

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avatrombopag (Doptelet®)

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3 A

*Schwere Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten
mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein
invasiver Eingriff geplant ist*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 22.03.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	12
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	12
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	14
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	14
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	22
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	26
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	33
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	49
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	53
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	56
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	59
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	65
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	66
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	69
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	69
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	77
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	78
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	78
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	81
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	81
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	83
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	84

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Hämovigilanzbericht zu schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen zwischen 2010 und 2018	23
Tabelle 3-2: ICD-10-Codes der DxG145 in der HMG026 in den Ausgleichsjahren 2010 bis 2018	30
Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose in den Jahren 2010 bis 2018	32
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose in den Jahren 2019 bis 2026	33
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	34
Tabelle 3-6: Studien zur Prävalenz der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland mit Leberzirrhose und schwerer Thrombozytopenie	37
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	39
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	51
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	54
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	56
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	57
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	58
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	59
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	60
Tabelle 3-18: Zusatzentgelte für die Gabe Pool- (ZE146), Apherese-(ZE147) und patientenbezogenen (ZE108) Thrombozytenkonzentraten	62
Tabelle 3-19: Empfohlene Tagesdosis bei Avatrombopag	70
Tabelle 3-20: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen – Studienpopulation mit CLD	76
Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken	79

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und
Pharmakovigilanz-Aktivitäten 79

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des
zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 83

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Krankheitsstadien der chronischen Lebererkrankung	16
Abbildung 3-2: Pathophysiologie der Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung	18
Abbildung 3-3: Klassifikation der Thrombozytopenie anhand der Thrombozytenkonzentration	20
Abbildung 3-4: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose (HMG026)	33
Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation.....	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AFLD	Alkoholische Fettlebererkrankung (<i>Alcoholic Fatty Liver Disease</i>)
aG-DRG	Ausgegliederte G-DRG
AIH	Autoimmune Hepatitis
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AP	Alkalische Phosphatase
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
Art.	Artikel
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
AST	Aspartat-Aminotransferase
ATR	Allergische / anaphylaktische Transfusionsreaktion
AVP	Apothekenverkaufspreis
BÄK	Bundesärztekammer
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
BMI	<i>Body Mass Index</i>
CLD	Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
CYP	Cytochrom P450
DEGS	Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland
DGHO	Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie
DxG	Diagnosegruppe
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
ESLD	<i>End Stage Liver Disease</i>
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
γ -GT	γ -Glutamyltransferase

Abkürzung	Bedeutung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
G-DRG	<i>German-Diagnosis Related Groups</i>
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCC	Hepatozelluläres Karzinom (<i>Hepatocellular Carcinoma</i>)
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
HLA	<i>Human Leukocyte Antigen</i>
HMG	Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
IAC	IgG4-assoziierte Cholangitis
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IfSG	Infektionsschutzgesetz
INEK	Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
INR	<i>International Normalized Ratio</i>
ITP	Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IU	<i>International Unit</i>
k. A.	Keine Angabe
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
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>
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung (<i>Nonalcoholic Fatty Liver Disease</i>)
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (<i>Post-Authorisation Safety Study</i>)
PBC	Primär biliäre Cholangitis

Abkürzung	Bedeutung
PBM	<i>Patient Blood Management</i>
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
P-gp	P-Glykoprotein
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PV	Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
RKI	Robert Koch-Institut
RMM	Risikominimierende Maßnahmen (<i>Risk Minimisation Measures</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
TBBI	Transfusions-bedingte bakterielle Infektion
TBVI	Transfusions-bedingte virale Infektion
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TK	Thrombozytenkonzentrat
TPO	Thrombopoetin
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist
TRALI	Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Avatrombopag (Doptelet[®]) ist zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease, CLD*), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1].

Die vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) in diesem Anwendungsgebiet lautet:

- Beobachtendes Abwarten [2].

Dabei wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Studienarmen erlaubt sind, und die Gründe für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten dokumentiert werden [2].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Festlegung und Begründung für die Wahl der zVT

Am 30.01.2020 hat die Swedish Orphan Biovitrum GmbH beim G-BA eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beantragt. Das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-021 hat am 08.04.2020 stattgefunden. Der Beratung durch den G-BA lag dabei der finale Wortlaut der Zulassung vor [1, 2].

In diesem Beratungsgespräch wurde für Avatrombopag für die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, folgende zVT festgelegt:

- Beobachtendes Abwarten [2].

