Angst hat wesentlichen Einfluss auf Arbeit, Familie und soziales Leben der Patient*innen [15]. Die Lebensqualität dieser Patient*innen ist z.T. schlechter als die onkologischer Patient*innen [16].</p> | <p>Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt im Dossier trotzdem die Studie 302 und Studie 305 vor. Zusätzlich beschreibt der pharmazeutische Unternehmer eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse als auch eine Gegenüberstellung</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|---|--|
| | <p>Eine wirksame Option sind Kortikosteroide. Allerdings ist zum Erhalt einer ausreichend hohen Thrombozytenzahl häufig eine immunsuppressive Langzeittherapie erforderlich. Das hat zur Folge, dass in der Vergangenheit mehr ITP-Patient*innen an infektiösen Komplikationen als an Blutungen verstorben sind [17].</p> <p>Avatrombopag ist ein weiterer Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist. Das Wirkprinzip entspricht dem von Eltrombopag zur Behandlung von Patient*innen mit chronischer ITP, basierend auf einem neuen Wirkprinzip. Es führt bei etwa 40% der Patient*innen zu einem nachhaltigen Anstieg der Thrombozytenwerte.</p> <p>Zum Einsatz von Avatrombopag gibt es mehrere Diskussionspunkte:</p> <p><u>Primärer Studienendpunkt</u></p> <p>Primärer Endpunkt der Studie 302 war die kumulative Anzahl von Wochen mit Thrombozytenansprechen $>50 \times 10^9/L$. Das ist ein relevanter Endpunkt. Er weicht aber von den primären Studienendpunkt anderer, zugelassener Arzneimittel bei der ITP. Das ist bedauerlich, weil dadurch eine indirekt vergleichende Bewertung der Arzneimittel erschwert wird.</p> | <p>der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.</p> <p>Studie 302</p> <p>Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo bei Patientinnen und Patienten mit ITP, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Vortherapien waren dabei nicht auf Kortikosteroide und Immunglobuline limitiert. Zudem musste bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der durchschnittliche Thrombozytenausgangswert bei $< 30 \times 10^9/l$ liegen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert (N= 32 Avatrombopag, N=17 Placebo). Neben der Studienmedikation war in beiden Studienarmen eine Begleitmedikation mit Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolate Mofetil (MMF), Danazol und Ciclosporin A erlaubt.</p> <p>Die Studie wurde in 27 Zentren in Europa, Ozeanien, Asien und Afrika zwischen Februar 2012 und April 2015 durchgeführt. Geplant war eine randomisierte Studiendauer von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt war in der Studie 302 die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen definiert. Darüber hinaus</p> |

Stellungnehmer: DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | <p><u>Vergleich mit anderen TRAs</u></p> <p>Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten haben sich in den letzten 10 Jahren als Standard in der Versorgung von Patient*innen mit chronischer ITP in Deutschland etabliert. Die Option der Splenektomie ist weitgehend in den Hintergrund getreten. Bereits in der Vergangenheit war die Splenektomie den Patient*innen oft nur schwer vermittelbar. Dafür ist u. a. die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Langzeitnebenwirkungen verantwortlich.</p> <p>Idealerweise wäre Avatrombopag in der Zulassungsstudie gegenüber einem TRA verglichen worden. Das wurde in der Studie 305 versucht, scheiterte aber an mangelnder Rekrutierung. Es bleibt der indirekte Vergleich mit den Daten der Zulassungsstudien für Eltrombopag und Romiplostim. Hier zeigen sich keine deutlichen Unterschiede.</p> <p>Das Nebenwirkungsspektrum mit Kopfschmerzen und Übelkeit ist charakteristisch für die Substanzklasse.</p> <p><u>Vorteile von Avatrombopag</u></p> <p>Der wesentliche Unterschied zu Eltrombopag ist, dass Avatrombopag mit Lebensmitteln zusammen eingenommen werden kann, auch Mörsern zur Applikation über eine PEG ist</p> | <p>wurden weitere Endpunkte zur Morbidität (z.B. Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Nebenwirkungen und zur Mortalität erfasst.</p> <p>Da in der vorgelegten Placebo-kontrollierten Studie kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie 302 für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag nicht geeignet.</p> <p>Studie 305</p> <p>Bei der ergänzend vorgelegten Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag gegenüber Eltrombopag in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter primärer chronischer ITP. Die Erwachsenen mussten zuvor mindestens eine ITP-Therapie erhalten haben, welche nicht auf Kortikosteroide oder Immunglobuline eingeschränkt war. Geplant war eine Studiendauer von sechs Monaten. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation vor.</p> |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|--|
| | <p>möglich. Bei Patient*innen, die mit der mehrstündigen Nahrungskarenz vor der täglichen Einnahme von Eltrombopag nicht zurechtkommen, bietet Avatrombopag eine Alternative.</p> <p>Ob sich diese Eigenschaft von Avatrombopag auf die Gesamtwirksamkeit und/oder auf die Lebensqualität der Patient*innen auswirkt, ist aus den bisher vorliegenden Daten nicht erkennbar.</p> <p>Mit Avatrombopag steht jetzt ein weiteres, orales Arzneimittel zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung.</p> | <p>Die Studie 305 musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt dadurch nicht die für chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studie 305 ist daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Netzwerk-Metaanalyse und Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim</p> <p>Die vorgelegten Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Netzwerk-Metaanalyse als auch die Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag geeignet. Es geht nicht hervor, dass die Studien für die Netzwerk-Metaanalyse oder die Gegenüberstellung der Studien auf Basis von systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden. Eine systematische Aufbereitung der Daten liegt nicht vor. Zudem fehlen neben den Angaben zum Studienpool der Netzwerk-Metaanalyse jegliche Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Darüber</p> |

Stellungnehmer: *DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie,*
GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung

| Seite, Zeile | Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i> | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|-----------------|--|---|
| | | <p>hinaus liegen nur selektiv Ergebnisse für Endpunkte zu Thrombozytenwerten vor.</p> <p>Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien und weiteren Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.</p> |

Literaturverzeichnis

1. Immunthrombozytopenie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>
2. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al.: Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinical Medicine*, 14:P80-87, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3:3829-3866, 2019. DOI:[10.1182/bloodadvances.2019001380](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001380)
4. [Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al.: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3:3780-3817, 2019. DOI:10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812)
5. Arai Y, Matsui H, Jo T et al.: Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 14:e73-e81, 2017. DOI: [10.1055/s-0037-1604168](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604168)
6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648, 2009. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60402-5)
7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377:393-402, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
8. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371:395-403, 2008. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)
9. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 93:921-930, 2018. DOI:[10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125)
10. Ghanima W, Khelif A, Waage A et al.: RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1653-1661, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)
11. Miltiados O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood* 135:472-490, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019003599](https://doi.org/10.1182/blood.2019003599)
12. 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* 183:479-490, 2018. DOI:[10.1111/bjh.15573](https://doi.org/10.1111/bjh.15573)

13. NCT01483988: 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). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433978>
14. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al.: A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoietin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. *Blood* 123:3887-3894, 2014. DOI: [10.1182/blood-2013-07-514398](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514398)
15. Bussel J, Kruse A, Kruse C et al.: The Burden of Disease and IMPACT of Immune Thrombocytopenia (ITP) on Patients: Results from an ITP Survey. *Blood* 134, Supplement 1, Abstract 1076, 2019
16. McMillan R, Bussel J, George JN et al.: Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Am J Hematol.* 83:150-154, 2008. DOI: [10.1002/ajh.20992](https://doi.org/10.1002/ajh.20992)
17. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood* 97:2549-2554, 2001. DOI: [10.1182/blood.V97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549)

5.5 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|--|---|
| <p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2021 eine von vom IQWiG erstellte Nutzenbewertung zu Avatrombopag (Doptelet®) von Swedish Orphan Biovitrum GmbH veröffentlicht.</p> <p>Avatrombopag ist u.a. zur Behandlung von primärer chronischer Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.</p> <p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eltrombopag oder Romiplostim fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an. Die vorgelegten Studien werden dabei als nicht verwertbar eingestuft. Der Hersteller beansprucht hingegen einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p> | |
| <p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht begründen. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo: „Die</p> | |

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

| Allgemeine Anmerkung | Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt) |
|---|---|
| <p>Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p> | <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Avatrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p> |

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

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

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



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

hier: Avatrombopag

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 9. August 2021

von 16:00 Uhr bis 16:26 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Hohmann

Frau Dr. Glockner

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Mechelke

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmender der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH):

Herr Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmende der Firma Amgen GmbH:

Frau Lechner

Frau Feldhus

Angemeldete Teilnehmende der Firma Novartis Pharma GmbH:

Frau Dr. Nitzsche

Frau Kleppel

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:00 Uhr

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, wir kommen zur letzten heutigen Anhörung zu der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V, und zwar zum Wirkstoff Avatrombopag zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie, ITP, bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen. Es geht um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 29. Juni. Ich darf Sie alle herzlich willkommen heißen. Da einige neu dabei sind, möchte ich mich kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn und bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses. Ich vertrete heute Herrn Professor Hecken, der nicht anwesend sein kann. Ich bin hier im Unterausschuss sein Stellvertreter.

Eine schriftliche Stellungnahme zu Avatrombopag hat Sobi, Swedish Orphan Biovitrum, abgegeben. Es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung. Des Weiteren haben eine Stellungnahme abgegeben Novartis, Amgen und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wie immer müssen wir die Anwesenheit feststellen, da wir Wortprotokoll führen. Vom pU sind zugeschaltet – wie in der vorangegangenen Anhörung auch – Herr Hohmann, Frau Dr. Glockner, Frau Dr. Becker und Herr Dr. Mechelke, von der DGHO Herr Professor Dr. Wörmann, von der GTH Herr Professor Dr. Meyer.

(Herr Prof. Dr. Meyer (GTH): Ich vertrete auch die DGHO!)

– Wunderbar. Das steht bei mir dann falsch. – Des Weiteren sind anwesend von Amgen Frau Lechner und Frau Feldhus, von Novartis Frau Dr. Nitzsche und Frau Kleppel sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller Herr Dr. Rasch.

Herr Hohmann, Sie werden wahrscheinlich wieder die Einführung für Swedish Orphan machen. Ich erteile Ihnen hiermit das Wort, bitte schön.

Herr Hohmann (Sobi): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung zur zweiten Anhörung zu Avatrombopag und dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte der Nutzenbewertung einzugehen. Das Sobi-Team hat sich in der Zwischenzeit nicht verändert, weshalb ich auf eine ausführliche Vorstellung verzichten und nur für das Protokoll erwähnen möchte, dass weiterhin Frau Dr. Glockner für die Medizin, Herr Dr. Mechelke für das Dossier und Frau Dr. Becker für die Statistik an meiner Seite sind, um Ihre Fragen zu beantworten.

Avatrombopag ist ein oral wirksamer kleinmolekularer Wirkstoff zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer primärer Immunthrombozytopenie, als ITP abgekürzt, die auf andere Therapien wie Kortikosteroide oder Immunglobuline nicht adäquat ansprechen. Als Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins Thrombopoetin nach und stimuliert so die Thrombozytenproduktion. Die ITP ist eine seltene Erkrankung, bei der es immunologisch bedingt zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenbildung sowie zu einem erhöhten Abbau von Thrombozyten kommt. Daraus resultiert eine höhere Blutungsneigung der betroffenen Patienten. Typischerweise berichten die Patienten von Schleimhautblutungen in Mund und Nase. Es kann auch Blutungen im Uro-Genital-Trakt und verstärkte Menstruationsblutung auftreten. Es besteht zudem stets das Risiko schwerer Blutungskomplikationen mit inneren Blutungen, die auch tödlich verlaufen können.

Für das Verständnis der Erkrankung ist es ebenso wichtig, die gravierende Krankheitslast zu betrachten. Patienten haben Symptome mit einer ausgeprägten psychischen Komponente,

insbesondere eine Fatigue. Die Lebensqualität der Patienten ist ähnlich stark beeinträchtigt wie auch bei anderen chronischen Erkrankungen oder sogar bei Krebserkrankungen. Das rührt auch daher, dass das Leben der Patienten von einer dauerhaften Angst vor einer Blutung geprägt ist. Diese Angst beeinflusst den Alltag gravierend.

