

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Avatrombopag (Doptelet®)*

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

## **Modul 1**

Zusammenfassung der Aussagen  
im Dossier

Stand: 22.03.2021

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>1 Modul 1 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>6</b>
1.1 Administrative Informationen .....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie .....	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen .....	12
1.5.1 Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens.....	12
1.5.2 Gesamtschau der Ergebnisse .....	21
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht .....	25
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung .....	30
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....	32

## Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen .....	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels .....	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist .....	12
Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen .....	17
Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	21
Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	28
Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	29
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	30
Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet) .....	31

## Abbildungsverzeichnis

**Seite**

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
Abs.	Absatz
AESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ( <i>Adverse Event of Special Interest</i> )
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AWG	Anwendungsgebiet
CLD	Chronische Lebererkrankung ( <i>Chronic Liver Disease</i> )
CYP	Cytochrom P450
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HL	Hodges-Lehmann-Schätzer
HR	Hazard Ratio
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification
Inf.	<i>Infinite</i>
ITP	Immunthrombozytopenie ( <i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i> )
KI	Konfidenzintervall
LOCF	<i>Last Observation Carried Forward</i>
MedDRA	Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> )
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
N/A	Nicht anwendbar ( <i>Not Applicable</i> )
N/E	Nicht bestimmbar ( <i>Not Estimable</i> )
PT	<i>Preferred Terms</i> nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
RD	Risikodifferenz
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
SMD	Standardisierte Mittelwertdifferenz
SOC	Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> ) nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist
UE	Unerwünschtes Ereignis
WHO	<i>World Health Organization</i>
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

**1 Modul 1 – allgemeine Informationen**

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum GmbH
<b>Anschrift:</b>	Fraunhoferstr. 9a 82152 Martinsried Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Name des pharmazeutischen Unternehmens:</b>	Swedish Orphan Biovitrum AB (publ)
<b>Anschrift:</b>	SE-112 76 Stockholm Schweden

## 1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	Avatrombopag
<b>Handelsname:</b>	Doptelet®
<b>ATC-Code:</b>	B02BX08
<b>Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer</b>	42011
<b>Pharmazentralnummer (PZN)</b>	10 Filmtabletten, 20 mg Avatrombopag: 16652667 15 Filmtabletten, 20 mg Avatrombopag: 16652673 30 Filmtabletten, 20 mg Avatrombopag: 16934408
<b>ICD-10-GM-Code</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AWG A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ D69.57, D69.58, D69.59, D69.60, D69.61</li> </ul> </li> <li>• AWG B: Primäre chronische ITP <ul style="list-style-type: none"> <li>○ D69.3, D69.40, D69.41, D69.60, D69.61</li> </ul> </li> </ul>
<b>Alpha-ID</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• AWG A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD <ul style="list-style-type: none"> <li>○ I98500, I110408, I98492, I86903, I15438</li> </ul> </li> <li>• AWG B: Primäre chronische ITP <ul style="list-style-type: none"> <li>○ I1922, I86899, I80017, I86903, I15438</li> </ul> </li> </ul>
<small>AWG: Anwendungsgebiet; CLD: Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>); ITP: Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)</small>	

### 1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

*Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)*

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>	<b>Kodierung im Dossier<sup>a</sup></b>
Doptelet wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.	20.06.2019	A
Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immnthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.	18.01.2021	B
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

*Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)*

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	

## 1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	Beobachtendes Abwarten
B	Primäre chronische ITP	Eltrombopag oder Romiplostim

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.  
CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); ITP: Immnthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

### Anwendungsgebiet A: Schwere Thrombozytopenie bei einer chronischen Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease, CLD*)

Auf Antrag der Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat am 08.04.2020 ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-021 auf Basis des finalen Wortlauts der Zulassung mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) stattgefunden. Die in diesem Beratungsgespräch vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) lautet:

- Beobachtendes Abwarten.

Dabei geht der G-BA davon aus, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“. Die Gründe für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten sind zu dokumentieren.

Dieser vom G-BA festgelegten zVT wird im hier vorliegenden Dossier gefolgt.

In Hinblick auf obigen Hinweis zur Durchführung von Thrombozytentransfusionen soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass neben der Akutversorgung der Patienten auch die

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten vor dem geplanten Eingriff als Teil der zVT „Beobachtendes Abwarten“ anzusehen ist. Invasive Eingriffe sind ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements von Patienten mit einer CLD. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Im klinischen Alltag werden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD im Bedarfsfall nicht nur intra- und postoperativ mit Thrombozytenkonzentraten oder anderen akuten Rettungsmaßnahmen, sondern regelmäßig auch prophylaktisch mit Thrombozytenkonzentraten versorgt. Dazu erfolgt eine präoperative Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten.

Die pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 stellen eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

**Anwendungsgebiet B: Primäre chronische Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura, ITP*)**

Auf Antrag der Swedish Orphan Biovitrum GmbH hat am 13.05.2020 ein Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-051 mit dem G-BA stattgefunden. In diesem Beratungsgespräch wurde für Avatrombopag für die Behandlung einer chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, folgende zVT festgelegt:

- Eltrombopag oder Romiplostim.

Im Vergleich zum Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs wurde bei der Zulassung von Avatrombopag eine minimale und lediglich klarstellende Anpassung des Wortlauts vorgenommen. Der finale Wortlaut des Anwendungsgebietes ist: „Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen“. Diese minimale Anpassung hat nach Ansicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH keine Auswirkung auf die vom G-BA festgelegte zVT für Avatrombopag.

Dieser vom G-BA festgelegten zVT wird im hier vorliegenden Dossier gefolgt.

## 1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)*

### 1.5.1 Zusammenfassung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens

#### 1.5.1.1 Anwendungsgebiet A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD

Avatrombopag (Doptelet<sup>®</sup>) wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. Der Zusatznutzen von Avatrombopag in dieser Indikation wird nachfolgend im Vergleich zur zVT „Beobachtendes Abwarten“ auf Basis der Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit für die randomisierten kontrollierten Phase III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 dargestellt (Tabelle 1-7). Eine unmittelbare Erfassung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in diesem Anwendungsgebiet ist nicht anwendbar, da Avatrombopag nur zur Kurzzeitbehandlung für fünf Tage eingenommen wird.