Weiterhin wurde im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass davon ausgegangen wird, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“. Dabei sind die Gründe für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu dokumentieren [2].

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

In Hinblick auf den Hinweis des G-BA zur Durchführung von Thrombozytentransfusionen in beiden Studienarmen soll an dieser Stelle erwähnt werden, dass neben der Akutversorgung der Patienten auch die 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 [3-5]. Dabei haben diese Patienten im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko, wenn sie sich einer invasiven Prozedur unterziehen [6]. 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 [7-13]. Dazu erfolgt eine präoperative Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung der Schwere des Eingriffs, der Thrombozytenwerte und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten [7, 11].

Umsetzung der zVT in den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Wie im Studienprotokoll aufgezeigt, fanden in beiden Studienarmen der pivotalen Placebo-kontrollierten Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 Visiten statt, die der engmaschigen Überwachung der Patienten vor und nach dem invasiven Eingriff dienten. Dabei wurde der Gesundheitszustand des Patienten vom Prüfarzt beurteilt und präoperativ auch eine Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des Thrombozytenwertes, aber auch unter Einbeziehung der Schwere des Eingriffs und des klinischen Allgemeinzustandes des Patienten vorgenommen. Damit entspricht das Placebodesign der Studien ADAPT-1 bzw. ADAPT-2 der zVT „Beobachtendes Abwarten“. Neben verschiedenen Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren in beiden Studienarmen sowohl prophylaktische als auch akut verabreichte Thrombozytentransfusionen im Bedarfsfall erlaubt. Patienten, die Blutungen während eines operativen Eingriffes erleiden, unbehandelt, d. h. ohne jegliche Rettungsmaßnahmen zu lassen, ist ethisch nicht vertretbar. Dabei gehören zu den Rettungsmaßnahmen neben Thrombozytentransfusionen weitere folgende Arzneimittel und Methoden: gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocapronsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusionen, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat sowie chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie. Daher erfüllen die Studien insgesamt auch die weitergehende Ausführung des G-BA, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“ sollen [2].

Zusammenfassend stellen die pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aus den hier angeführten Gründen eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zur zVT beruhen auf der Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet®) [1] sowie auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-021 vom 08.04.2020 [2]. Weitere Angaben wurden deutschsprachigen und internationalen Leitlinien sowie der einschlägigen Literatur entnommen [3-13].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-021. [VERTRAULICH].
3. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. (2008): Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*; 48(6):1000-7.
4. Giannini EG, Greco A, Marenco S, Andorno E, Valente U, Savarino V (2010): Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):899-902.
5. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. (2017): Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*; 38:79-82.
6. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*; 37(6):778–93.
7. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
8. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.

9. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, Lorens J, Peck-Radosavljevic M, et al. (2019): A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*; 24(1):679-719.
10. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH (2019): AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*; 157(1):34-43.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): NICE guideline: Blood transfusion. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.
12. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. (2015): Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Annals of Internal Medicine*; 162(3):205-13.
13. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, AFSSAPS Expert Group (2005): Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Canadian Journal of Anesthesia*; 52(1):30-7.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Avatrombopag wurde zur Behandlung von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease, CLD*) entwickelt, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1].

Bei der CLD handelt es sich um einen Sammelbegriff zur Beschreibung einer Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Ursache, die mit einer fortschreitenden Zerstörung des Lebergewebes sowie einem daraus resultierenden Funktionsverlust der Leber einhergehen.

Bei Patienten mit einer CLD ist die Thrombozytopenie eine häufig auftretende hämatologische Anomalie, deren Inzidenz und Schwere mit dem Fortschreiten der CLD zunimmt [2, 3]. Aufgrund des erhöhten Blutungsrisikos bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie sind invasive Eingriffe bei Patienten mit einer CLD mit einem erhöhten Risiko für blutungsassoziierte Komplikationen verbunden [4].