Das Ziel der Therapie der ITP ist daher eine Verbesserung der Lebensqualität durch eine Anhebung der Thrombozytenzahl und eine damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos. Nach der Diagnosestellung wird im Rahmen der Erstlinientherapie die Behandlung mit Kortikosteroiden begonnen. Da das Ansprechen meist nicht von Dauer und mit starker Nebenwirkung behaftet ist, kommt eine langfristige Therapie mit Kortikosteroiden nicht infrage.

In der zweiten Linie kommen primär Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten wie Eltrombopag oder Romiplostim und nun auch Avatrombopag zum Einsatz. Diese TRAs stellen heute den Standard der Behandlung der chronischen ITP dar. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten sind deutlich besser verträglich als Steroide und eignen sich daher auch für eine langfristige Behandlung. Trotz eines initial hohen Therapieerfolgs sprechen bis zu 60 Prozent der Patienten nicht dauerhaft auf den initial verwendeten TRA an. So wird häufig ein Substanzwechsel nötig.

Ein erheblicher therapeutischer Bedarf besteht zusätzlich für die Patienten, für die eine Anwendung der bisher auf dem Markt befindlichen TRAs aufgrund der Darreichungsform oder der Dauer der Anwendung nicht infrage kommt. In diesem Kontext ist Avatrombopag eine neue Generation der bereits etablierten Klasse der TRA mit den folgenden wichtigen patientenrelevanten Fortschritten. Zum einen handelt es sich bei Avatrombopag um ein sehr potentes Medikament mit schnellem Wirkansprechen. In der pivotalen Studie sprachen zwei Drittel der Patienten bereits am Tag 8 auf die Therapie an. Zum anderen zeichnet sich Avatrombopag durch eine vergleichbar hohe Wirksamkeit wie Eltrombopag und Romiplostim sowie das mit Placebo vergleichbare Sicherheitsprofil aus. Dabei wurden keine Hinweise auf eine klinisch signifikante Lebertoxizität gefunden, die beispielsweise bei Eltrombopag die Therapie beeinflussen kann. Außerdem stellt Avatrombopag für diese Patienten die erste TRA-Therapie dar, die oral und ohne Nahrungsmiteleinschränkung eingenommen werden kann. Damit erfüllt Avatrombopag eine wesentliche Anforderung an die Akzeptanz einer chronischen Therapie, nämlich den Patienten im Alltag so wenig wie möglich einzuschränken. Es ist zu erwarten, dass sich dies positiv auf die Wirksamkeit der Therapie auswirkt.

Als Fazit lässt sich festhalten, dass Avatrombopag eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption mit Zusatznutzen für Patienten mit einer chronischen ITP darstellt.

Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, vielen Dank für die Möglichkeit, dass wir am Anfang kurz unsere Punkte vortragen konnten. Ich gebe zurück.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann, für die Ausführungen. Ich habe eine erste Frage an die Kliniker. Wie bewerten Sie den Stellenwert von Avatrombopag in der Behandlung der ITP im Vergleich zu den anderen verfügbaren Arzneimitteln? Welche Patientinnen und Patienten würden konkret von einer Therapie mit Avatrombopag profitieren? Das haben wir in der letzten Anhörung ebenfalls diskutiert. Wer kann dazu ein paar Worte sagen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht fange ich an, dann kann Herr Meyer ergänzen. Ein wichtiger Punkt ist: Wir haben ein weiteres Medikament, das für die Patienten bei ITP komfortabel oral eingenommen werden kann. Zwei Punkte haben wir in der Stellungnahme deutlich zu machen versucht. Erster Punkt. Wir sind nicht mehr da, wo wir vor zehn Jahren waren. Vor zehn Jahren hatten wir die Steroide. Ich rufe kurz in Erinnerung: Die Sterberaten durch Steroide sind höher als durch Thrombozytopenie. Wir haben noch vor zehn Jahren mehr Patienten durch hochdosiertes Kortison, durch Infekt und Komplikationen verloren als durch Blutungen. Insofern ist klar: Steroide sind keine Langzeittherapie. Die Patienten haben zwar

niedrigere Thrombozyten, sind aber relativ gut angepasst. Ja, wir müssen die Zahl der Thrombozyten erhöhen, aber wir brauchen Zweittherapien. Die frühere Zweittherapie, die Splenektomie, ist ausgesprochen unpopulär. In COVID-Zeiten kann man das auch nicht besser verkaufen, weil die Immunsuppression von jedem vermieden werden muss, vermieden werden sollte. So kommt die Splenektomie noch schlechter an, als sie früher ankam. Nun haben wir mit Eltrombopag und Romiplostim zwei neue Präparate. Anders gesagt: Die ideale Studie hätte so ausgesehen, dass man „the new kid on the block“ gegen die vorherige „gang“ vergleicht. Das heißt, idealerweise hätte man Avatrombopag gegen Eltrombopag oder Romiplostim verglichen.

Zweiter Punkt. Was wir jetzt haben, ist, wenn man sich die Papierform anschaut, ein Präparat, das ungefähr gleich wirksam ist, hohe und schnelle Wirksamkeit, oral zu nehmen, hochattraktiv für die Patienten und – so ist es dargestellt worden – formal ein paar Vorteile auf dem Papier aufweist. Zum einen wirkt es sehr schnell – das ist ein großer Gewinn –, und es kann unabhängig von der Nahrung aufgenommen werden. Aber das ist erst einmal nur ein Postulat. Ob das so ist, ob wir mehr Patienten bei der Stange halten, ob wir bessere Ansprechraten bekommen, ist bisher nicht bewiesen. Die relativ kleine Zulassungsstudie mit 49 Patienten kann das auch nicht zeigen. Das heißt, zum jetzigen Zeitpunkt würden wir in unseren Leitlinien das als gleichwertig ansehen. Wir würden sagen, man kann entweder Romiplostim oder Eltrombopag oder Avatrombopag einsetzen. Alles andere hängt wahrscheinlich von dem vermutlich extrem günstigen Preis des neuen Präparates ab. Dann werden alle dahin wechseln.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Wörmann. – Professor Meyer, wollen Sie ergänzen?

Herr Dr. Meyer (GTH): Ich kann Herrn Wörmann nur recht geben. In einer Situation, wo wir wirksame Medikamente haben, Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, sind wir Gott sei Dank von den Steroiden weg. Wir haben im Moment die beiden bekannten und mittlerweile sehr etablierten Medikamente Romiplostim und Eltrombopag, mit denen sich viele Kollegen sehr gut auskennen, und wir haben sehr wenige Daten zu Avatrombopag. Das muss man ganz klar sagen. Wir haben Patienten, die tatsächlich Leberwertveränderungen haben, die uns unter Umständen dazu bringen, die Therapie umzustellen. Hier stellt Avatrombopag eine Alternative dar, da es die Patienten vielleicht nicht unbedingt Nplate spritzen wollen, also Romiplostim. Und natürlich: Unsere Patienten werden immer älter. Sie nehmen immer mehr Medikamente. Da stellt die Möglichkeit, das Medikament nicht mehr außerhalb der Nahrung einzunehmen oder perfekte Diäten einzuhalten – manche nehmen Eltrombopag nachts oder spät abends –, eine deutliche Verbesserung für eine möglicherweise kleine Gruppe dar. – Danke.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Meyer. – Es liegen jetzt mehrere Wortmeldungen vor. Frau Teupen von der Patientenvertretung, bitte.

Frau Teupen: Die Frage ist schon beantwortet worden. Es ging dem pU vorhin um die bessere Lebensqualität der Patienten, auch durch die orale Darreichungsform. Gibt es noch mehr Hinweise, dass die Patienten eine bessere Lebensqualität haben? Sie haben es gerade schon beschrieben. Kann man das deutlicher formulieren? Die Frage ist an die Experten gerichtet.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer will dazu etwas sagen? – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist ein significant lack of data. Die Lebensqualität ist leider überhaupt nicht gut erhoben worden. Das macht es ein bisschen schwierig. Es ist gesagt worden. Herr Meyer hat es noch einmal betont. Ja, es ist in der Tat so, dass für Patienten, die wir über Jahre und Jahrzehnte behandeln, wie eben erwähnt, die Nahrungsmittelaufnahme unabhängig stattfindet, auch der Fehler der Einnahme kleiner wird – das ist ein großes Thema für ältere Patienten –, das ist ein Versprechen, aber es ist nicht erhoben als Lebensqualitätsdaten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Dazu der pharmazeutische Unternehmer, Herr Mechelke.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Ganz kurz in den Kontext gesetzt: In der Studie wurden zwei Fragebogen zur Lebensqualität erhoben. Das ist der SF-36 und der EQ-5D. Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte konnten allerdings, wie schon angedeutet, keine Aussagen zum Behandlungseffekt aus den Endpunkten abgeleitet werden. Dennoch wurde für Avatrombopag durchaus gezeigt, dass verglichen mit dem Ausgangswert nach 12 und 26 Wochen die Werte bei der Lebensqualität sich schon verbessern.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mechelke. – Frau Müller von der KBV, bitte.

Frau Dr. Müller: Ich habe zwei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Die erste ist eher interessehalber. Es gibt die direkt vergleichende Studie 305, die nach sehr wenigen rekrutierten Patienten wegen Problemen bei der Rekrutierung abgebrochen wurde und wohl, wenn ich es richtig verstanden habe, in Konkurrenz zur Placebo-kontrollierten Studie 302 lief. Warum gab es Rekrutierungsprobleme? Das kann man sich nicht so recht vorstellen, wenn man hört, dass der Standard Eltrombopag oder Romiplostim ist.

Die zweite Frage betrifft die Netzwerk-Metaanalyse, die in einem solchen Fall ein ganz gutes Instrument ist. Hier hat das IQWiG das Problem thematisiert, dass die Netzwerk-Metaanalyse nicht auf der Basis von systematischen Recherchen durchgeführt wurde und dass Informationen zur Vergleichbarkeit der eingeschlossenen Studien, zu den Patientencharakteristika und zu den Thrombozytenwerten, fehlten. Wenn Sie dazu bitte auch noch etwas sagen könnten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Mindestens zur ersten Frage hat sich Frau Glockner vom pU gemeldet. Frau Glockner, bitte.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Ich würde gern etwas zur ersten Frage sagen, zu den Gründen des Abbruchs der Studie 305. Es war damals so, dass in Absprache mit der EMA die beiden Studien gestartet wurden. Es gab Regionen, wo die anderen TRAs noch nicht der Standard waren. In diesen Regionen wurde die Studie 302 gestartet, die versus Placebo getestet hat. In den Regionen, in denen Eltrombopag schon auf dem Markt war, wurde die Studie 305 gestartet, die Avatrombopag mit Eltrombopag vergleichen sollte.

Es war so, dass in den Regionen, wo Eltrombopag schon auf dem Markt war, die Rekrutierung schleppend verlaufen ist, da die Patienten außerhalb der Studie behandelt werden konnten und innerhalb der Studie zusätzliche Untersuchungen nötig waren, weshalb die Studie nach einem Jahr nur ein Zehntel der gewünschten Patientenzahl rekrutiert hatte. Man hat sich dazu entschlossen, dass man die Studie, die zu diesem Zeitpunkt weniger Patienten rekrutiert hat, stoppte, und das war die Studie 305. Nichtsdestotrotz wurde die Studie ausgewertet. Es sind nur 24 Patienten. Man sieht numerische Vorteile für Avatrombopag gegenüber Eltrombopag, wengleich die nicht signifikant sind.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Glockner. – Herr Mechelke, Sie wollten ergänzen.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Ich wollte auf die zweite Frage eingehen. – Aufgrund des Studiendesigns und vor allem aufgrund der Neudefinition der chronischen ITP parallel zur Zulassung von Eltrombopag und Romiplostim haben wir keine geeigneten Studien aufseiten der zVT gesehen, die einen indirekten Vergleich für die Nutzenbewertung ermöglicht hätte. Wir haben die Daten trotzdem dargestellt als supportive Evidenz zur Studie 302 und 305, weil die bei der Einreichung bei der EMA berücksichtigt wurden und da für die Entscheidung wichtig waren. Aber wie schon angedeutet, die Studien der Netzwerk-Metaanalyse genügen nicht den formalen Anforderungen eines indirekten Vergleichs. Deswegen haben wir keine neue Netzwerkanalyse durchgeführt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mechelke. – Dazu eine Nachfrage von Frau Müller.