Tabelle 1-7: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
<b>Mortalität</b>			
Dieser Endpunkt wurde im Rahmen der Sicherheit erhoben. Es wurden zwei Todesfälle unter Avatrombopag und ein Todesfall unter Placebo berichtet, die nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehen.			
<b>Morbidität</b>			
<b>Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen</b>			
Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 1,97 [1,26; 3,07] p-Wert: 0,0006	RR: 2,29 [1,62; 3,22] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,72 [1,66; 4,45] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,51 [1,81; 3,49] p-Wert: < 0,0001

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 2,83 [1,66; 4,83] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,01 [1,29; 3,13] p-Wert: 0,0004	RR: 2,31 [1,64; 3,25] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 2,36 [1,52; 3,67] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,76 [1,68; 4,53] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,53 [1,82; 3,52] p-Wert: < 0,0001
Anteil der Studienteilnehmer, die keine Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 1,16 [0,99; 1,36] p-Wert: 0,0290	RR: 1,01 [0,92; 1,12] p-Wert: 0,7801	RR: 1,05 [0,97; 1,14] p-Wert: 0,2170
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 1,06 [0,94; 1,19] p-Wert: 0,2916	RR: 1,12 [0,97; 1,29] p-Wert: 0,0575	RR: 1,08 [0,99; 1,19] p-Wert: 0,0911
<b>Änderung der Thrombozytenwerte</b>			
Anteil der Studienteilnehmer, die am Tag des Eingriffs Thrombozytenwerte ≥ 50 × 10 <sup>9</sup> /L erreicht hatten			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 16,37 [4,19; 64,03] p-Wert: < 0,0001	RR: 9,63 [3,17; 29,24] p-Wert: < 0,0001	RR: 11,90 [5,03; 28,15] p-Wert: < 0,0001
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 4,18 [2,14; 8,17] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,42 [1,57; 3,74] p-Wert: < 0,0001	RR: 2,85 [1,98; 4,10] p-Wert: < 0,0001
Änderung der Thrombozytenwerte vom Ausgangswert zum Tag des Eingriffs (LOCF)			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	HL: 27,50 [22,50; 32,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,48 [1,09; 1,88]	HL: 25,44 [19,50; 32,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,41 [0,99; 1,83]	HL: 26,50 [23,00; 30,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,17; 1,75]
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	HL: 33,00 [25,50; 41,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,57 [1,08; 2,06]	HL: 36,25 [25,50; 45,50] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,39 [0,91; 1,86]	HL: 34,50 [27,50; 41,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,46 [1,12; 1,80]
<b>Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen</b>			
Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor, der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe.			
<b>Sicherheit</b>			
<b>UE differenziert nach Schweregrad</b>			
UE, unabhängig vom Schweregrad			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,93 [0,71; 1,21] p-Wert: 0,5820	RR: 1,01 [0,69; 1,46] p-Wert: 0,9772	RR: 0,95 [0,77; 1,18] p-Wert: 0,6597
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,99 [0,67; 1,48] p-Wert: 0,9729	RR: 1,17 [0,72; 1,87] p-Wert: 0,5200	RR: 1,06 [0,78; 1,44] p-Wert: 0,7055

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Kohorte	Effektschätzer		
	ADAPT-1	ADAPT-2	Meta-Analyse
<b>Nicht schwere UE</b>			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,94 [0,71; 1,24] p-Wert: 0,6632	RR: 0,98 [0,67; 1,43] p-Wert: 0,9067	RR: 0,95 [0,76; 1,19] p-Wert: 0,6694
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,89 [0,58; 1,34] p-Wert: 0,5739	RR: 1,30 [0,77; 2,20] p-Wert: 0,3166	RR: 1,03 [0,74; 1,42] p-Wert: 0,8799
<b>Schwere UE</b>			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,48 [0,19; 1,23] p-Wert: 0,1240	RR: 0,92 [0,27; 3,14] p-Wert: 0,8914	RR: 0,61 [0,29; 1,29] p-Wert: 0,1954
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: N/E RD: 0,17 [0,08; 0,27] p-Wert: 0,0129	RR: 0,97 [0,30; 3,09] RD: 0,00 [-0,14; 0,14] p-Wert: 0,9585	RR: 0,97 [0,30; 3,09] p-Wert: 0,9576 RD: 0,12 [0,04; 0,20] p-Wert: 0,0041
<b>SUE</b>			
<b>SUE (Gesamtraten)</b>			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,49 [0,22; 1,09] p-Wert: 0,0754	RR: 0,61 [0,04; 9,41] p-Wert: 0,7254	RR: 0,50 [0,23; 1,07] p-Wert: 0,0750
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 4,91 [0,62; 38,70] p-Wert: 0,0866	RR: 0,54 [0,04; 7,18] p-Wert: 0,6384	RR: 2,08 [0,41; 10,43] p-Wert: 0,3734
<b>SUE – SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: 0,18 [0,04; 0,86] RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0162	RR: N/A p-Wert: N/A RD: N/A	RR: 0,18 [0,04; 0,86] p-Wert: 0,0320 RD: -0,10 [-0,20; -0,00] p-Wert: 0,0413
<b>Therapieabbrüche aufgrund von UE</b>			
< 40 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,3038	RR: N/A RD: N/A p-Wert: N/A	RR: N/E p-Wert: N/E RD: 0,02 [-0,01; 0,05] p-Wert: 0,1526
≥ 40 bis < 50 × 10 <sup>9</sup> /L	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A	RR: N/A p-Wert: N/A
<b>Mit Thrombozytentransfusionen assoziierte UE</b>			
In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert zeigen sich durchweg numerische Vorteile, für als schwerwiegend klassifizierte Ereignisse ist die RD statistisch signifikant zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: 0,0367). Schwerwiegende Transfusionsreaktionen wurden dabei nur in der Placebo-Gruppe der Studie ADAPT-1 beschrieben. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert ergeben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			
<b>AESI</b>			
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse oder Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 2 bis 4) ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.			