Chronische Lebererkrankungen

Ätiologie der CLD

Der Begriff CLD umfasst verschiedene Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie. Die Ursachen können toxische Substanzen, insbesondere Alkohol, sowie metabolische Störungen, Virusinfektionen oder Autoimmunreaktionen sein [5]. Das gemeinsame Endstadium der CLD ist die Leberzirrhose. Im Folgenden sind die häufigsten Erkrankungsformen bzw. Ätiologien der CLD aufgelistet:

- **Alkoholische Lebererkrankungen:** Übermäßiger und langjähriger Alkoholkonsum sind die Ursachen für die Entwicklung der alkoholischen Fettlebererkrankungen (*Alcoholic Fatty Liver Disease, AFLD*). Die alkoholische Fettleber zeichnet sich durch eine verstärkte makrovesikuläre Einlagerung von Fett im Lebergewebe aus. Bei etwa 10 bis 35 % der Patienten mit AFLD kommt es im Verlauf zu einer alkoholischen Steatohepatitis (ASH). Dabei handelt es sich um eine chronische Entzündung der Leber, die histologisch durch hepatozelluläre Schädigung und lobuläre Entzündung gekennzeichnet ist [6].

- **Nichtalkoholische Lebererkrankungen:** Die Hauptursachen für die Entstehung der nichtalkoholischen Fettlebererkrankungen (*Nonalcoholic Fatty Liver Disease*, NAFLD) sind metabolische Störungen, insbesondere das metabolische Syndrom und seine Merkmale, wie Adipositas, Diabetes mellitus Typ 2 und Dyslipidämien. Etwa 20 % der Patienten mit NAFLD entwickeln im Verlauf eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) [7]. Die histologischen Befunde bei einer NASH ähneln hinsichtlich Leberverfettung und Entzündung denen bei alkoholischen Lebererkrankungen.
- **Virushepatitiden:** Die chronische Virushepatitis ist eine fortschreitende Erkrankung, die durch eine andauernde Entzündung des Lebergewebes infolge der persistierenden Infektion gekennzeichnet ist. Die häufigsten Ursachen für eine chronische Virushepatitis sind Infektionen mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder Hepatitis-B-Virus (HBV). Die HCV-Infektion nimmt in etwa 80 % der Fälle einen chronischen Verlauf [8, 9]. Eine HBV-Infektion hingegen führt bei Erwachsenen in nur etwa 10 % und bei Kindern in etwa 90 % der Fälle zu einer chronischen Erkrankung [10].
- **Autoimmune Hepatitiden:** Zu den autoimmunen Lebererkrankungen zählt man die autoimmune Hepatitis (AIH), die primär biliäre Cholangitis (PBC, vormals primär biliäre Zirrhose), die primär sklerosierende Cholangitis (PSC) sowie die IgG4-assoziierte Cholangitis (IAC). Die genaue Ursache dieser Erkrankungen ist unklar, jedoch gibt es Hinweise auf eine Beteiligung des Immunsystems, und häufig können Autoantikörper nachgewiesen werden [11].

Diagnose der CLD

Die Diagnose einer CLD umfasst die Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchungen sowie bildgebende und gegebenenfalls invasive Verfahren [5]. Zur Diagnosestellung wird in der Regel ein vollständiges Blutbild erhoben. Dabei sind insbesondere die Leberenzyme Alanin-Aminotransferase (ALT), Aspartat-Aminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (AP) und γ -Glutamyltransferase (γ -GT) sowie Serumbilirubin und Serumalbumin von Bedeutung, um die Leberfunktion zu erfassen. Zusätzlich sollte serologisch das Vorliegen einer Virushepatitis untersucht werden. Darüber hinaus werden auch bildgebende Verfahren wie die Sonografie zur Untersuchung der Textur des Lebergewebes sowie zur Feststellung von Veränderungen der Hämodynamik oder die Magnetresonanz-Elastographie zur Bestimmung des Fibrosegrads der Leber eingesetzt. Eine Biopsie kann indiziert sein, um die Ursache und das Ausmaß der Leberschädigung einordnen zu können [5, 12].

Verlauf und Krankheitsstadien der CLD

CLD verlaufen im frühen Stadium zunächst asymptomatisch und dadurch häufig unbemerkt. Eine CLD im fortgeschrittenen Stadium ist jedoch nicht nur mit einer erheblichen Morbidität, sondern auch mit einer erhöhten Mortalität verbunden. Jährlich sind etwa zwei Millionen Todesfälle weltweit auf CLD zurückzuführen, wobei etwa die Hälfte der Todesfälle direkt durch die Komplikationen der dekompensierten Zirrhose und die andere Hälfte durch eine Virushepatitis oder ein hepatozelluläres Karzinom (*Hepatocellular Carcinoma*, HCC) verursacht wird [13].