Frau Dr. Müller: Vielen Dank. – Zur ersten Frage, warum die direkt vergleichende Studie so große Rekrutierungsprobleme hatte. Ich bin ein bisschen überrascht, weil es bei klinischen Studien üblich ist, dass mehr Untersuchungen anfallen. Normalerweise ist das nicht zwingend ein Grund, vor allem da man hier die Möglichkeit bekommen hätte, mit Avatrombopag, wie Sie ausgeführt haben, eine leichter einzunehmende Alternative ohne Nahrungskarenz zu erhalten. Aber das hat anscheinend nicht funktioniert.

Etwas anderes habe ich auch nicht ganz verstanden. Sie haben gesagt, dass nach Regionen aufgeteilt wurde, dass es praktisch Placebokontrolle in Regionen gab, wo der aktive Komparator nicht im Verkehr war, und in den anderen gab es die 305er-Studie mit dem aktiven Vergleich. Wir sehen häufiger – das wird teilweise kritisch diskutiert –, dass Studien auch in Regionen, wo der Komparator nicht erhältlich ist, mit dem aktiven Komparator durchgeführt werden, weil man da Patienten gut rekrutieren kann, weil sie überhaupt die Möglichkeit zu einer aktiven Therapie in diesem Fall in beiden Armen gehabt hätten. Das habe ich noch nicht so ganz verstanden.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Glockner, wollen Sie darauf antworten? – Bitte.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Man muss dazusagen: Wir waren damals noch nicht der pharmazeutische Unternehmer. Wir können das nur den Daten entnehmen, die in dem Scientific Advice mit der EMA diskutiert wurden. Deswegen kann ich Ihnen die Gründe nicht exakt sagen. Was ich Ihnen aber sagen kann, ist, in den Studien war es so, da wurde aufgrund von nichtklinischen Befunden in Mäusen und Ratten ein Biomarkerpanel mitlaufen gelassen, um eventuelle unerwünschte Ereignisse in der Magenschleimhaut zu untersuchen. Wenn man in diesem Biomarkerpanel etwas gefunden hätte, dann hätten sich die Patienten Endoskopien unterziehen müssen. Das war wahrscheinlich ein Hinderungsgrund für die Patienten, in die Studie zu gehen, wenngleich man in der Studie gar keine Effekte gesehen hat. Es gab keine signifikanten Effekte, die man in den Biomarkern gesehen hätte, und es musste auch kein Patient eine Endoskopie machen. Nichtsdestotrotz muss man die Patienten vorher darüber aufklären. Das ist vielleicht schon ein Grund, warum der eine oder andere Patient lieber nicht an der Studie teilnehmen möchte.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. Das ist ein bisschen nachvollziehbar. Das ist nicht so angenehm. – Weitere Fragen? – Keine Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann müssen wir die Befragung abschließen. Ich würde Herrn Hohmann Gelegenheit geben, die kurze Diskussion zusammenzufassen und aus seiner Sicht zu kommentieren. Bitte schön, Herr Hohmann, Sie haben das letzte Wort.

Herr Hohmann (Sobi): Vielen Dank für Ihre Fragen und für die kurze, aber sehr offene Diskussion. Zum Abschluss würde ich für das Resümee gerne auf das große Bild zurückkommen und darauf zurückführen. Die ITP ist eine seltene chronische Erkrankung, bei der es noch einen großen ungedeckten therapeutischen Bedarf gibt. Wir sind davon überzeugt, dass Avatrombopag als neuer TRA einen entscheidenden patientenrelevanten Mehrwert bietet. Das ist zum einen die schnelle und hohe Wirksamkeit in Bezug auf die Normalisierung der Thrombozytenwerte. Zum anderen bietet Avatrombopag verbesserte Rahmenbedingungen für eine optimale Compliance des Patienten durch die unkomplizierte orale Darreichungsform ohne diätische Restriktionen – es ist zu erwarten, dass sich dies positiv auf die Wirksamkeit der Therapie auswirkt –, das alles bei einem Sicherheitsprofil, das vergleichbar mit Placebo ist und keine klinisch signifikante Lebertoxizität zeigt.

Diese Vorteile spiegeln sich auch darin wider, dass die neue Onkopedia-Leitlinie Avatrombopag kurz nach Zulassung als neue Therapie zur Behandlung der ITP in der zweiten Behandlungslinie empfiehlt. – Damit bedanke ich mich und übergebe zurück an Sie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann, für Ihre Ausführungen. – Ich möchte mich bei allen Teilnehmern herzlich bedanken, die sich an dieser Diskussion beteiligt haben, insbesondere natürlich bei den Klinikern. Sie können sicher sein, dass all das, was hier gesagt worden ist, in das weitere Verfahren einfließen wird.

Wir kommen zum Abschluss der heutigen Anhörungen. Ich bedanke mich bei Ihnen allen und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Die Sitzung ist beendet.

Schluss der Anhörung: 16:26 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

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

Vorgang: 2020-B-051 Avatrombopag

Stand: Mai 2020

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

Avatrombopag Primäre Immunthrombozytopenie

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

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

Splenektomie

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

Es liegen keine Beschlüsse vor.

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

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| Wirkstoff ATC-Code Handelsname | Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation) |
|--|--|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Avatrombopag ATC-Code Doptelet® | Anwendungsgebiet laut Beratungsanforderung: Doptelet is indicated for the treatment of primary chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (e.g. corticosteroids, immunoglobulins). <u>Inoffizielle Übersetzung:</u> Doptelet ist indiziert zur Behandlung der primären chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungen (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) refraktär sind. |
| Kortikosteroide | |
| Dexamethason H02AB02 Dexamethason JENAPHARM® Generisch | <ul style="list-style-type: none"> - [...] - Orale Anfangsbehandlung von Autoimmunerkrankungen, wie systemischer Lupus erythematodes (insbesondere viszerale Formen), - [...] (FI Stand September 2019) |
| Prednisolon H02AB06 Prednisolon JENAPHARM® Generisch | [...] angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad [...] <u>Hämatologie/Onkologie:</u> <ul style="list-style-type: none"> - autoimmunhämolytische Anämie, Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), akute intermittierende Thrombozytopenie - [...] (FI Stand Juni 2018) |
| Methylprednisolon H02AB04 Methylprednisolon JENAPHARM® Generisch | Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel: [...] <u>Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen</u> <ul style="list-style-type: none"> - Autoimmunhämolytische Anämie (FI Stand August 2019) |
| Prednison | [...] angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

| | |
|---|---|
| <p>H02AB07 Prednison acis® Generisch</p> | <p>Erscheinungsform und Schweregrad [...] <u>Hämatologie/Onkologie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – autoimmunhämolytische Anämie, Idiopathische thrombozytopenische Purpura (Morbus Werlhof), akute intermittierende Thrombozytopenie – [...] <p>(FI Stand August 2017)</p> |
| <p>Weitere Wirkstoffe</p> | |
| <p>Immunoglobuline J06BA02 Flebogamma DIF®</p> | <p>[...] <u>Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) bei:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> – Primärer Immunthrombozytopenie (ITP) bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko oder vor Operationen zur Korrektur der Thrombozytenzahl. <p>(FI Stand Juli 2019)</p> |
| <p>Humanes Thrombozyten- konzentrat</p> | <p>Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist indiziert zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Bildungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein. Damit durch die Zufuhr von Plättchen eine Besserung der thrombozytär bedingten Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte vor der Behandlung zunächst deren Ursache abgeklärt werden.</p> <p>(FI Stand September 2013)</p> |
| <p>Eltrombopag B02BX05 Revolade®</p> | <p>Revolade ist für die Behandlung von Patienten im Alter von 1 Jahr und älter mit primärer Immunthrombozytopenie (ITP) indiziert, wenn diese 6 Monate oder länger nach Diagnosestellung andauert und die Patienten gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).</p> <p>(FI Stand Februar 2019)</p> |
| <p>Romiplostim B02BX04 Nplate®</p> | <p>Nplate ist für die Behandlung von Patienten mit chronischer immun-(idiopathischer) thrombozytopenischer Purpura (ITP) im Alter von 1 Jahr oder älter indiziert, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline; siehe Abschnitte 4.2 und 5.1)</p> <p>(FI Stand Januar 2018)</p> |
| <p>Azathioprin L04 AX01 Azathioprin dura® generisch</p> | <p>[...] Azathioprin ist angezeigt in schweren Fällen der folgenden Erkrankungen bei Patienten, die Kortikosteroide nicht vertragen oder Steroid-abhängig sind und bei denen trotz hoher Dosen von Kortikosteroiden keine ausreichende therapeutische Wirkung erzielt werden kann: [...]</p> <ul style="list-style-type: none"> – chronisch refraktäre idiopathische thrombozytopenische Purpura [...] <p>(FI Stand November 2019)</p> |
| <p>Fostamatinib B02BX09 Tavlesse®</p> | <p>Tavlesse is indicated for the treatment of chronic immune thrombocytopenia (ITP) in adult patients who are refractory to other treatments (see section 5.1).</p> |

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen (Stand: April 2020)

Abteilung Fachberatung Medizin

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

Vorgang: 2020-B-051 (Avatrombopag)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 19. März 2020

Inhaltsverzeichnis

| | |
|--|----|
| Abkürzungsverzeichnis | 3 |
| 1 Indikation | 4 |
| 2 Systematische Recherche..... | 4 |
| 3 Ergebnisse..... | 5 |
| 3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte | 5 |
| 3.2 Cochrane Reviews | 5 |
| 3.3 Systematische Reviews..... | 6 |
| 3.4 Leitlinien..... | 18 |
| 3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung | 30 |
| 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie | 31 |
| Referenzen | 33 |

Abkürzungsverzeichnis

| | |
|---------|---|
| AWMF | Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften |
| DXM | Dexamethasone monotherapy |
| ELT | Eltrombopag |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GIN | Guidelines International Network |
| GoR | Grade of Recommendations |
| HR | Hazard Ratio |
| ITP | Immunthrombozytopenie |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| KI | Konfidenzintervall |
| LoE | Level of Evidence |
| NICE | National Institute for Health and Care Excellence |
| NMA | network meta-analysis |
| OR | Odds Ratio |
| rhTPO | human thrombopoietin |
| RTX | Rituximab |
| ROM | Romiplostim |
| RR | Relatives Risiko |
| SIGN | Scottish Intercollegiate Guidelines Network |
| TRIP | Turn Research into Practice Database |
| TPO-RAs | Thrombopoietin-receptor agonists |
| WHO | World Health Organization |

1 Indikation

Behandlung der primären chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungen (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) refraktär sind.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Immunthrombozytopenie* durchgeführt. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, ECRI, G-BA, GIN, NICE, SIGN, TRIP, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien.

Die Erstrecherche wurde am 19.05.2019 durchgeführt, die Folgerecherche am 02.03.2020. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde für die Folgerecherche übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt.

Die Recherchen ergaben insgesamt 310 Quellen, die in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Es wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen und nur die Quellen der letzten 5 Jahre berücksichtigt. 7 Quellen wurden in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA Beschlüsse/IQWiG Berichte

Es liegen keine Beschlüsse vor.

3.2 Cochrane Reviews

Es konnten keine relevanten CR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.3 Systematische Reviews

Elgebaly AS et al., 2017 [2].

Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: meta-analysis of randomized controlled trials

Fragestellung

The aim of this meta-analysis is to synthesize evidence from published randomized controlled trials (RCTs) about the safety and efficacy of eltrombopag for both adult and children with ITP.