**Anmerkungen und Abkürzungen:**

Dargestellt sind generell die Hauptanalysen aller Endpunkte. Explorative Endpunkte zur Änderung der Thrombozytenwerte werden in Modul 4 A ausführlich diskutiert. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT werden nur die Ereignisse gelistet, die auf Ebene der Meta-Analyse berechnet wurden, und für die ein statistisch signifikanter Behandlungseffekt für das RR vorliegt.

Für binäre Effektschätzer ist generell das RR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Konnte im Falle eines binären Endpunktes das RR nicht berechnet werden, wird zusätzlich die RD aufgeführt. Für kontinuierliche Endpunkte wurde aus methodischen Erwägungen anstatt einer Meta-Analyse eine Analyse der zusammengeführten Datensätze der Design-identischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 durchgeführt. Thrombozytenwerte werden angegeben als Wert  $\times 10^9/L$ .

AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; KI: Konfidenzintervall; LOCF: *Last Observation Carried Forward*; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*); N/A: Nicht anwendbar (*Not Applicable*); N/E: Nicht bestimmbar (*Not Estimable*); PT: *Preferred Terms* nach MedDRA; RD: Risikodifferenz; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse (*System Organ Class*) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: *World Health Organization*

**Mortalität**

In den pivotalen Studien hatten insgesamt zwei Studienteilnehmer unter Avatrombopag und ein Studienteilnehmer unter Placebo ein tödlich verlaufendes schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE), keiner dieser Todesfälle steht in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation.

**Morbidität*****Reduktion von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen***

Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat ist die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar, unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit.

Zum einen gilt es, Thrombozytentransfusionen zu vermeiden, um Transfusions-assoziierte Komplikationen zu verhindern und keine Refraktärität des Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten herbeizuführen. Zum anderen sind Thrombozytenkonzentrate nur begrenzt verfügbar, und die ohnehin existierenden Engpässe bei der flächendeckenden und kontinuierlichen Versorgung werden durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, und vor diesem Hintergrund sind Blutproduktesparende Therapiemöglichkeiten als versorgungsrelevant zu betrachten.

Die Meta-Analyse sowie auch eine Analyse auf Einzelstudienbene demonstriert eindeutig, dass unter Avatrombopag der Einsatz von Thrombozytentransfusionen deutlich reduziert wird. Der Behandlungsunterschied ist über beide Kohorten hinweg statistisch hoch signifikant und klinisch bedeutsam zugunsten von Avatrombopag (p-Wert:  $< 0,0001$ ; siehe Tabelle 1-7).

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Ergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen auf Ebene der SUE mit der Systemorganklasse (*System Organ Class, SOC*) „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert unterstützt. Dieser Behandlungsvorteil unter Avatrombopag veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

### ***Änderung der Thrombozytenwerte***

Die Bestimmung der Thrombozytenwerte stellt nicht nur ein diagnostisches Tool zur Feststellung des Ausmaßes der Thrombozytopenie dar. Vielmehr basiert das Ausmaß des Blutungsrisikos eines Patienten sowie die präoperative Einschätzung dieses Risikos durch den behandelnden Arzt maßgeblich auf dem Thrombozytenwert. Dabei ist eine schwere Thrombozytopenie allgemein mit einem erhöhten Blutungsrisiko assoziiert. Eine Verbesserung der Thrombozytenwerte vermindert also das intra- und postoperative Blutungsrisiko und trägt gleichzeitig dazu bei, Thrombozytentransfusionen und Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen zu umgehen.

Die Meta-Analyse sowie auch eine Analyse auf Einzelstudienbene demonstriert für die sekundären Wirksamkeitsendpunkte zur Änderung der Thrombozytenwerte am Tag des Eingriffs über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (p-Wert: < 0,0001; siehe Tabelle 1-7). Die explorativen Endpunkte zur Änderung der Thrombozytenwerte, die in Modul 4 A ausführlich diskutiert werden, unterstützen diese Ergebnisse.

### ***Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen***

Für diesen Endpunkt liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen vor; der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Blutungsereignis ist vergleichsweise gering. Ein Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen ist nicht zu erwarten, da die Studienteilnehmer im Bedarfsfall Thrombozytentransfusionen erhielten. Dabei ist der Anteil der Studienteilnehmer, die im relevanten Zeitraum von der Randomisierung bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff eine Thrombozytentransfusion erhielten, in der Avatrombopag-Gruppe signifikant kleiner im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Ein Studiendesign, das einen Unterschied für Blutungsereignisse zwischen den Behandlungsgruppen aufzeigen könnte, wäre in Hinblick auf den Versorgungskontext in der hier relevanten Indikation ethisch nicht vertretbar.

### **Sicherheit**

Die Gesamtraten für unerwünschte Ereignisse (UE) und nicht schwere UE sind für alle Kohorten zwischen den Behandlungsgruppen vergleichbar, es liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede vor. Die meisten Ereignisse stehen dabei nicht mit der Studienmedikation in Zusammenhang. Bis auf die Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 sind auch die Inzidenzen der schweren UE vergleichbar zwischen den Behandlungsgruppen. Allerdings basiert der Unterschied zuungunsten von Avatrombopag in

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der hier genannten Kohorte auf nur sehr geringen Zahlen betroffener Studienteilnehmer. Darüber hinaus hat dieser Unterschied bei der Betrachtung von mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehenden Ereignissen keinen Bestand.

Die Inzidenz von SUE ist insgesamt gering, und in beiden Kohorten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Dabei gab es über beide Studien hinweg nur drei Studienteilnehmer, deren SUE als in einem Zusammenhang mit der Studienmedikation stehend klassifiziert wurde. Bedingt durch lediglich in der Placebo-Gruppe auftretende schwerwiegende Transfusionsreaktionen liegt für die Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert der Studie ADAPT-1 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Avatrombopag für die SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ vor (Tabelle 1-7). Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären und des modifizierten primären Endpunktes.

Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt zwei Studienteilnehmer verzeichnet. Die Inzidenz von als UE von besonderem Interesse (*Adverse Event of Special Interest*, AESI) definierten Ereignissen ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Es wurden darüber hinaus keine Sicherheitssignale identifiziert.

### 1.5.1.2 Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Mit der Zulassung ist der medizinische Nutzen bereits belegt. In dem hier vorliegenden Dossier wird der Zusatznutzen von Avatrombopag in dem oben genannten Anwendungsgebiet anhand der pivotalen randomisierten Placebo-kontrollierten Phase III-Studie 302 und darüber hinaus ergänzend im Vergleich zur zVT Eltrombopag im Rahmen der Phase III-Studie 305 dargestellt.

#### Daten der zulassungsbegründenden Studie 302

Die Placebo-kontrollierte Studie 302 ermöglicht zwar keinen Vergleich mit der zVT, stellt aber als pivotale Studie die bestverfügbare Evidenz für Avatrombopag in dem hier relevanten Anwendungsgebiet dar. Daher werden die Ergebnisse dieser Studie zu patientenrelevanten Endpunkten nachfolgend zusammengefasst (Tabelle 1-8).

Tabelle 1-8: Übersicht der Ergebnisse zu patientenrelevanten Endpunkten für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
<b>Mortalität</b>	
Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.	

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Studie 302 (Kernstudie)	Effektschätzer
<b>Morbidität</b>	
Kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen	HL: 11,36 [4,86; 18,43] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,60 [0,94; 2,27]
Thrombozytenansprechen an Tag 8	RR: 23,45 [1,51; 364,84] p-Wert: < 0,0001
Anhaltendes Thrombozytenansprechen	RR: 12,70 [0,79; 203,49] p-Wert: 0,0090
Maximale Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (in Wochen)	HL: 4,00 [2,14; 8,00] p-Wert: < 0,0001 SMD: 1,23 [0,59; 1,86]
<b>Sicherheit</b>	
<b>UE differenziert nach Schweregrad</b>	
UE, unabhängig vom Schweregrad	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Nicht schwere UE	HR: 1,56 [0,74; 3,28] p-Wert: 0,2380
Schwere UE	Inf.
<b>SUE</b>	
SUE	HR: 2,73 [0,32; 22,94] p-Wert: 0,3555
<b>UE, die zu einer Anpassung der Dosierung führten</b>	
Therapieabbrüche aufgrund von UE	Inf.
<b>AESI</b>	
Der Anteil der Studienteilnehmer mit einem AESI (Wiederauftreten einer Thrombozytopenie, thromboembolische Ereignisse, Blutungsereignisse mit einem WHO-Blutungsgrad 3 und 4, Neoplasien) ist gering, das HR konnte in keinem Fall berechnet werden. Als AESI definierte klinisch signifikante anomale Lebertests sowie Ereignisse einer gastrischen Atrophie und einer Pathologie des Knochenmarks (ohne Neoplasien) traten in der Kernstudie 302 nicht auf.	
<b>Anmerkungen und Abkürzungen:</b>	
Für die Morbiditätsendpunkte sind alle Hauptanalysen mit statistisch signifikanten Ergebnissen dargestellt. Für unerwünschte Ereignisse auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten Behandlungseffekte vor.	
Für binäre Effektschätzer ist entweder das RR oder das HR inkl. 95 %-KI und p-Wert dargestellt, für kontinuierliche Endpunkte der HL inkl. 95 %-KI und p-Wert sowie die SMD basierend auf dem Hedges' g inkl. 95 %-KI. Für den Fall, dass in einer Behandlungsgruppe kein Ereignis aufgetreten ist, ist das HR aufgrund der numerischen Optimierung nicht berechenbar und wird mit „Inf.“ gekennzeichnet.	
AESI: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse ( <i>Adverse Event of Special Interest</i> ); HL: Hodges-Lehmann-Schätzer; HR: Hazard Ratio; Inf.: <i>Infinite</i> ; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung ( <i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i> ); PT: <i>Preferred Terms</i> nach MedDRA; RR: Relatives Risiko; SMD: Standardisierte Mittelwertdifferenz; SOC: Systemorganklasse ( <i>System Organ Class</i> ) nach MedDRA; SUE: Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: Unerwünschtes Ereignis; WHO: <i>World Health Organization</i>	

***Mortalität***

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheit erhoben. In der Studie 302 trat kein Todesfall auf.

***Morbidität******Änderung der Thrombozytenwerte***

Thrombozytenwerte spielen nicht nur für die Diagnose einer ITP eine zentrale Rolle, sondern stützen in der klinischen Praxis auch routinehaft die Abschätzung des Blutungsrisikos eines Patienten. Zudem ist das Ziel der Therapie einer ITP eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten, die wiederum an eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos geknüpft ist. Dabei ist eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen  $50$  und  $150 \times 10^9/L$ , wohingegen der Normbereich zwischen  $150$  und  $400 \times 10^9/L$  liegt.

Sowohl für die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen als auch für das Thrombozytenansprechen an Tag 8 ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter und klinisch relevanter Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (p-Wert:  $< 0,0001$ ). Diese Ergebnisse demonstrieren die Wirksamkeit von Avatrombopag und zeigen darüber hinaus, dass eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung mit Avatrombopag induziert wird. Auch für ein anhaltendes Thrombozytenansprechen ergibt sich ein statistisch hoch signifikanter Vorteil für Avatrombopag (p-Wert:  $0,0090$ ). Diese Analyse zeigt, dass Avatrombopag neben einem frühen Behandlungserfolg auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg ermöglicht. Diese Aussage wird auch durch die Ergebnisse zur maximalen Dauer eines kontinuierlichen Thrombozytenansprechens (p-Wert:  $< 0,0001$ ) gestützt.

Die weiteren Thrombozyten-assoziierten Endpunkte wurden deskriptiv erhoben und demonstrieren neben einem schnellen Wirkeintritt, dass Avatrombopag auch langfristig eine Erhöhung im anvisierten Zielbereich zwischen  $\geq 50 \times 10^9/L$  und  $\leq 150 \times 10^9/L$  Thrombozyten erreicht. Darüber hinaus zeigen diese Daten als auch die Langzeitdaten aus der Extensionsphase der Studie 302, dass die Behandlung mit Avatrombopag unter Anwendung eines flexiblen Dosierungsschemas nicht zu einem Überschießen der Therapieantwort führt.