Allen Formen der CLD ist eine fortschreitende Schädigung des Lebergewebes infolge einer chronischen Entzündung gemeinsam (Abbildung 3-1). Dabei kommt es zum verstärkten Zelltod der Hepatozyten und einer Fibrosierung, das heißt zu einer verstärkten Kollagensynthese und Ersetzung des Lebergewebes durch Bindegewebe. Aus einer progredienten Leberfibrose entwickelt sich letztlich eine Leberzirrhose: Sie ist gekennzeichnet durch eine Zerstörung der Gefäßstruktur der Leber sowie der Ausbildung fibrotischen Narbengewebes, was den zunehmenden Verlust der physiologischen Funktionen der Leber sowie eine portale Hypertension zur Folge hat. Das Endstadium der CLD (*End Stage Liver Disease*, ESLD) kann oftmals nur noch über eine Lebertransplantation erfolgreich therapiert werden [14-16].

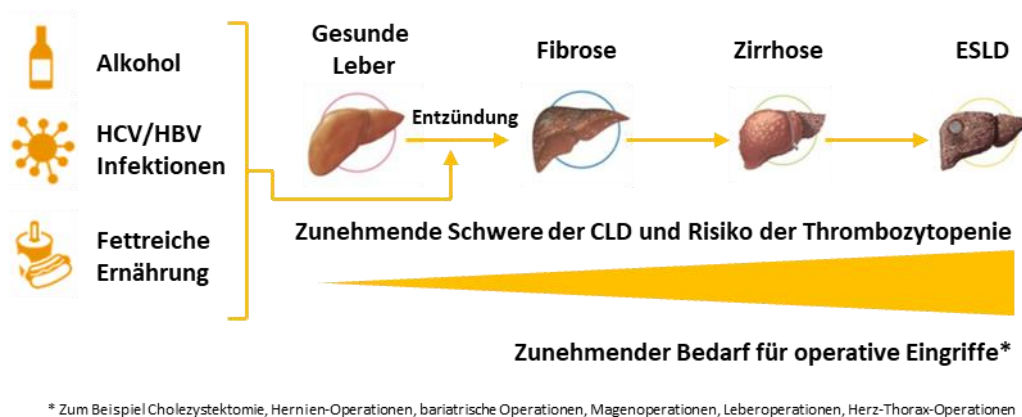


Abbildung 3-1: Krankheitsstadien der chronischen Lebererkrankung

CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); ESLD: *End Stage Liver Disease*; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [4, 5, 14-17].

Die Leber ist ein Organ mit zentralen Funktionen im Kohlenhydrat-, Aminosäure- und Fettstoffwechsel; darüber hinaus ist die Leber der Ort der Synthese von Plasmaproteinen und Gallensäuren, sie hat endokrine Funktionen durch die Neubildung und Modifikation von Hormonen und ist das wichtigste Organ beim Abbau von toxischen exo- und endogenen Substanzen sowie von geschädigten und alten Erythrozyten [15]. Solange die zirrhotische Leber noch in der Lage ist, ihre grundlegenden Funktionen zu erfüllen, spricht man von einer kompensierten Leberzirrhose. Diese ist in der Regel asymptomatisch, jedoch können sich unspezifische Allgemeinsymptome, wie Müdigkeit, reduzierte Leistungsfähigkeit und gastrointestinale Beschwerden zeigen. Im fortgeschrittenen Stadium, der dekompensierten Leberzirrhose, treten hingegen typische, mit der Zirrhose assoziierte Komplikationen auf. Klinisch relevante Komplikationen sind insbesondere Aszites (eine pathologische Ansammlung von freier Flüssigkeit in der Peritonealhöhle), bakterielle Infektionen, Einschränkungen der Nierenfunktion sowie gastrointestinale Varizenblutungen als Folge der portalen Hypertension [17].

Das Risiko, im Verlauf einer CLD eine Leberzirrhose zu entwickeln, ist von der Grunderkrankung sowie weiteren individuellen Faktoren abhängig. So hängt beispielsweise bei

einer Infektion mit HCV die Progression von der Durchführung einer adäquaten Therapie, vom Alter des Patienten, aber auch vom Alkoholkonsum des Patienten ab [5]. Bei der chronischen HBV-Infektion begünstigt eine hohe Viruslast die Leberzirrhose [18]. Bei Patienten mit ASH steigt das Risiko für eine Zirrhose mit fortgesetztem Alkoholkonsum sowie mit der Menge an täglich konsumiertem Alkohol [6]. Bei einer NASH sind unter anderem ein fortgeschrittenes Alter oder ein hoher *Body Mass Index* (BMI) prognostisch ungünstige Faktoren [19, 20].