Methodik

Population:

- patients having chronic ITP

Intervention:

- Eltrombopag

Komparator:

- Placebo

Endpunkte:

- overall platelet response defined as platelet counts of at least $50 \times 10^9/L$ in the absence of rescue therapy, incidence of significant bleeding (WHO grades II-IV) according to WHO bleeding scale, incidence of any bleeding (WHO grades I-IV), number of cases needed to rescue treatment, and adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Scopus, Web of Science, and Cochrane Central
- Zeitraum: k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- The quality of the retrieved RCTs was assessed according to Cochrane Handbook of Systematic Reviews of Interventions

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 6 RCTs (N=611 patients)

Charakteristika der Population:

- population was patients (adults or children) with a clinical diagnosis of chronic ITP and a platelet count less than $30 \times 10^9/L$

Qualität der Studien:

- The quality of the included studies was from moderate to high quality according to the Cochrane risk of bias assessment tool.

Studienergebnisse:

- Efficacy analysis.
 - Overall effect estimate favored eltrombopag group in terms of the overall platelet response (RR = 3.42; 95% CI [2.51-4.65]; P < .0001), pooled studies were homogenous ($I^2 = 22\%$; P = .27);
 - incidence of significant bleeding (WHO grades II-IV; RR = 0.56; 95% CI: 0.41-0.77; P = .0004), pooled studies were homogenous ($I^2 = 0\%$; P = .40);
 - number of cases needed to rescue treatment (RR = 0.45; 95% CI: 0.32-0.65; P < .0001), pooled studies were homogenous ($I^2 = 38\%$; P = .20);
 - incidence of any bleeding (RR = 0.74; 95% CI: 0.66-0.83; P < .00001); $I^2 = 0\%$; P = .48
- adverse events
 - total number of adverse events reported in both groups did not differ significantly; the frequency of adverse events was not higher in the eltrombopag group when compared to placebo (RR: 0.95; 95% CI [0.871.05]; P = .32).
 - Thromboembolic events: Among the 6 included studies, only RAISE and Tomiyama et al studies reported the occurrence of thromboembolic events in eltrombopag group, 2% and 7% (1 patient), respectively. All remaining studies stated that no thromboembolic events were recorded during the course of the study.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Eltrombopag is a tolerable and effective drug for the management of chronic ITP in children and adults.

Kommentare zum Review

Patientenpopulation: Kinder und Erwachsene eingeschlossen

Zhang J et al., 2018 [7].

Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: a systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis

Fragestellung

Therefore, this study aims to evaluate the efficacy and safety of ELT versus ROM for adult patients with ITP using an indirect-comparison meta-analysis.

Methodik

Population:

- Participants were adult (≥ 18 years) with ITP

Intervention:

- thrombopoietin-receptor agonists (ELT or ROM irrespective of dosage and schedule)

Komparator:

- placebo

Endpunkte:

- overall platelet response (primary outcome), defined as achieving at least once platelet response ($\geq 50 \times 10^9/L$) during treatment; incidence of overall and serious adverse events (SAEs); durable platelet response, defined as maintaining platelet counts $\geq 50 \times 10^9/L$ for at least 60% of the duration of TPO-RAs treatment or for six or more weeks during the final eight weeks of TPO-RAs treatment; incidence of clinically significant bleeding (WHO Grade 2–4 or rated as severe, life threatening, or fatal); all bleeding events; and proportion of patients who received rescue treatment

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Embase and Cochrane Library, Clinical Trials.gov, China National Knowledge Infrastructure, and Chinese Biomedical Literature Database
- earliest records to May 2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- checklist developed by Cochrane Collaboration

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 9 RCTs (786 participants)

Charakteristika der Population:

- All patients were aged ≥ 18 years old, with disease duration more than 3 months and baseline platelet count less than $30 \times 10^9/L$.

Qualität der Studien:

- seven studies had low risk of selection bias for central randomization while the other two was unclear because the method of randomization and allocation concealment were not reported
- All studies had low risk of performance bias and detection bias, as both patients and study personnel were masked.
- All studies had low risk of attrition bias, as there was no loss to follow-up or the missing data were dealt with properly (e.g. applying ITT analysis which underestimated the efficacy of the medication).
- All studies had low risk of reporting bias since they were registered in ClinicalTrials.gov and had reported all predesigned outcomes.
- Considering all studies supported by pharmaceutical industry, the bias caused by conflict of interest was unclear.

Studienergebnisse:

- Five studies (606 patients) evaluated the efficacy and safety of ELT in comparison to placebo
- Four studies (180 patients) evaluated the efficacy and safety of ROM

- Overall platelet response
 - was reported in all studies (five for ELT and four for ROM) including 785 patients (ITT).
 - the heterogeneity was not statistically significant ($I^2 = 32\%$, $P = 0.21$ and $I^2 = 4\%$, $P = 0.37$, respectively).
 - The pooled results with a fixed-effect model showed that proportion of patients achieving overall response was significantly higher in the TPO-RAs group than in the placebo group (RR = 4.07, 95%CI: 2.91–5.70 for ELT and RR = 8.81, 95%CI: 4.01–19.35 for ROM, respectively).
 - However, the result of indirect comparison indicated that the overall response between ELT and ROM was not significantly different (RR = 0.59, 95%CI: 0.24–1.45).
- Safety
 - Eight studies (764 participants) reported the overall incidence of any AEs reported in patients receiving TPO-RAs or placebo.
 - The pooled analysis showed that the incidence was not significantly different between two groups (RR = 1.05, 95%CI: 0.84–1.32 for ELT and RR = 1.05, 95%CI: 0.97–1.14 for ROM).
 - And the result of indirect comparison also showed that the overall incidence of any AEs in ELT group was similar to that in ROM group (RR = 0.98, 95%CI: 0.79–1.21).

Anmerkung/Fazit der Autoren

Eltrombopag and romiplostim might be equivalent in efficacy and safety for adult ITP, however, physicians should still take into account drug cost and comorbidities of the specific patient while making decisions on the treatment of ITP with TPO-RAs.

Wang J et al., 2018 [6].

Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): a meta-analysis

Fragestellung

To conduct a meta-analysis, assessing the efficacy and safety of the combination treatment of dexamethasone and rituximab for adults with ITP (primary immune thrombocytopenia).

Methodik

Population:

- patients with ITP

Intervention:

- rituximab and dexamethasone combination treatment (RTX+DXM)

Komparator:

- dexamethasone monotherapy (DXM)

Endpunkte:

- OR (overall response) rate, CR (complete response) rate, PR (partial response) rate, SR (sustained response) rate, R (relapse) rate, change in Treg cell count (mean [SD]), and AE (adverse event)

Recherche/Suchzeitraum:

- Pubmed, Embase, Cochrane, China National Knowledge (CNKI), Wanfang database, and Sino Med.
- Suchzeitraum: k.A.

Qualitätsbewertung der Studien:

- GRADE pro scale (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation) was used to assess the quality of the evidence

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 11 RCTs

Charakteristika der Population:

- Participants <18 years old.

Qualität der Studien:

- None of the 11 trials was stopped early or funded by industry.
- Adequate randomization was reported by all of the selected trials, with only three trials specifying the random method.
- A total of 19 outcomes were assessed by GRADE pro software, of which 32% (6/19) was scaled as high level, 47% (9/19) was moderate level, and 21% (4/19) was low level

Studienergebnisse:

- Overall Response Rate
 - The comparison of OR rate at week 4 was conducted in six trials (n=435).
 - OR rate was significantly higher in combination arm than that in monotherapy arm (RR=1.23, 95% CI: 1.03-1.48, and P=0.03).
 - However, high heterogeneity was found in pooled analysis (P=0.01, I²=65%)
- Complete Response Rate
 - Six studies (n=435) reported the CR rate at week 4 without significant heterogeneity (P=0.10, I²=45%).
 - Pooled analysis by using a Fixed-effect model showed that CR rate at week 4 in combination arm was significantly higher than that in monotherapy arm (RR=2.06, 95% CI: 1.63-2.62, and P<0.00001)
- Partial Response Rate
 - PR rate at week 4 was reported by six studies (n=435), pooled analysis of which turned out homogenous (P=0.27, I²=22%).

- Analysis conducted by a Fixed-effect model showed that PR rate at week 4 in monotherapy arm was significantly higher than that in combination arm (RR=0.66, 95% CI: 0.49-0.88, P=0.005)
- Sustained Response Rate
 - SR rate at month 6 (n=296) and month 12 (n=274) was reported by three studies, respectively, both of which showed no significant heterogeneity (P=0.76, I²=0%; P=0.15, I²=47%).
- Safety Profile
 - Only three trials (n=286) reported serious AE. Through a Fixed-effect method, no heterogeneity was observed (P=0.67, I²=0%), and no significant difference was found either (RR=1.93, 95% CI: 1.00-3.71, and P=0.05)

Anmerkung/Fazit der Autoren

Dexamethasone combined with rituximab can provide a better long-term response in the treatment of adults with ITP and will not increase the risk of adverse effects.

Kommentare zum Review

Zulassung: Rituximab off label

Arai Y et al., 2017 [1].

Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis

Fragestellung

We conducted a systematic review and meta-analysis, and evaluated the efficacy (long-term SR, short-term overall response [OR], and relapse) and safety (short- and long-term adverse events) of Dex compared with PSL as an initial therapy for ITP.

Methodik

Population:

- patients with acute primary ITP

Intervention:

- Dexamethasone

Komparator:

- Prednisolone

Endpunkte:

- The primary outcome was the incidence of SR (platelet count [Plt] > 30 x 10⁹/L for 6 months without concomitant treatments after the completion of the final therapy);

- the secondary outcomes included the OR (Plt > 30 x 10⁹/L) and complete response (CR; Plt > 100 x 10⁹/L) at an early time point (on day 14 or 28 of the first therapy), relapse after therapy (loss of response or bleeding episodes), and the incidence of adverse effects.

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (via PubMed) (1950 to January 2017) and Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL; The Cochrane Library 2016, Issue 12)

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane risk of bias tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 8 RCTs totaling 704 patients with acute primary ITP

Charakteristika der Population:

- All the RCTs included only adult patients; children younger than 16 years were not included.
- The median age of the participants ranged from 24 to 46 years.
- one study included relapsed ITP cases (5 out of 36 cases), and in the other study 3 patients (out of total 22 patients) were secondary ITP due to lymphoid malignancy.
- Secondary thrombocytopenia patients due to hepatitis viral infection, systemic lupus erythematosus, and pregnancy were clearly excluded in these RCTs.

Qualität der Studien:

- All the studies lacked sufficient blinding of participants and personnel (classified as “high risk”), which can work as a potential bias to the intervention group (Dex arm).

Studienergebnisse:

- Sustained Response
 - Seven RCTs with 668 patients presented data on SR. One study¹⁴ defined SR as Plt > 50 x 10⁹/L, and the RR shown in this study was integrated in our analysis as it was.
 - The pooled results demonstrated no significant difference between the two arms (RR, 1.13; 95% CI, 0.94–1.36; p = 0.21)
 - This tendency was the same if analyzed with the random-effects model (RR, 1.23; 95% CI, 0.84–1.79; p = 0.28).
 - Subgroup analyses showed that four studies using Dex with posttherapy (two or more courses of Dex in all patients irrespective of the initial response, or Dex administration followed by consolidation and/or tapered corticosteroid therapy)^{6,7,13,14} showed a significantly higher incidence of SR compared with that of the PSL arm (N = 231; RR, 1.82; 95% CI, 1.38–2.41; p < 0.01;
- Early Overall Response and Complete Response
 - Data regarding the incidence of early OR were extracted from all eight studies, including a total of 704 patients.

- The pooled results indicated that Dex significantly increased early OR (RR, 1.11;95% CI, 1.01–1.22; p = 0.03). The random-effects model indicated the same tendency (RR, 1.19; 95% CI 1.04– 1.37; p = 0.01).
- Relapse
 - Time-to-event data were not available except for one study.¹⁴ In each study, relapse was defined as the loss of response or the appearance of bleeding episodes, and the judgement of relapse was not related to whether the secondary therapeutic intervention was initiated or not.