***Gesundheitsbezogene Lebensqualität***

Aufgrund des hohen Anteils fehlender Werte können keine Aussagen zum Behandlungseffekt von Avatrombopag auf die Lebensqualität abgeleitet werden.

***Sicherheit***

Insgesamt traten mehr UE, schwere UE und SUE in der Avatrombopag-Gruppe der Studie 302 im Vergleich zu Placebo auf; bezieht man aber die unterschiedliche Expositionsdauer und Beobachtungszeit mit ein und betrachtet die Ereigniszeitanalysen bzw. die Expositions-adjustierten Inzidenzen, zeigen sich bei vergleichbaren Inzidenzen keine statistisch

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Darüber hinaus sind die meisten Ereignisse nicht schweren Ausmaßes. Todesfälle wurden in der Studie 302 einschließlich der Extensionsphase nicht berichtet. Therapieabbrüche aufgrund von UE wurden nur für insgesamt drei Studienteilnehmer verzeichnet. Die Inzidenz von als AESI definierten Ereignissen in der Kernstudie 302 ist gering, es gibt keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen.

Das Sicherheitsprofil ist im Allgemeinen konsistent mit den Ergebnissen der Phase II-Studien für Avatrombopag im Anwendungsgebiet ITP. Insgesamt stellt Avatrombopag eine gut verträgliche Therapie für Patienten mit einer ITP dar.

**Daten der supportiven Studie 305**

Die Studie 305 ermöglicht zwar einen direkten Vergleich mit der zVT Eltrombopag, wurde aufgrund von Rekrutierungsproblemen allerdings abgebrochen. Insgesamt wurden zwölf Studienteilnehmer mit Avatrombopag und elf Studienteilnehmer mit Eltrombopag behandelt. Trotz der limitierten Daten dieser Studie kann dennoch aufgrund numerischer Vorteile für Avatrombopag von einer mindestens vergleichbaren Wirksamkeit mit Eltrombopag ausgegangen werden.

Die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen ist mit 5,4 Wochen in der Avatrombopag-Gruppe und 4,3 Wochen in der Eltrombopag-Gruppe vergleichbar. Darüber hinaus gab es aber mit fünf Studienteilnehmern (45,5 %) in der Eltrombopag-Gruppe mehr Abbrüche aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts im Vergleich zu nur einem Studienteilnehmer (8,3 %) in der Avatrombopag-Gruppe.

Für das Thrombozytenansprechen an Tag 8 ergeben sich ebenfalls numerische Vorteile für Avatrombopag (45,5 %) im Vergleich zu Eltrombopag (36,4 %). Damit übereinstimmend beträgt die mittlere Veränderung der Thrombozytenwerte in Woche 2 im Vergleich zum Ausgangswert in der Avatrombopag-Gruppe  $184,8 \times 10^9/L$ , in der Eltrombopag-Gruppe lag diese im Vergleich dazu bei  $91,6 \times 10^9/L$ . Diese Ergebnisse unterstreichen erneut den frühen Behandlungserfolg, der mit Avatrombopag erzielt werden kann. Im Verlauf der Studie lag die Mehrheit der beobachteten Thrombozytenwerte für beide Behandlungsgruppen im anvisierten Zielbereich zwischen  $\geq 50 \times 10^9/L$  und  $\leq 150 \times 10^9/L$  Thrombozyten.

Blutungsereignisse wurden für insgesamt sechs Studienteilnehmern (50,0 %) in der Avatrombopag-Gruppe beobachtet, wohingegen der Anteil in der Eltrombopag-Gruppe mit neun Studienteilnehmern (81,8 %) deutlich höher ausfiel. Bei der Betrachtung dieser Anteile ist außerdem die ungefähr eineinhalbfache längere Behandlungsdauer unter Avatrombopag zu beachten.

Das Sicherheitsprofil ist, auch unter Beachtung der unterschiedlichen Behandlungsdauer, für beide Studienarme vergleichbar.

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

**Weitere Evidenz zum Vergleich von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim**

Neben der aktiv-kontrollierten Studie 305 wurden weiterführende Daten zum Vergleich der Wirksamkeit von Avatrombopag mit Eltrombopag und Romiplostim durch die *European Medicines Agency* (EMA) bewertet und begründen als supportive Evidenz die Zulassung von Avatrombopag in dem Anwendungsgebiet ITP. Dabei zeigt eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse, dass die Wirksamkeit von Avatrombopag und Eltrombopag vergleichbar ist. Darüber hinaus ergibt sich ein ähnliches Therapieansprechen der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim auf Basis der pivotalen Studiendaten. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit einem kürzlich veröffentlichten systematischen Review von Yang et al. aus dem Jahr 2019 zur Wirksamkeit der TRA bei der Behandlung erwachsener Patienten mit einer ITP.

*Geben Sie in Tabelle 1-9 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

Tabelle 1-9: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht <sup>b</sup>
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	Ja
B	Primäre chronische ITP	Ja

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Angabe „ja“ oder „nein“.  
CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); ITP: Immnthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

*Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)*

**1.5.2 Gesamtschau der Ergebnisse****1.5.2.1 Anwendungsgebiet A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD**

Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Eingriff benötigen, deutlich verringert. Dabei demonstrieren die Ergebnisse sowohl auf Einzelstudien- als auch auf Ebene der Meta-Analyse des entsprechenden primären Wirksamkeitsendpunktes und des modifizierten primären Endpunktes über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag. Durch den Einsatz von Avatrombopag im Rahmen des präoperativen Managements der Patienten können somit Thrombozytentransfusionen vermieden und die damit assoziierten, teilweise schwerwiegenden Komplikationen verhindert sowie eine bessere Planbarkeit der Eingriffe sichergestellt werden.