Die Leberzirrhose gilt als Präkanzerose für ein HCC und stellt den wichtigsten Risikofaktor für die Entstehung von HCC dar [21]. In über 90 % der Fälle ist ein HCC auf eine chronische Lebererkrankung mit einer Leberzirrhose zurückzuführen [22]. Das Risiko, dass eine Leberzirrhose in ein HCC übergeht, ist dabei von der ursächlichen Erkrankung abhängig: Während beispielsweise eine Autoimmunhepatitis eher selten zu einem HCC führt, ist das Risiko bei einer chronischen Infektion mit HBV oder HCV stark erhöht [23-25].

Als ein Maß zur Beurteilung der Schwere einer Leberzirrhose und zur Beurteilung der Prognose dient der Child-Turcotte-Pugh (CTP) -Score (bzw. Child-Pugh-Score) und die daraus resultierende Einteilung in die CTP-Stadien A, B und C. Der CTP-Score berücksichtigt die folgenden drei Laborparameter: Serumbilirubin, Serumalbumin und den *International Normalized Ratio* (INR) -Wert bzw. Quick-Wert, ein Maß zur Bestimmung der Funktionalität des extrinsischen Systems der Blutgerinnung. Zusätzlich werden die beiden klinischen Befunde „Aszites (sonographisch)“ und „hepatische Enzephalopathie“ als Komplikationen der Leberzirrhose berücksichtigt. Daraus ergibt sich eine Punktzahl, anhand derer die Einteilung in die CTP-Stadien A bis C erfolgt: fünf bis sechs Punkte entsprechen dem Stadium A, sieben bis neun Punkte dem Stadium B, und Stadium C wird bei zehn bis 15 Punkten erreicht [26]. Dabei verschlechtert sich die Prognose des Patienten zunehmend von Stadium A bis C.

Als weiteres Maß zur Einstufung der Schwere einer Lebererkrankung ist der *Model for End Stage Liver Disease* (MELD) -Score etabliert. Er wurde ursprünglich für die Einschätzung der Dringlichkeit einer Lebertransplantation entwickelt. Der MELD-Score errechnet sich dabei anhand einer Formel, die die folgenden drei Laborparameter berücksichtigt: Serumbilirubin, Serumkreatinin und den INR-Wert. Der so berechnete Score liegt zwischen sechs und maximal 40 Punkten. Je höher der MELD-Score, desto geringer ist die Wahrscheinlichkeit, die nächsten drei Monate ohne eine Lebertransplantation zu überleben [27].

Thrombozytopenie bei Patienten mit einer CLD

Ätiologie der Thrombozytopenie bei einer CLD

Bei Patienten mit einer CLD ist eine Thrombozytopenie sehr häufig Teil des klinischen Erscheinungsbildes [2, 4, 28]. Die Thrombozytopenie ist durch niedrige Thrombozytenwerte unterhalb des Normbereichs, das heißt durch Werte von unter $150 \times 10^9/L$, gekennzeichnet [2, 29].

Die Zahl der Thrombozyten im Blut ist das Ergebnis eines Gleichgewichts zwischen der Neuproduktion von Zellen im Knochenmark und deren Abbau in der Milz und der Leber. Bei

Gesunden liegt der Normbereich im Blut bei 150 bis $400 \times 10^9/L$ Thrombozyten [30]. Um diese Werte aufrecht zu erhalten, müssen täglich ungefähr $7 \times 10^9/L$ neue Thrombozyten durch Zytoplasma-Abschnürung aus den Megakaryozyten des Knochenmarks gebildet werden [29]. Eine zentrale Rolle bei der Thrombopoese spielt das Zytokin Thrombopoetin (TPO), welches durch Bindung an den TPO-Rezeptor auf Megakaryozyten und deren Vorläuferzellen die Differenzierung von Megakaryozyten und die Neubildung von Thrombozyten fördert [31]. Neu gebildete Thrombozyten sind einem Alterungsprozess unterworfen, in dessen Verlauf sie durch molekulare Veränderungen auf der Zelloberfläche für den Abbau markiert werden, wodurch ihre Lebensdauer auf etwa 10,5 Tage beschränkt ist [30].