Anmerkung/Fazit der Autoren

Use of Dex with posttherapy instead of PSL may be more beneficial as the initial therapy. Studies comparing Dex with other new strategies are essential to determine the most suitable therapeutic regimens for acute ITP.

Kommentare zum Review

- Die eingeschlossenen Studien wurden hauptsächlich in asiatischen Ländern (China, Korea und Thailand) sowie im Iran und in Deutschland durchgeführt und zwischen 2009 und 2016 veröffentlicht.

Puavilai T et al., 2020 [5].

Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis

Fragestellung

Persistent immune thrombocytopenia (ITP) patients require second-line treatments, for which information on clinical outcomes are lacking. A systematic review and network meta-analysis (NMA) were conducted.

Methodik

Population:

- patients with newly diagnosed, relapsed and persistent ITP

Intervention/ Komparator:

- TPORA monotherapy (i.e., recombinant human thrombopoietin (rhTPO), eltrombopag and romiplostim), monoclonal antibody (rituximab), immunosuppressive agents (i.e., azathioprine, ciclosporin, cyclophosphamide, danazol, dapsone, mycophenolate mofetil, vincristine and vinblastine), or combination(s) of the aforementioned monotherapies.

Endpunkte:

- The primary outcome of interest was platelet response, i.e., achievement of platelet count $\geq 30 \times 10^9/l$ or $\geq 50 \times 10^9/l$, as originally defined by each study, at 4–6 weeks after receiving second-line treatment.

- The 3 secondary outcomes were quantitative platelet count at 6 weeks after treatment, any bleeding and composite SAEs, including death, thrombosis (i.e., occurrence of arterial/venous occlusion), and serious infection (i.e., grade 3–4)

Recherche/Suchzeitraum:

- Studies were identified from MEDLINE (via PubMed) and Scopus databases. The search was performed up to 21 September 2018

Qualitätsbewertung der Studien:

- risk of bias was assessed using the Cochrane Collaboration’s tool for RCTs (Higgins et al, 2011).
- Each item was graded as “low risk” or “high risk”; if there was insufficient information to judge, it was classified as “unclear”.

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies (sample sizes ranging from 21 to 234)

Charakteristika der Population:

- adult persistent ITP patients (failing initial treatment within 3–12 months or longer)

Qualität der Studien:

- Most items were assessed as unclear because of insufficient information including random sequence generation (57,1%), allocation concealment (57,1%), blinding (85,7%) and other sources of bias (57,1%). However, all studies were judged low risk for selective outcome reporting.

Studienergebnisse:

- All studies were two-arm comparisons:
 - 5 studies for for eltrombopag versus placebo
 - 4 studies for romiplostim versus placebo
 - 2 studies for rituximab versus placebo
 - 1 study for rhTPO+ciclosporin versus rhTPO
 - 1 study for for rhTPO+rituximab versus rituximab
 - 1 study for for rhTPO+danazol versus danazol

Efficacy

- Platelet response
 - Fourteen studies reported platelet response as an outcome.
 - Two studies comparing rhTPO+danazol versus danazol and rhTPO+ciclosporin versus rhTPO were disconnected from other comparisons, and were therefore excluded from the network.
 - A network map was constructed for 12 studies (1313 subjects) consisting of 4 direct comparisons among 5 treatments (Fig 2A)
 - Among them, 11 studies used a platelet cut-off of $50 \times 10^9/l$, but 1 study (Arnold et al, 2012) used a platelet cut-off of $30 \times 10^9/l$.

- For all relative treatment comparisons (Table II, above diagonal line), eltrombopag and romiplostin provided the most effective outcomes compared with placebo, with the former having a slight (non-significant) advantage in terms of platelet response [RR = 1,10 (0,46; 2,67)].
- Both eltrombopag and romiplostin were significantly more effective than rituximab and rhTPO+rituximab with corresponding pooled RRs of 4,56 (1,89; 10,96) and 4,18 (1,21; 14,49) for eltrombopag; 4,13 (1,56; 10,94) and 3,79 (1,02; 14,09) for romiplostin. Eltrombopag was ranked as the best treatment for platelet response according to its SUCRA of 89,6, followed by romiplostin, rhTPO+rituximab, placebo and rituximab, respectively (Table III).
- There was no evidence of inconsistency effects (global $\tau^2 = 0,04$, $P = 0,850$) or publication bias for platelet response
- Platelet response
 - Twelve studies reported platelet count as an outcome with 1301 subjects, which included 4 direct comparisons among 5 treatments (Fig 2B).
 - All possible pairwise comparisons were made (Table II, below diagonal line), indicating that romiplostin produced the most effective platelet count compared to placebo, followed by eltrombopag, rhTPO+rituximab and rituximab with pooled USMD of $81,66 \times 10^9/l$ (49,63; 113,69), $53,79 \times 10^9/l$ (28,27; 79,32), $49,11 \times 10^9/l$ (-19,80, 118,01) and $26,87 \times 10^9/l$ (-17,67; 71,40), respectively.
 - In 6 comparisons, none of the active drugs were statistically significantly associated with platelet count outcome.
 - Romiplostin ranked as the best treatment for platelet count (SUCRA = 92,8), followed by eltrombopag, rhTPO+rituximab, and rituximab, respectively (Table III).
 - There was no evidence of inconsistency effects (global $\tau^2 = 0,69$, $P = 0,407$). There was evidence of publication bias for platelet count
- Any bleeding
 - Nine studies reported any bleeding outcome.
 - Data from these 9 studies (1042 subjects) included 3 direct comparisons among 4 treatments (Fig 2C).
 - All possible pairwise comparisons were made, which indicated that rituximab had the lowest risk for any bleeding when compared to placebo, followed by eltrombopag and romiplostin, with pooled RR of 0,76 (0,49, 1,18), 0,79 (0,65, 0,96) and 0,82 (0,59, 1,13), respectively.
 - However, all placebo and active controlled comparisons were not statistically significant, except eltrombopag versus placebo (Table IV, above diagonal line).
 - The highest probability of bleeding was found in placebo, followed by romiplostin, eltrombopag, and rituximab, respectively (Table III).
 - There was no evidence of inconsistency effects (global $\tau^2 = 0,99$, $P = 0,319$) or publication bias (Figure S5C).

Safety

- Composit SAEs
 - Eleven studies reporting composite SAE outcome were included in the network with 1253 total subjects. These consisted of 4 direct comparisons among 5 treatments (Fig 2D).

- All possible pairwise comparisons were made (Table IV, below diagonal line), and rhTPO+rituximab had the highest risk of composite SAEs when compared to placebo followed by rituximab and eltrombopag with pooled RR of 4,54 (0,10, 210,26), 1,86 (0,17, 19,95) and 1,09 (0,34, 3,45), respectively.
- Romiplostim had the lowest composite SAEs when compared to placebo with a statistically significant pooled RR of 0,39 (0,17, 0,93).
- In addition, the latter 3 active treatments had non-significantly lower risk for composite SAEs than rhTPO+rituximab, with pooled RRs of 0,41 (0,02, 8,34), 0,24 (0,00, 13,11) and 0,09 (0,00, 4,40), respectively.
- The treatment with greatest probability for highest SAEs was rhTPO+rituximab, followed by rituximab, eltrombopag, placebo and romiplostim, respectively (Table III). There was no evidence of inconsistency effects (global $\nu^2 = 0,34$, $P = 0,562$) or publication bias

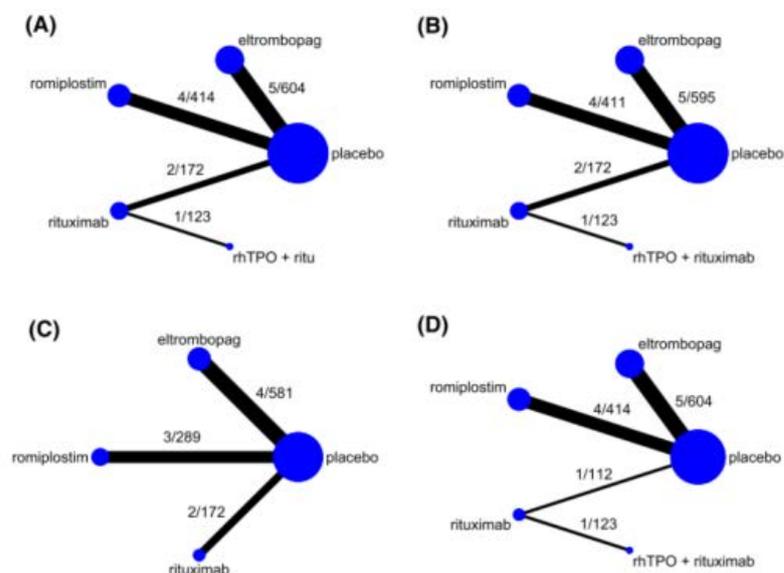


Fig 2. Network map for all outcomes. (A) Platelet response. (B) Platelet count. (C) Any bleeding. (D) Composite serious adverse events. The number of studies and patients, indicated above each line, are depicted by the size of nodes and line thickness, respectively. Ritu, rituximab; rhTPO, recombinant human thrombopoietin. [Colour figure can be viewed at wileyonlinelibrary.com]

Table III. The surface under the cumulative ranking curve and rank of each treatment for platelet response, platelet count, any bleeding and composite serious adverse events outcomes.

| Treatment | Platelet response | | Platelet count | | Any bleeding | | Composite serious adverse events | |
|-----------------|-------------------|------|----------------|------|--------------|------|----------------------------------|------|
| | SUCRA | Rank | SUCRA | Rank | SUCRA | Rank | SUCRA | Rank |
| Placebo | 26.2 | 4 | 5.1 | 5 | 92.7 | 1 | 48.3 | 4 |
| Eltrombopag | 89.6 | 1 | 62.8 | 2 | 32.8 | 3 | 51.4 | 3 |
| Romiplostim | 84.5 | 2 | 92.8 | 1 | 42.2 | 2 | 8.1 | 5 |
| Rituximab | 20.8 | 5 | 32.8 | 4 | 32.3 | 4 | 62.6 | 2 |
| rhTPO+rituximab | 28.8 | 3 | 56.5 | 3 | – | – | 79.6 | 1 |

rhTPO, recombinant human thrombopoietin; SUCRA, surface under the cumulative ranking curve.

Anmerkung/Fazit der Autoren

In conclusion, romiplostim and eltrombopag may yield high efficacy and safety. Rituximab may not be beneficial due to lower efficacy and higher complications compared with the thrombopoietin receptor agonists. RCTs with long-term clinical outcomes are required.

Kommentare zum Review

3.4 Leitlinien

Neunert C et al., 2019 [3].

American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

These evidence-based guidelines of the American Society of Hematology (ASH) are intended to support patients, clinicians, and other health care professionals in their decisions about the management of ITP.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; ASH formed a multidisciplinary guideline panel that included 8 adult clinical experts, 5 pediatric clinical experts, 2 methodologists with expertise in ITP, and 2 patient representatives.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt; The panel was balanced to minimize potential bias from conflicts of interest.
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz; The panel reviewed the ASH 2011 guideline recommendations and prioritized questions.
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt; The panel used the Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach, including evidenceto-decision frameworks, to appraise evidence (up to May 2017) and formulate recommendations.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- systematic reviews of the literature that were updated or performed for these guidelines.
- To ensure that recent studies were not missed, searches (presented in supplemental File 5) were updated in May of 2017, and panel members were asked to suggest any studies that may have been considered missed and fulfilled the inclusion criteria for the individual questions.

LoE / GoR

- The strength of a recommendation is expressed as either strong (“the guideline panel recommends...”) or conditional (“the guideline panel suggests...”) and has the following interpretation:
- Strong recommendation
 - For patients: Most individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small proportion would not.