Die Relevanz von Avatrombopag bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen wird durch die Studienergebnisse für schwerwiegende Transfusionsreaktionen unterstützt. Es gibt einen statistisch signifikanten Vorteil für Avatrombopag auf Ebene der SUE mit dem SOC „Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen“ in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert. Dies veranschaulicht die hohe Belastung des Patienten durch Transfusionen und unterstreicht die Patientenrelevanz des primären Endpunktes der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.

Die Ergebnisse zur Reduktion der Gabe von Thrombozytenkonzentrat unter Avatrombopag werden durch die Studiendaten zur Erhöhung der Thrombozytenwerte komplementiert. Auch hier ergibt sich über beide Kohorten hinweg ein statistisch hoch signifikanter und klinisch bedeutsamer Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag.

Vor einem geplanten invasiven Eingriff wird Avatrombopag über fünf Tage einmal täglich angewendet; die Behandlung wird zehn bis 13 Tage vor dem Eingriff begonnen. Dadurch erreicht ein Großteil der Patienten auch bei sehr niedrigen Ausgangswerten einen Thrombozytenwert  $> 50 \times 10^9/L$  am Tag des Eingriffs, welcher nur langsam wieder absinkt. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen breiter als bei der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat, welche unmittelbar vor dem Eingriff erfolgen muss. Avatrombopag ermöglicht somit eine flexiblere und zugleich zuverlässigere Planung invasiver Eingriffe. Zudem stellt die anhaltende Wirkung von Avatrombopag über den Zeitpunkt der Operation hinaus einen Vorteil gegenüber der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat dar, da Avatrombopag somit auch das Risiko für postoperative Blutungen reduzieren kann. Eine Behandlung mit Avatrombopag unterstützt so die Durchführung notwendiger Prozeduren bei multimorbiden Patienten mit einer CLD und schwerer Thrombozytopenie, die bisher nur unter erschwerten Bedingungen durchgeführt oder aus Risikoabwägungen heraus sogar vermieden wurden.

Avatrombopag zeichnet sich zudem durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus; das Sicherheitsprofil ist mit Placebo vergleichbar. Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den aus den Morbiditätsendpunkten abgeleiteten Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zVT nicht ein.

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Nicht zuletzt stellt die orale Anwendung von Avatrombopag als Tablette einen Vorteil gegenüber der aufwendigen Prozedur einer Thrombozytentransfusion dar und erleichtert somit das präoperative Management der Patienten.

**Fazit**

Insgesamt weist Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, eine bisher nicht erreichte deutliche Verbesserung des therapielevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien auf. Dieser Nutzen basiert insbesondere auf den Ergebnissen der Morbiditätsendpunkte und der damit verbundenen spürbaren Linderung der Erkrankung, der Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer relevanten Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen in Verbindung mit Transfusions-bedingten Reaktionen.

Die zugrundeliegende Evidenz basiert auf der meta-analytischen Zusammenfassung der qualitativ hochwertigen pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2. Studiendesign und Patientencharakteristika dieser Studien erlauben dabei eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Die Aussagen zur Wirksamkeit werden durch die Ergebnisse zur Sicherheit von Avatrombopag nicht limitiert, das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Avatrombopag ist insgesamt vergleichbar mit Placebo. Darüber hinaus ergeben die Subgruppenanalysen keine Hinweise auf eine relevante Effektmodifikation, die Ableitung des Zusatznutzens erfolgt daher für die Gesamtpopulation.

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich daher für Avatrombopag bei der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

**1.5.2.2 Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP**

Die Daten der pivotalen Placebo-kontrollierten Studie 302 demonstrieren die Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag. Darüber hinaus zeigen die supportiven Daten der aktiv-kontrollierten Studie 305, einer unabhängigen Netzwerk-Metaanalyse sowie eines Vergleichs der pivotalen Daten von Avatrombopag mit denen der Wirkstoffe Eltrombopag und Romiplostim, dass die Wirksamkeit dieser drei zugelassenen TRA vergleichbar ist.

Avatrombopag zeichnet sich jedoch zusätzlich durch einen schnellen Wirkeintritt aus: etwa zwei Drittel der Patienten erreichen bereits nach acht Tagen Thrombozytenwerte  $\geq 50 \times 10^9/L$  und damit einen klinisch bedeutsamen Behandlungserfolg. Unter Eltrombopag und Romiplostim ist der Anteil der Patienten mit einem derart frühen Ansprechen deutlich geringer.

Darüber hinaus ist das Sicherheitsprofil von Avatrombopag günstig; eine signifikante Lebertoxizität wie bei Eltrombopag trat in den Studien nicht auf.

---

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Zudem kann Avatrombopag oral als Tablette eingenommen werden, was gegenüber der aufwendigen subkutanen Applikation von Romiplostim vorteilhaft ist. Des Weiteren bestehen bei der Anwendung von Avatrombopag keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten. Damit ist keine für den Patienten belastende Injektion notwendig, und die beeinträchtigenden diätetischen Restriktionen oder Abstände zu den Mahlzeiten wie bei Eltrombopag entfallen. Hierdurch wird die Therapie für die Patienten sehr erleichtert und kann besser in den Alltag integriert werden. Weiterhin kann sich das Fehlen von diätetischen Restriktionen bei Patienten, die sich nicht an diese Einschränkungen halten können oder wollen, positiv auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken.

Die oben genannten Vorteile von Avatrombopag können sich zudem positiv in einer erhöhten Therapietreue widerspiegeln, welche insbesondere bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wie die ITP, eine sehr große Rolle spielt. So weisen bis zu 60 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen eine schlechte Therapietreue auf, was vor allem die Patienten im Alter von über 75 Jahren betrifft. Eine fehlende Therapietreue wirkt sich generell nicht nur negativ auf die Wirksamkeit einer Therapie aus, sondern kann auch die Krankheitsprognose verschlechtern und führt letztendlich zu erhöhten Kosten bei der Behandlung der Patienten.