Die Thrombozytopenie bei Patienten mit CLD kann grundsätzlich durch eine verminderte Neubildung von Thrombozyten, eine Sequestrierung der Thrombozyten in der Milz oder einen erhöhten Abbau der Thrombozyten bedingt sein (Abbildung 3-2) [31].

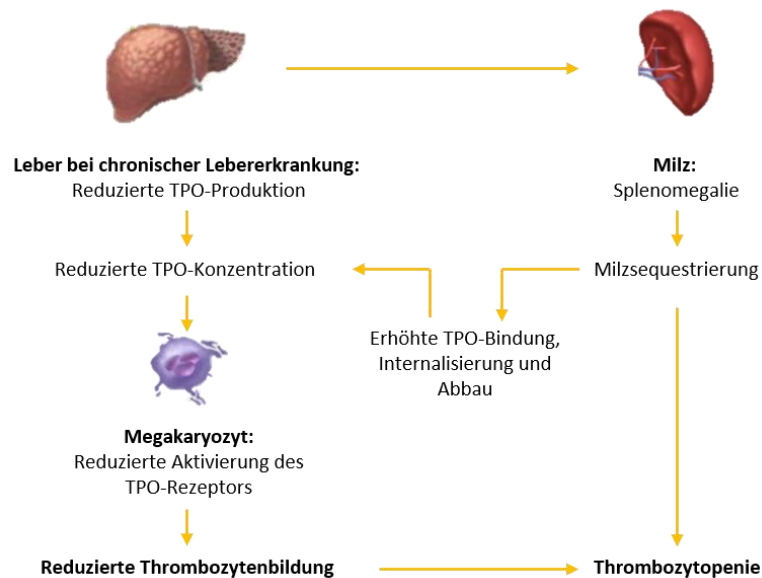


Abbildung 3-2: Pathophysiologie der Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung

TPO: Thrombopoetin

Quelle: Eigene Darstellung basierend auf [4, 31].

Eine verminderte Produktion neuer Thrombozyten ist hauptsächlich auf eine verringerte Synthese und Ausschüttung von TPO durch die geschädigte Leber zurückzuführen [4, 31]. Studien zeigen, dass eine inverse Korrelation zwischen dem Ausmaß der Funktionseinschränkung der Leber und der TPO-Konzentration im Blut besteht [32, 33]. In einigen Fällen kann eine reduzierte Neubildung von Thrombozyten auch aus einer Myelosuppression resultieren, also einer Schädigung des Knochenmarks und damit einer verminderten Hämatopoese, wie sie beispielsweise durch Viren wie HCV, Alkohol, eine Überladung des Körpers mit Eisen oder durch Medikamenteneinnahme verursacht werden kann [31, 34]. Beispiele für Medikamente, die häufig von Patienten mit Leberzirrhose eingenommen werden und zu einer Beeinträchtigung der Thrombopoese führen, sind beispielsweise Azathioprin, verschiedene Antibiotika und Interferon.

Bedingt durch eine mit einer Leberzirrhose in Zusammenhang stehende portale Hypertension kann es zu einer Splenomegalie, also einer Vergrößerung der Milz kommen [4]. In Folge dessen werden Thrombozyten vermehrt in die Milz sequestriert und stehen so im Blutkreislauf nicht mehr zu Verfügung. Dabei sind diese sequestrierten Thrombozyten weiterhin in der Lage, TPO zu binden, was zu einem Absenken der TPO-Spiegel im Blut und damit wiederum zu einem Fortschreiten der Thrombozytopenie beiträgt [31].

Ein erhöhter Abbau von Thrombozyten in Patienten mit einer CLD kann auf verschiedene Faktoren zurückzuführen sein. Dazu gehören erhöhte Scherkräfte im Blutstrom, wie sie beispielsweise auch bei einer portalen Hypertension und einer kongestiven Splenomegalie auftreten können [31]. Diese Scherkräfte lösen, auch unter verstärkendem Einfluss von TPO, eine Aggregation der Thrombozyten aus. Des Weiteren kann es zu einer immunologisch vermittelten Zerstörung von Thrombozyten kommen, insbesondere in Zusammenhang mit einer chronischen Hepatitis C oder der Einnahme bestimmter Medikamente [4]. Auch bakterielle Translokationen und Infektionen, für die Patienten mit einer Leberzirrhose besonders anfällig sind, können Thrombozytopenien auslösen. Außerdem wird bei vielen Patienten mit einer Leberzirrhose eine pathologisch erhöhte Gerinnbarkeit des Blutes (Hyperkoagulabilität) beobachtet, die wiederum mit einem exzessiven Verbrauch von Thrombozyten verbunden ist [31].