- For clinicians: Most individuals should follow the recommended course of action. Formal decision aids are not likely to be needed to help individual patients make decisions consistent with their values and preferences.
- For policy makers: The recommendation can be adopted as policy in most situations. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator.
- For researchers: The recommendation is supported by credible research or other convincing judgments that make additional research unlikely to alter the recommendation. On occasion, a strong recommendation is based on low or very low certainty in the evidence. In such instances, further research may provide important information that alters the recommendations.
- Conditional recommendation
 - For patients: The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but many would not. Decision aids may be useful in helping patients to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
 - For clinicians: Recognize that different choices will be appropriate for individual patients and that you must help each patient arrive at a management decision consistent with the patient's values and preferences. Decision aids may be useful in helping individuals to make decisions consistent with their individual risks, values, and preferences.
 - For policy makers: Policy-making will require substantial debate and involvement of various stakeholders. Performance measures about the suggested course of action should focus on whether an appropriate decision-making process is duly documented.
 - For researchers: This recommendation is likely to be strengthened (for future updates or adaptation) by additional research. An evaluation of the conditions and criteria (and the related
- Interpretation of good practice statements
 - As described by the GRADE Guidance Group, good practice statements endorse interventions or practices that the guideline panel agreed have unequivocal net benefit yet may not be widely recognized or used.¹⁶ Good practice statements in these guidelines are not based on a systematic review of available evidence. Nevertheless, they may be interpreted as strong recommendations.

Sonstige methodische Hinweise

- The overall guideline development process, including funding of the work, panel formation, management of conflicts of interest, internal and external review, and organizational approval was guided by ASH policies and procedures derived from the GIN-McMaster Guideline Development Checklist (<http://cebgrade.mcmaster.ca/guidecheck.html>) and was intended to meet recommendations for trustworthy guidelines by the Institute of Medicine and the GIN.

Empfehlungen

Management of adults with ITP who are corticosteroid dependent or do not have a response to corticosteroids

ELTROMBOPAG VS ROMIPLOSTIM.

Recommendation 6

In adults with ITP for ≥ 3 months who are corticosteroid-dependent or unresponsive to corticosteroids and are going to be treated with a TPO-RA, the ASH guideline panel *suggests* either eltrombopag or romiplostim (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects $\oplus\text{O}\text{O}\text{O}\text{O}$). **Remark:** Individual patient preference may place higher value on use of a daily oral medication or weekly subcutaneous injection.

SUMMARY OF EVIDENCE. We included all systematic reviews and RCTs comparing eltrombopag and romiplostim in adults with ITP. We found no studies that directly compared eltrombopag and romiplostim in this population; thus, eltrombopag and romiplostim represent different populations. We found 1 systematic review (and update) that indirectly compared eltrombopag and romiplostim; this review reported on durable response.^{68,69} A second systematic review⁷⁰ compared romiplostim vs placebo and eltrombopag vs placebo for the outcomes of major bleeding and reduction or discontinuation of corticosteroids. No studies reported on overall HRQoL. The EtD framework is shown online at <https://guidelines.gradepr.org/profile/D6D75FC4-6FBA-93B5-AFD38C23FC90D98E>.

SECOND-LINE THERAPIES: SPLENECTOMY, TPO-RA, AND RITUXIMAB COMPARED 1 AGAINST THE OTHER.

Recommendation 7

In adults with ITP lasting ≥ 3 months who are corticosteroid-dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel *suggests* either splenectomy or a TPO-RA (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects $\oplus\text{O}\text{O}\text{O}\text{O}$).

Recommendation 8

In adults with ITP lasting ≥ 3 months who are corticosteroid-dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel *suggests* rituximab rather than splenectomy (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects $\oplus\text{O}\text{O}\text{O}\text{O}$).

Recommendation 9

In adults with ITP lasting ≥ 3 months who are corticosteroid-dependent or have no response to corticosteroids, the ASH guideline panel *suggests* a TPO-RA rather than rituximab (conditional recommendation based on very low certainty in the evidence of effects $\oplus\text{O}\text{O}\text{O}$). **Remark:** These recommendations are the result of dichotomous evaluation of treatments that are often being considered simultaneously. Each of these second-line treatments may be effective therapy and therefore the choice of treatment should be individualized based on duration of ITP, frequency of bleeding episodes requiring hospitalization or rescue medication, comorbidities, age of the patient, medication adherence, medical and social support networks, patient values and preferences, cost, and availability. Patient education and shared decision-making are encouraged. If possible, splenectomy should be delayed for at least 1 year after diagnosis because of the potential for spontaneous remission in the first year. Patients who value avoidance of long-term medication may prefer splenectomy or rituximab. Patients who wish to avoid surgery may prefer a TPO-RA or rituximab. Patients who place a high value on achieving a durable response may prefer splenectomy or TPO-RAs.

Good practice statement

The treating physician should ensure that patients have appropriate immunizations prior to splenectomy and that they receive counseling regarding antibiotic prophylaxis following splenectomy. The treating physician should educate the patient on prompt recognition and management of fever and refer to current recommendations on pre- and postsplenectomy care.

SUMMARY OF EVIDENCE. We included all RCTs and all observational studies that had internal comparators. Due to the scarcity of RCTs for these questions, we also included all single-arm prospective studies of ≥ 50 adults with ITP who were treated with splenectomy, TPO-RAs, or rituximab. For splenectomy only, we included a systematic review published in 2004 and all retrospective studies of ≥ 100 patients published after 2004 due to the lack of prospective studies. We did not identify any RCTs directly comparing splenectomy, TPO-RAs, or rituximab with 1 another; thus, splenectomy, TPO-RAs, and rituximab arms represent different populations. Two retrospective cohort studies compared rituximab with splenectomy.^{77,78} Regarding splenectomy, we identified 1 systematic review,⁷⁹ 10 additional retrospective studies,⁸⁰⁻⁸⁹ and 1 prospective study.⁹⁰ Ten studies reported data on response at 1 month,⁷⁹⁻⁸⁸ 1 study reported on durable response,⁸⁰ 6 studies reported on remission,^{79,83,85,86,89,90} 8 reported on major bleeding,⁸⁰⁻⁸⁷ 8 studies reported on infection,⁸⁰⁻⁸⁷ 8 studies reported on thrombosis,⁸⁰⁻⁸⁷ 9 studies reported on operative complications,^{79,81-83,85-87,89,91,92} and 0 studies reported on overall HRQoL for patients receiving splenectomy. Two additional retrospective comparisons of splenectomy with rituximab also provided data on remission.^{77,78} With respect to TPO-RAs, we identified 9 RCTs^{73,74,93-99} (TPO-RA vs a comparator other than rituximab or splenectomy). All 9 studies reported data on response within 1 month,^{73,74,93-99} 3 studies reported on durable response,^{73,74,99} 0 studies reported on remission, 7 studies reported on major bleeding,^{73,74,93-96,99} 3 studies reported on infection,^{73,94,95} 8 studies reported on thrombosis,^{73,74,93,95-99} and 3 reported on overall HRQoL^{74,95,99} for patients receiving TPO-RAs. Regarding rituximab, we identified 2 RCTs^{67,100} (rituximab vs comparator besides splenectomy or TPO-RA), 2 single-arm phase 2 studies,^{101,102} 1 prospective study,¹⁰³ and 1 prospective registry study.¹⁰⁴ Five studies reported data on response within 1 month,^{67,100,102-104} 3 studies reported on durable response,^{100,102,103} 5 studies reported on remission,¹⁰⁰⁻¹⁰⁴ 6 studies reported on infection,^{67,100-104} 4 studies reported on major bleeding,^{67,100,102,104} 2 studies reported on thrombosis,^{67,100} and 0 studies reported data on overall HRQoL for patients receiving rituximab. Two additional retrospective comparisons of splenectomy with rituximab also provided data on remission.^{77,78} The EtD framework for splenectomy compared with TPO-RAs is shown online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/6647F4D9-028E-C88F-9AF27697D58AB301>. The EtD framework for splenectomy compared with rituximab is shown online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/6ED06816-4D2A-3FA9-8A34-EC148BC0F509>. The EtD framework for rituximab compared with TPO-RAs is shown online at <https://guidelines.gradepro.org/profile/F6795F46-991E-E43A99FA-95F588C70354>.

Referenzen aus Leitlinien

68. Cooper K, Matcham J, Helme K, Akehurst R. Update on romiplostim and eltrombopag indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2014; 30(1):129-130.
69. Cooper KL, Fitzgerald P, Dillingham K, Helme K, Akehurst R. Romiplostim and eltrombopag for immune thrombocytopenia: methods for indirect comparison. *Int J Technol Assess Health Care*. 2012;28(3):249-258.
70. Wang L, Gao Z, Chen XP, et al. Efficacy and safety of thrombopoietin receptor agonists in patients with primary immune thrombocytopenia: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2016;6:39003.
73. Kuter DJ, Bussell JB, Lyons RM, et al. Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371(9610):395-403.
74. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study [published correction appears in *Lancet*. 2011;377(9763):382]. *Lancet*. 2011;377(9763):393-402.
77. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol*. 2014;89(1):41-46.
78. Chater C, Terriou L, Duhamel A, et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg*. 2016;264(5):772-777.
79. Kojouri K, Vesely SK, Terrell DR, George JN. Splenectomy for adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura: a systematic review to assess long-term platelet count responses, prediction of response, and surgical complications. *Blood*. 2004;104(9):2623-2634.
80. Wang T, Xu M, Ji L, Han ZC, Yang R. Splenectomy for adult chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: experience from a single center in China. *Eur J Haematol*. 2005;75(5):424-429.
81. Vianelli N, Galli M, de Vivo A, et al; Gruppo Italiano per lo Studio delle Malattie Ematologiche dell'Adulto. Efficacy and safety of splenectomy in immune thrombocytopenic purpura: long-term results of 402 cases. *Haematologica*. 2005;90(1):72-77.
82. Sampath S, Meneghetti AT, MacFarlane JK, Nguyen NH, Benny WB, Panton ON. An 18-year review of open and laparoscopic splenectomy for idiopathic thrombocytopenic purpura. *Am J Surg*. 2007;193(5):580-583, discussion 583-584.
83. Gonzalez-Porras JR, Escalante F, Pardo E, et al; Grupo de Trombosis y Hemostasia de Castilla y Le ´on. Safety and efficacy of splenectomy in over 65-yr-old patients with immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2013;91(3):236-241.
84. Ahmed R, Devasia AJ, Viswabandya A, et al. Long-term outcome following splenectomy for chronic and persistent immune thrombocytopenia (ITP) in adults and children: splenectomy in ITP. *Ann Hematol*. 2016;95(9):1429-1434.
85. Zheng CX, Zheng D, Chen LH, Yu JF, Wu ZM. Laparoscopic splenectomy for immune thrombocytopenic purpura at a teaching institution. *Chin Med J (Engl)*. 2011;124(8):1175-1180.
86. Guan Y, Wang S, Xue F, et al. Long-term results of splenectomy in adult chronic immune thrombocytopenia. *Eur J Haematol*. 2017;98(3):235-241.
87. Park YH, Yi HG, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol*. 2016; 135(3):162-171.
88. Li HQ, Zhang L, Zhao H, Ji LX, Yang RC. Chronic idiopathic thrombocytopenic purpura in adult Chinese patients: a retrospective single-centered analysis of 1791 cases. *Chin Med J (Engl)*. 2005;118(1):34-37.
89. Montalvo J, Velazquez D, Pantoja JP, Sierra M, Lopez-Karpovitch X, Herrera MF. Laparoscopic splenectomy for primary immune thrombocytopenia: clinical outcome and prognostic factors. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A*. 2014;24(7):466-470.

93. Bussel JB, Kuter DJ, George JN, et al. AMG 531, a thrombopoiesis-stimulating protein, for chronic ITP. *N Engl J Med.* 2006;355(16):1672-1681.
95. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-648.
96. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;94(1):71-80.
97. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):799-806.
98. Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017;176(1):101-110.
99. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010;363(20): 1889-1899.
100. Zhou H, Xu M, Qin P, et al. A multicenter randomized open-label study of rituximab plus rhTPO vs rituximab in corticosteroid-resistant or relapsed ITP. *Blood.* 2015;125(10):1541-1547.
101. Godeau B, Porcher R, Fain O, et al. Rituximab efficacy and safety in adult splenectomy candidates with chronic immune thrombocytopenic purpura: results of a prospective multicenter phase 2 study. *Blood.* 2008;112(4):999-1004.
102. Tran H, Brighton T, Grigg A, et al. A multi-centre, single-arm, open-label study evaluating the safety and efficacy of fixed dose rituximab in patients with refractory, relapsed or chronic idiopathic thrombocytopenic purpura (R-ITP1000 study). *Br J Haematol.* 2014;167(2):243-251.
103. Cooper N, Stasi R, Cunningham-Rundles S, et al. The efficacy and safety of B-cell depletion with anti-CD20 monoclonal antibody in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *Br J Haematol.* 2004;125(2):232-239.
104. Khellaf M, Charles-Nelson A, Fain O, et al. Safety and efficacy of rituximab in adult immune thrombocytopenia: results from a prospective registry including 248 patients. *Blood.* 2014;124(22):3228-3236.

