



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Avatrombopag (D-649)**

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

**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 Nahrungsmiteleschränkung 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