**Fazit**

Aufgrund der hohen Wirksamkeit, des günstigen Sicherheitsprofils ohne Hinweis auf eine signifikante Lebertoxizität, des schnellen Wirkeintritts und aufgrund der vorteilhaften oralen Applikation mit einem möglichen positiven Effekt auf die damit verbundene Wirksamkeit stellt Avatrombopag eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption dar. Zusammenfassend ermöglicht diese Behandlungsoption eine bisher nicht erreichte Verbesserung des therapie-relevanten Nutzens gemäß den in § 5 Abs. 7 AM-NutzenV aufgeführten Kriterien.

Die Ergebnisse der Sicherheitsendpunkte schränken in ihrer Gesamtheit den für die Morbiditätsendpunkte beschriebenen medizinischen Nutzen und Zusatznutzen von Avatrombopag nicht ein.

In der Gesamtschau der verfügbaren Evidenz ergibt sich für Avatrombopag bei der Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, ein **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

## 1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)*

### Anwendungsgebiet A: Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD

Der Begriff CLD umfasst verschiedene Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie. Die Ursachen können toxische Substanzen, insbesondere Alkohol, metabolische Störungen, Virusinfektionen oder Autoimmunreaktionen sein. Diese Erkrankungen gehen mit einer fortschreitenden Zerstörung des Lebergewebes und einem daraus resultierenden Funktionsverlust einher, das gemeinsame Endstadium ist die Leberzirrhose.

Bei Patienten mit einer CLD ist die Thrombozytopenie eine häufig auftretende hämatologische Anomalie, deren Inzidenz und Schwere mit dem Fortschreiten der CLD zunimmt. Diese Thrombozytopenie kann durch eine verminderte Neubildung von Thrombozyten, eine Sequestrierung der Thrombozyten in der Milz oder einen erhöhten Abbau der Thrombozyten bedingt sein.

Im Verlauf einer CLD sind invasive Prozeduren ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements dieser Patienten. Außerdem können invasive Prozeduren erforderlich sein, die nicht direkt mit der Lebererkrankung zusammenhängen. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei einer schweren Thrombozytopenie sind invasive Eingriffe bei CLD-Patienten mit einem erhöhten Risiko für blutungsassoziierte Komplikationen verbunden. Zur Beurteilung dieses Risikos werden der Thrombozytenwert, aber auch der Allgemeinzustand des Patienten, das individuelle Risiko unter Beachtung weiterer hämatologischer Anomalien und Komorbiditäten sowie das mit dem spezifischen Eingriff verbundene Blutungsrisiko herangezogen.

Die Zielpopulation von Avatrombopag ergibt sich aus der Zulassung. Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit verschiedenen Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie. Für die Behandlung mit Avatrombopag kommen dabei alle Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie infrage, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

**Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP**

Die ITP ist eine Autoimmunerkrankung, bei der es zur Schädigung von Thrombozyten und Beeinträchtigung der Thrombozytenbildung kommt. Dabei ist das Gleichgewicht von Neubildung und Abbau aufgrund einer komplexen Fehlregulation des Immunsystems gestört.

Aufgrund der stark erniedrigten Thrombozytenzahlen ist das Hauptsymptom ein erhöhtes Blutungsrisiko, obwohl nicht alle Patienten Blutungen haben. Die Abschätzung dieses Risikos wird routinemäßig über die Thrombozytenzahl gestützt. Dazu kommen weitere belastende Komplikationen, die oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind. Dabei stellt die ITP vermutlich *per se* ein Infektionsrisiko dar. Außerdem wird ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse schon vor der Diagnose und Gabe von ITP-spezifischen Therapien beobachtet.

Daneben sind aufgrund der gravierenden Krankheitslast auch Symptome mit ausgeprägter psychischer Komponente evident wie Fatigue und eine starke Einschränkung der Lebensqualität, die ähnlich ausgeprägt ist wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen.

Die primäre ITP wird als erworbene Erkrankung des Immunsystems verstanden, die nicht durch eine andere Krankheit ausgelöst wird. Von einer chronischen ITP spricht man ab einer Krankheitsdauer von zwölf Monaten. Diese Definition wird aber durch die oft späte Diagnosestellung erschwert, sodass auch ein Patient mit scheinbar akuter oder persistierender ITP eine Krankheitsdauer von mehr als zwölf Monaten aufweisen kann.

Die Zielpopulation von Avatrombopag ergibt sich aus der Zulassung. Das Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit ein oder mehreren Vortherapien, die auf diese nicht oder nicht mehr ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die in Frage kommenden Vortherapien sind nicht auf die beispielhaft genannten Therapien beschränkt. Der Einsatz von Avatrombopag ist sowohl in der Zweitlinie alternativ zu anderen TRA als auch nach vorheriger Behandlung mit einem anderen TRA möglich.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)*

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

Die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat ist die primäre Säule des prophylaktischen und perioperativen Blutungsmanagements zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung. Diese Behandlung stellt zwar den bisherigen Versorgungsstandard dar, unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit.

Bei dem Einsatz von Thrombozytenkonzentrat besteht das Risiko von Transfusionsassoziierten Komplikationen. Zudem ist ein Refraktärzustand des Patienten gegenüber der

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen.

Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So besteht ein Engpass für eine flächendeckende und zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Infektionskrankheiten oder Umstände auch in Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen. Ein sorgfältiger und effizienter Umgang mit den vorhandenen Blutspenden ist somit grundsätzlich notwendig, um möglichen Engpässen vorzubeugen, und wird bereits durch entsprechende Initiativen umgesetzt. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten als versorgungsrelevant zu betrachten.

Angesichts dieser Limitationen besteht insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf für eine schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapie für die Zielpopulation.

Durch den Einsatz von Avatrombopag im Rahmen des präoperativen Managements der Patienten können Thrombozytentransfusionen vermieden und die damit assoziierten, teilweise schwerwiegenden Komplikationen verhindert sowie eine bessere Planbarkeit der Eingriffe sichergestellt werden. Zudem stellt die anhaltende Wirkung von Avatrombopag über den Zeitpunkt der Operation hinaus einen Vorteil gegenüber der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat dar, da Avatrombopag somit auch das Risiko für postoperative Blutungen reduzieren kann. Avatrombopag zeichnet sich zudem durch ein günstiges Sicherheitsprofil aus, das mit Placebo vergleichbar ist. Nicht zuletzt stellt die orale Anwendung von Avatrombopag als Tablette einen Vorteil gegenüber der Thrombozytentransfusion dar und erleichtert somit das präoperative Management der Patienten.

**Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP**

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, ihr langfristiger Einsatz ist durch teils schwerwiegende Nebenwirkungen limitiert. Die Splenektomie hat zwar das Potenzial für eine Langzeitremission, ist jedoch ein irreversibler Eingriff mit weitgehenden Komplikationen.

Mit den TRA Eltrombopag und Romiplostim gab es erstmals spezifische Therapien ohne immunsuppressive Wirkung, die sich aufgrund ihrer besseren Verträglichkeit auch zur langfristigen Behandlung eignen. Trotz eines initialen hohen Therapieerfolges sprechen allerdings bis zu 60 % der Patienten nicht dauerhaft an. Weitere Therapeutika sind daher wünschenswert, um therapierefraktären Patienten in der Zweitlinie eine langfristig wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.

Darüber hinaus besteht auch für solche Patienten ein therapeutischer Bedarf, für die eine Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim nur eingeschränkt geeignet ist (Lebertoxizität)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

oder die sich nicht an die Einschränkungen im Alltag halten können oder wollen (diätetische Restriktion, Notwendigkeit von Injektionen). Diese Einschränkungen beeinträchtigen den Alltag der Patienten und können letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.

Avatrombopag stellt eine neue Alternative aus der Substanzklasse der TRA dar. Die Wirksamkeit ist mit den anderen TRA vergleichbar, zusätzlich zeigt sich jedoch auch ein schneller Wirkeintritt. Das Sicherheitsprofil ist günstig und ohne Hinweis auf eine signifikante Lebertoxizität. Als oral eingenommene Tablette ohne beeinträchtigende diätetische Restriktionen zeichnet sich Avatrombopag durch eine vorteilhafte Applikation mit einem möglichen positiven Effekt auf die damit verbundene Wirksamkeit aus. Daher stellt Avatrombopag eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption dar.

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-10 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)*

Tabelle 1-10: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	1.787 bis 24.128
B	Primäre chronische ITP	4.262 bis 10.826

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

*Beschreiben Sie in Tabelle 1-11 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)*

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Beträchtlich	1.787 bis 24.128
B	Primäre chronische ITP	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Nicht quantifizierbar	4.262 bis 10.826

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
 CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

### 1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung	
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	1.189,38 € bzw. 1.768,53 € <sup>b</sup>
B	Primäre chronische ITP	6.046,10 € bis 84.715,04 € <sup>c</sup>

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.  
b: Kurzzeitbehandlung. Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von  $\geq 40$  bis  $< 50 \times 10^9/L$  erhalten einmal täglich 40 mg Avatrombopag für fünf Tage, Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von  $< 40 \times 10^9/L$  erhalten einmal täglich 60 mg für fünf Tage.  
c: Dauertherapie. Die Spanne ergibt sich aus der minimalen Dosierung von 20 mg Avatrombopag einmal wöchentlich bis zur maximalen Dosierung von 40 mg Avatrombopag einmal täglich.  
CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); ITP: Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

Geben Sie in Tabelle 1-13 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

## Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-13: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung <sup>a</sup>	Kurzbezeichnung			
A	Schwere Thrombozytopenie bei einer CLD	Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich <sup>b</sup>
B	Primäre chronische ITP	Eltrombopag	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	8.274,29 € bis 49.117,45 €
B	Primäre chronische ITP	Romiplostim	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	23.209,12 € bis 145.530,80 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Wie in Abschnitt 1.4 dargelegt, umfasst die zVT „Beobachtendes Abwarten“ sowohl die Akutversorgung der Patienten mit Thrombozytenkonzentraten als auch die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten vor einer geplanten invasiven Prozedur. Die Kosten von Thrombozytenkonzentraten können demnach als Bestandteil der zVT „Beobachtendes Abwarten“ auftreten. Die Anzahl von Thrombozytenkonzentraten pro invasivem Eingriff eines Patienten richtet sich nach der präoperativen Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten. Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und deren Kosten fallen im Rahmen der zVT „Beobachtendes Abwarten“ folglich patientenindividuell unterschiedlich an.

Avatrombopag wurde zur Behandlung einer Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, als alternative Therapieoption zur Thrombozytentransfusion entwickelt. Sowohl der primäre Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ als auch der modifizierte primäre Endpunkt „Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusion nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten“ der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigen für beide Kohorten einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Avatrombopag. Auch für die meta-analytische Zusammenfassung dieser Endpunkte gibt es über beide Kohorten hinweg einen statistisch hoch signifikanten und klinisch bedeutsamen Behandlungsunterschied zugunsten von Avatrombopag (siehe Abschnitt 1.5). Demnach können gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ durch die Einnahme von Avatrombopag die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und deren Kosten eingespart werden.

c: Die untere Spanne von Eltrombopag beträgt 12,5 mg einmal täglich. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen (Wirkstärke 25 mg, 50 mg und 75 mg) kann diese Dosierung nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation von Eltrombopag kann alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Diese Dosis ist jedoch keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.

CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); ITP: Immnthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*); zVT: zweckmäßige Vergleichstherapie

## 1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

*Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)*

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

Bei der Anwendung von Doptelet<sup>®</sup> sind die Vorgaben der Fachinformation zu berücksichtigen.

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

#### ***Dosierung***

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

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

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

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

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

#### ***Cytochrom P450***

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

---

**Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**

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

**Weitere Informationen**

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

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

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

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

**Anwendungsgebiet B: Primäre chronische ITP**

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

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

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

**Dosierung**

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

**Beendigung der Behandlung**

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

***Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung***

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

***Risiko thromboembolische Ereignisse***

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

***Zunahme von Retikulin im Knochenmark***

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

***Cytochrom P450***

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

***Weitere Informationen***

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

Patienten mit hereditärer Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Doptelet<sup>®</sup> nicht anwenden.

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

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