Provan D et al., 2019 [4].

Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The final document provides consensus recommendations on the diagnosis and management of ITP in adults, during pregnancy, and in children, as well as quality-of-life considerations.

Methodik

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium; The panel included 22 members with recognized clinical and research expertise in ITP representing North America (United States, 4; Canada, 1), Europe (13), Australia (1), China (2), and Japan (1). There were 3 pediatric hematologists and 18 adult hematologists (2 with expertise in obstetric hematology). Two members were experts in clinical trials methodology. There was 1 patient representative.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche, Auswahl und Bewertung der Evidenz;
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt; Although 100% consensus was not attained on every recommendation, 85% of recommendations achieved 85% agreement within the expert group
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert.

Recherche/Suchzeitraum:

- A literature search of the electronic database PubMed was performed in July 2018.

- The following search terms were used: “immune thrombocytopenic purpura,” “idiopathic thrombocytopenic purpura,” “autoimmune thrombocytopenic purpura,” “autoimmune thrombocytopenia,” “idiopathic thrombocytopenia,” “immune thrombocytopenia,” and “ITP.”
- Corresponding MeSH terms were used, in addition to searching titles and abstracts.

LoE/GoR:

Table 1. Evidence levels

| Evidence level | Definition |
|----------------|---|
| Ia | Evidence obtained from meta-analysis of RCTs |
| Ib | Evidence obtained from ≥ 1 RCT |
| IIa | Evidence obtained from ≥ 1 well-designed controlled study without randomization |
| IIb | Evidence obtained from ≥ 1 other type of well-designed quasi-experimental study* |
| III | Evidence obtained from well-designed nonexperimental descriptive studies, such as comparative studies, correlated studies, and case studies |
| IV | Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience of respected authorities |

*Refers to a situation in which implementation of an intervention is not under the control of the investigators, but an opportunity exists to evaluate its effect.

Table 2. Grading of evidence

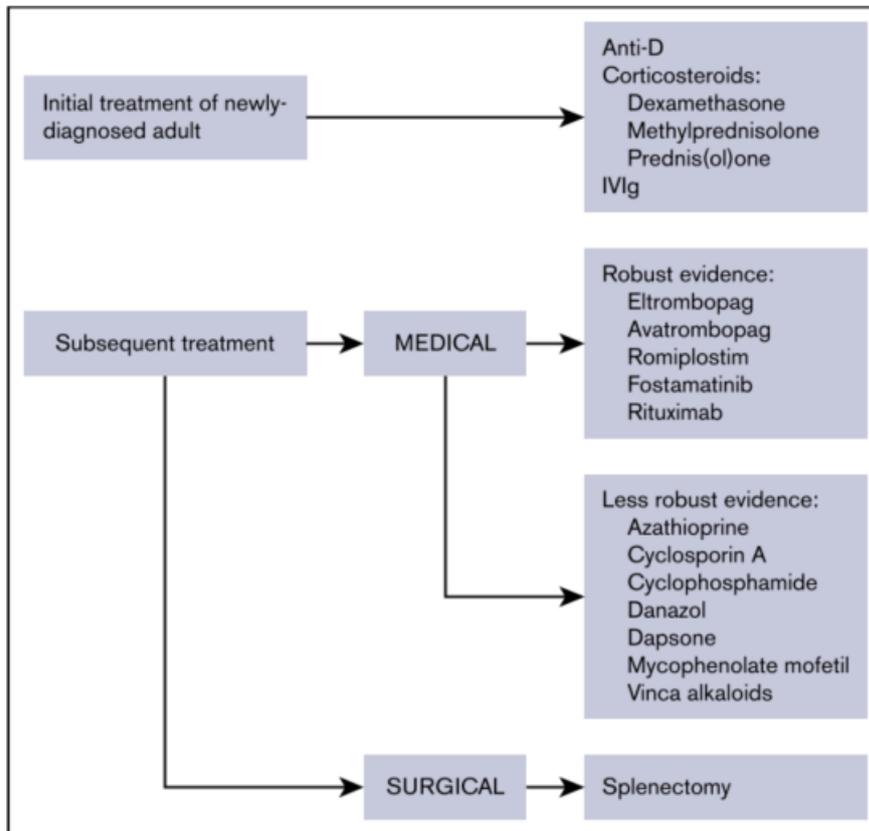
| Grade of recommendation | Definition | Level of evidence |
|-------------------------|--|-------------------------------|
| A | Requires ≥ 1 RCT as part of a body of literature of overall good quality and consistency addressing specific recommendation | Evidence levels Ia, Ib |
| B | Requires the availability of well-conducted clinical studies but no randomized clinical trials on the topic of recommendation | Evidence levels IIa, IIb, III |
| C | Requires evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experiences of respected authorities. Indicates an absence of directly applicable clinical studies of good quality. | Evidence level IV |

Adapted from the National Guidelines Clearinghouse (www.guideline.gov).

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen



Goals of therapy

Recommendations for treatment goals

1. Treatment goals should be individualized to the patient and the phase of the disease.
2. Treatment should prevent severe bleeding episodes.
3. Treatment should maintain a target platelet level $20-30 \times 10^9/L$ at least for symptomatic patients (because risk for major bleeding increases below this level).
4. Treatment should be with minimal toxicity.
5. Treatment should optimize health-related quality of life (HRQoL).

Subsequent treatment options for adult patients with persistent and chronic ITP - Medical therapies with robust evidence

Recommendation 1 (Grade A recommendation, evidence level Ib):

1. TPO-RAs (eltrombopag, avatrombopag, romiplostim) have provided excellent responses (.60%) in splenectomized and nonsplenectomized patients (Grade A recommendation, evidence level Ib). Response to continued TPO-RAs persists for up to 6 to 8 years¹¹⁷ and often allows other ITP therapy to be reduced or discontinued. Cessation of treatment will lead to the return of thrombocytopenia in most cases, but some patients (10%-30%) may achieve a durable response after TPO-RAs are tapered and withdrawn.

Recommendation 2 (Grade B recommendation, evidence level IIa and Grade C recommendation, evidence level IV)

2. Evidence from a systematic review of multiple uncontrolled trials and RCTs shows a response to rituximab in 60% of patients. Long-term durable responses occur in 20% to 25% of adult patients (Grade B recommendation, evidence level IIa). Prior to treatment, hepatitis B status should be determined, and vaccination against encapsulated gram-positive bacteria should be given (Grade C recommendation, evidence level IV).

Medical therapies with less robust evidence

Recommendation 3 (Grade B recommendation, evidence level IIa/IIb).

1. Immunosuppressive agents (including mycophenolate mofetil [MMF], cyclosporine A, and azathioprine) may be used in patients failing other therapies. Danazol and dapsone are “corticosteroid-sparing” agents that may be particularly useful in some patients (eg, those in whom splenectomy is contraindicated or if other agents are unavailable) (Grade B recommendation, evidence level IIa/IIb).

Recommendations for surgical therapy for persistent and chronic ITP in adults

- Splenectomy is associated with long-term treatment-free remissions. It is recommended to wait ≥ 12 to 24 months from diagnosis before performing splenectomy because of the chance of remission or stabilization of a platelet count at a hemostatic level (Grade C recommendation).
- When available, indium-labeled autologous platelet scanning may be useful prior to splenectomy to confirm that the spleen is the main site of platelet sequestration (Grade B recommendation).
- Laparoscopic splenectomy is as effective as open splenectomy in terms of response and is more comfortable for the patient (Grade B recommendation).
- Postoperative thromboprophylaxis should be considered in patients undergoing splenectomy as long as the platelet count is >30 to $50 \times 10^9/L$ (Grade C recommendation).
- Splenectomy should be performed by a surgeon experienced in identifying accessory splenic tissue, which is common and should be removed (Grade C recommendation).
- Appropriate vaccination against *Streptococcus pneumoniae*, *Neisseria meningitidis*, and *Haemophilus influenzae* must be provided ≥ 2 weeks before splenectomy and maintained according to national guidelines; recent treatment (within 6 months) with rituximab may impair vaccination efficacy.
- Patients should be informed of the long-term risks of splenectomy (increased rates of thrombosis, infection, and cancer) and educated to follow advice aimed at mitigating these complications (Grade C recommendation).
- Antibiotic prophylaxis should be given as per national guidelines (Grade C recommendation).

Referenzen aus Leitlinien

ROMIPLOSTIM. Many studies on romiplostim have been published (evidence levels Ib, IIb, and III).

116. Marshall AL, Scarpone R, De Greef M, Bird R, Kuter DJ. Remissions after long-term use of romiplostim for immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2016;101(12):e476-e478.

122. Cines DB, Wasser J, Rodeghiero F, et al. Safety and efficacy of romiplostim in splenectomized and nonsplenectomized patients with primary immune thrombocytopenia. *Haematologica*. 2017;102(8):1342-1351.

124. Gernsheimer TB, George JN, Aledort LM, et al. Evaluation of bleeding and thrombotic events during long-term use of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *J Thromb Haemost.* 2010;8(6):1372-1382.
125. Janssens A, Tarantino M, Bird RJ, et al. Romiplostim treatment in adults with immune thrombocytopenia of varying duration and severity. *Acta Haematol.* 2015;134(4):215-228.
126. Stasi R, Murali M, Michel M, et al. Evaluation of bleeding-related episodes in patients with immune thrombocytopenia (ITP) receiving romiplostim or medical standard of care. *Int J Hematol.* 2012;96(1):26-33.
127. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. An open-label extension study evaluating the safety and efficacy of romiplostim for up to 3.5 years in thrombocytopenic Japanese patients with immune thrombocytopenic purpura (ITP). *Int J Hematol.* 2012;95(6):652-659.
128. Shirasugi Y, Ando K, Miyazaki K, et al. Romiplostim for the treatment of chronic immune thrombocytopenia in adult Japanese patients: a double-blind, randomized phase III clinical trial. *Int J Hematol.* 2011;94(1):71-80.
129. Pullarkat VA, Gernsheimer TB, Wasser JS, et al. Quantifying the reduction in immunoglobulin use over time in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura receiving romiplostim (AMG 531). *Am J Hematol.* 2009;84(8):538-540.
130. Kuter DJ, Bussel JB, Newland A, et al. Long-term treatment with romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenia: safety and efficacy. *Br J Haematol.* 2013;161(3):411-423.
131. Kuter DJ, Rummel M, Boccia R, et al. Romiplostim or standard of care in patients with immune thrombocytopenia. *N Engl J Med.* 2010;363(20): 1889-1899.
132. Michel M, Wasser J, Godeau B, et al. Efficacy and safety of the thrombopoietin receptor agonist romiplostim in patients aged \geq 65 years with immune thrombocytopenia. *Ann Hematol.* 2015;94(12):1973-1980.
133. Steurer M, Quittet P, Papadaki HA, et al. A large observational study of patients with primary immune thrombocytopenia receiving romiplostim in European clinical practice. *Eur J Haematol.* 2017;98(2):112-120.
134. Bussel JB, Kuter DJ, Pullarkat V, Lyons RM, Guo M, Nichol JL. Safety and efficacy of long-term treatment with romiplostim in thrombocytopenic patients with chronic ITP. *Blood.* 2009;113(10):2161-2171.
135. Cines DB, Gernsheimer T, Wasser J, et al. Integrated analysis of long-term safety in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) treated with the thrombopoietin (TPO) receptor agonist romiplostim. *Int J Hematol.* 2015;102(3):259-270.
136. Park S, Yoon SS, Lee JH, Park JS, Jang JH, Lee JW. Multicenter, prospective study to evaluate the efficacy of biweekly romiplostim administration in patients with immune thrombocytopenia. *Int J Hematol.* 2016;103(1):44-52.
137. Khellaf M, Michel M, Quittet P, et al. Romiplostim safety and efficacy for immune thrombocytopenia in clinical practice: 2-year results of 72 adults in a romiplostim compassionate-use program. *Blood.* 2011;118(16):4338-4345.
138. Khellaf M, Viillard JF, Hamidou M, et al. A retrospective pilot evaluation of switching thrombopoietic receptor-agonists in immune thrombocytopenia. *Haematologica.* 2013;98(6):881-887.

ELTROMBOPAG. Several studies and 1 meta-analysis on eltrombopag have been published since the previous consensus recommendations. Chronic ITP. Eltrombopag has been well studied in patients with chronic ITP since the previous consensus recommendations.142-152

142. Gonz'alez-L'opez TJ, Fern'andez-Fuertes F, Hern'andez-Rivas JA, et al. Efficacy and safety of eltrombopag in persistent and newly diagnosed ITP in clinical practice. *Int J Hematol.* 2017;106(4):508-516.
143. Tomiyama Y, Miyakawa Y, Okamoto S, et al. A lower starting dose of eltrombopag is efficacious in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia. *J Thromb Haemost.* 2012;10(5):799-806.
144. Yang R, Li J, Jin J, et al. Multicentre, randomised phase III study of the efficacy and safety of eltrombopag in Chinese patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2017;176(1):101-110.
145. Scully M, Kaczmarek R, Myers B, Collins R, Emohare O, Bolton-Maggs PH. Eltrombopag named patient programme for patients with chronic immune thrombocytopenia. *Br J Haematol.* 2012;157(2):259-260.
146. Tarantino MD, Fogarty P, Mayer B, Vasey SY, Brainsky A. Efficacy of eltrombopag in management of bleeding symptoms associated with chronic immune thrombocytopenia. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2013;24(3):284-296.
147. Katsutani S, Tomiyama Y, Kimura A, et al. Oral eltrombopag for up to three years is safe and well-tolerated in Japanese patients with previously treated chronic immune thrombocytopenia: an open-label, extension study. *Int J Hematol.* 2013;98(3):323-330.
148. Kuter DJ, Macahilig C, Grotzinger KM, et al. Treatment patterns and clinical outcomes in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP) switched to eltrombopag or romiplostim. *Int J Hematol.* 2015;101(3):255-263.
149. Cheng G, Saleh MN, Marcher C, et al. Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet.* 2011;377(9763):393-402.
150. Bussel JB, Provan D, Shamsi T, et al. Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2009;373(9664):641-648.
151. Bussel JB, Saleh MN, Vasey SY, Mayer B, Arning M, Stone NL. Repeated short-term use of eltrombopag in patients with chronic immune thrombocytopenia (ITP). *Br J Haematol.* 2013;160(4):538-546.
152. Gonz'alez-L'opez TJ, Alvarez-Rom'an MT, Pascual C, et al. Eltrombopag safety and efficacy for primary chronic immune thrombocytopenia in clinical practice. *Eur J Haematol.* 2016;97(3):297-302.

AZATHIOPRINE. Limited published data were found since 2010. A retrospective study assessing treatment patterns in ITP patients in Sri Lanka could not demonstrate a significant response to azathioprine (evidence level III).183 Azathioprine has less of a role in patients who could try a TPO-RA or rituximab (supplemental Table 3).

SPLENECTOMY.

37. Vianelli N, Palandri F, Polverelli N, et al. Splenectomy as a curative treatment for immune thrombocytopenia: a retrospective analysis of 233 patients with a minimum follow up of 10 years. *Haematologica.* 2013;98(6):875-880.
192. Zaja F, Barcellini W, Cantoni S, et al. Thrombopoietin receptor agonists for preparing adult patients with immune thrombocytopenia to splenectomy: results of a retrospective, observational GIMEMA study. *Am J Hematol.* 2016;91(5):E293-E295.

193. Park YH, Yi HG, Kim CS, et al; Gyeonggi/Incheon Branch, The Korean Society of Hematology. Clinical outcome and predictive factors in the response to splenectomy in elderly patients with primary immune thrombocytopenia: a multicenter retrospective study. *Acta Haematol.* 2016;135(3):162-171.
194. Tada K, Ohta M, Saga K, et al. Long-term outcomes of laparoscopic versus open splenectomy for immune thrombocytopenia. *Surg Today.* 2018;48(2): 180-185.
195. Chater C, Terriou L, Duhamel A, et al. Reemergence of splenectomy for ITP second-line treatment? *Ann Surg.* 2016;264(5):772-777.
196. Moulis G, Sailler L, Sommet A, Lapeyre-Mestre M, Derumeaux H, Adoue D. Rituximab versus splenectomy in persistent or chronic adult primary immune thrombocytopenia: an adjusted comparison of mortality and morbidity. *Am J Hematol.* 2014;89(1):41-46.
197. Vecchio R, Marchese S, Intagliata E, Swehli E, Ferla F, Cacciola E. Long-term results after splenectomy in adult idiopathic thrombocytopenic purpura: comparison between open and laparoscopic procedures. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A.* 2013;23(3):192-198.

3.5 Sonstige Quellen ohne systematische Evidenzbasierung

Es konnten keine ergänzenden Dokumente im vorliegenden AWG identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 3 of 12, March 2020)
am 05.03.2020

| # | Suchfrage |
|---|--|
| 1 | [mh "Purpura, Thrombocytopenic, Idiopathic"] |
| 2 | (idiopathic OR immune OR autoimmune OR (auto NEXT immune) OR autoantibod* OR (auto NEXT antibod*) OR primary):ti,ab,kw |
| 3 | (thrombocytopeni* OR thrombocytopaeni*):ti,ab,kw |
| 4 | (werlhof* OR ITP):ti,ab,kw |
| 5 | #1 OR (#2 AND #3) OR #4 |
| 6 | #5 with Cochrane Library publication date from March 2015 to present |

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 05.03.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | purpura, thrombocytopenic, idiopathic[mh] |
| 2 | idiopathic[tiab] OR immune[tiab] OR autoimmune[tiab] OR auto-immune[tiab] OR autoantibod*[tiab] OR auto-antibod*[tiab] OR primary[tiab] |
| 3 | thrombocytopeni*[tiab] OR thrombocytopaeni*[tiab] |
| 4 | werlhof*[tiab] OR ITP[tiab] |
| 5 | #1 OR (#2 AND #3) OR #4 |
| 6 | (#5) AND (((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR ((systematic review [ti] OR meta-analysis [pt] OR meta-analysis [ti] OR systematic literature review [ti] OR this systematic review [tw] OR pooling project [tw] OR (systematic review [tiab] AND review [pt]) OR meta synthesis [ti] OR meta-analy*[ti] OR integrative review [tw] OR integrative research review [tw] OR rapid review [tw] OR umbrella review [tw] OR consensus development conference [pt] OR practice guideline [pt] OR drug class reviews [ti] OR cochrane database syst rev [ta] OR acp journal club [ta] OR health technol assess [ta] OR evid rep technol assess summ [ta] OR jbi database system rev implement rep [ta]) OR (clinical guideline [tw] AND management [tw]) OR ((evidence based[ti] OR evidence-based medicine [mh] OR best practice* [ti] OR evidence synthesis [tiab]) AND (review [pt] OR diseases category[mh] OR behavior and behavior mechanisms [mh] OR therapeutics [mh] OR evaluation studies[pt] OR validation studies[pt] OR guideline [pt] OR pmcbook)) OR ((systematic [tw] OR systematically [tw] OR critical [tiab] OR (study selection [tw] OR (predetermined [tw] OR inclusion [tw] AND criteri* [tw]) OR exclusion criteri* [tw] OR main outcome measures [tw] OR standard of care [tw] OR standards of care [tw]) AND (survey [tiab] OR surveys [tiab] OR overview* [tw] OR review [tiab] OR reviews [tiab] OR search* [tw] OR handsearch [tw] OR analysis [ti] OR critique [tiab] OR appraisal [tw] OR (reduction [tw]AND (risk [mh] OR risk [tw]) AND (death OR recurrence))) AND (literature [tiab] OR articles [tiab] OR publications [tiab] OR publication [tiab] OR bibliography [tiab] OR bibliographies [tiab] OR published [tiab] OR pooled data [tw] OR unpublished [tw] OR citation [tw] OR citations [tw] OR database [tiab] OR internet [tiab] OR textbooks [tiab] OR references [tw] OR scales [tw] OR papers [tw] OR datasets [tw] OR trials [tiab] OR meta-analy* [tw] OR (clinical [tiab] AND studies [tiab]) OR treatment outcome [mh] OR treatment outcome [tw] OR pmcbook)) NOT (letter [pt] OR newspaper article [pt])) OR Technical Report[ptyp]) OR (((trials[tiab] OR studies[tiab] OR database*[tiab] OR literature[tiab] OR publication*[tiab] OR Medline[tiab] OR Embase[tiab] OR Cochrane[tiab] OR |

| | |
|---|--|
| | Pubmed[tiab]) AND systematic*[tiab] AND (search*[tiab] OR research*[tiab])) OR ((((((((((HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab] OR (systematic*[tiab] AND review*[tiab])) OR (systematic*[tiab] AND overview*[tiab])) OR meta-analy*[tiab] OR (meta[tiab] AND analyz*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analys*[tiab])) OR (meta[tiab] AND analyt*[tiab])) OR (((review*[tiab] OR overview*[tiab] AND ((evidence[tiab] AND based[tiab])))))))) |
| 7 | ((#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT]) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[mh] AND animals[MeSH:noexp])) |

Leitlinien in Medline (PubMed) am am 05.03.2020

| # | Suchfrage |
|---|---|
| 1 | purpura, thrombocytopenic, idiopathic[mh] |
| 2 | idiopathic[tiab] OR immune[tiab] OR autoimmune[tiab] OR auto-immune[tiab] OR autoantibod*[tiab] OR auto-antibod*[tiab] OR primary[tiab] |
| 3 | thrombocytopeni*[tiab] OR thrombocytopaeni*[tiab] |
| 4 | werlhof*[tiab] OR ITP[tiab] |
| 5 | #1 OR (#2 AND #3) OR #4 |
| 6 | (#5) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR <i>recommendation*[ti]</i>) |
| 7 | ((#6) AND ("2015/03/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])) NOT (animals[MeSH:noexp] NOT (Humans[MESH] AND animals[MeSH:noexp])) NOT ("The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]) NOT ((comment[ptyp]) OR letter[ptyp])) |

Referenzen

1. **Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A.** Efficacy of dexamethasone for acute primary immune thrombocytopenia compared to prednisolone: A systematic review and meta-analysis. *TH Open* 2017;1(2):e73-e81.
2. **Elgebaly AS, Ashal GE, Elfil M, Menshawy A.** Tolerability and efficacy of eltrombopag in chronic immune thrombocytopenia: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Appl Thromb Hemost* 2017;23(8):928-937.
3. **Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al.** American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(23):3829-3866.
4. **Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al.** Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 2019;3(22):3780-3817.
5. **Puavilai T, Thadanipon K, Rattanasiri S, Ingsathit A, McEvoy M, Attia J, et al.** Treatment efficacy for adult persistent immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Br J Haematol* 2020;188(3):450-459.
6. **Wang J, Li Y, Wang C, Zhang Y, Gao C, Lang H, et al.** Efficacy and safety of the combination treatment of rituximab and dexamethasone for adults with primary immune thrombocytopenia (ITP): A meta-analysis. *Biomed Res Int* 2018;2018:1316096.
7. **Zhang J, Liang Y, Ai Y, Li X, Xie J, Li Y, et al.** Eltrombopag versus romiplostim in treatment of adult patients with immune thrombocytopenia: A systematic review incorporating an indirect-comparison meta-analysis. *PLoS One* 2018;13(6):e0198504.