Diagnose der Thrombozytopenie

Eine Thrombozytopenie ist ein häufiges Merkmal einer fortgeschrittenen chronischen Lebererkrankung. Die Thrombozytopenie kann dabei asymptomatisch sein und wird somit in der Regel im Rahmen eines routinemäßigen Blutbilds festgestellt [35]. Zur Vorbereitung eines invasiven Eingriffs bei Patienten mit bekannter CLD findet zudem präoperativ eine Beurteilung des Allgemeinzustands sowie des individuellen Blutungsrisikos des Patienten statt. In diesem Rahmen kann ebenfalls eine Thrombozytopenie festgestellt werden. Die Thrombozytopenie kann sich aber auch durch spontane Blutungen zeigen, welche in Form von Kapillarblutungen in der Haut (Purpura oder Petechien), leichten Blutergüssen bis zu schwerwiegenden gastrointestinalen und intrakraniellen Blutungen bei den Patienten auftreten können [29, 35].

Zur Einschätzung der Schwere von Thrombozytopenie-assoziierten Blutungen existieren standardisierte Bewertungsskalen, die meist in klinischen Studien eingesetzt werden. Im klinischen Alltag hat sich die WHO-Blutungsskala bewährt [35]. Diese ursprünglich für onkologische Patienten konzipierte Skala teilt die Blutungsschwere in fünf Stufen ein. Die Stufe 0 steht dabei für die Abwesenheit von Blutungen, die Stufe 1 für das Vorhandensein von Petechien, die Stufe 2 für das Auftreten leichter Blutungen von klinischer Signifikanz, die Stufe 3 für einen großen Blutverlust, der eine Transfusion notwendig macht, und die Stufe 4 schließlich für schwerwiegende und lebensbedrohliche Blutungen [36]. Darüber hinaus kann eine Einteilung auch anhand der im Vergleich zur WHO-Skala detaillierteren BARC-Blutungsskala erfolgen, welche ursprünglich für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen entwickelt wurde [37]. Die BARC-Skala unterscheidet fünf Blutungstypen mit mehreren Subtypen, wobei der Typ 0 für die Abwesenheit von Blutungen und der Typ 5b für tödlich verlaufende Blutungen steht (siehe Modul 4 A, Abschnitt 4.2.5.2).

Verlauf und Schweregrade der Thrombozytopenie

Die Thrombozytopenie ist der häufigste hämatologische Befund bei Patienten mit CLD, wobei die Häufigkeit sowie die Schwere der Thrombozytopenie mit dem Voranschreiten der Lebererkrankung aufgrund des zunehmenden Funktionsverlustes der Leber zunehmen. Die höchste Prävalenz wird folglich bei Patienten mit Leberzirrhose beobachtet [2, 4, 31]. Zudem gilt die Ausprägung der Thrombozytopenie auch als prognostischer Faktor für eine erhöhte Mortalität bei Patienten mit CLD [28].

Hinsichtlich des Schweregrades der Thrombozytopenie bei Patienten mit CLD wird zwischen der milden ($< 150 \times 10^9/L$), moderaten ($< 75 \times 10^9/L$) und schweren ($< 50 \times 10^9/L$) Form unterschieden [2].

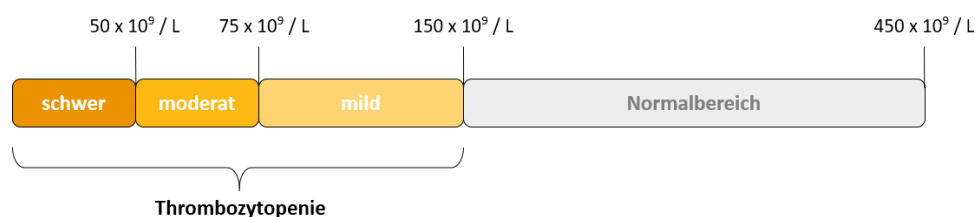


Abbildung 3-3: Klassifikation der Thrombozytopenie anhand der Thrombozytenkonzentration
Quelle: modifiziert nach [38]

Eine Thrombozytopenie ist aufgrund der Bedeutung der Thrombozyten für die physiologische Hämostase grundsätzlich mit einem erhöhten Blutungsrisiko verbunden. Milde und moderate Thrombozytopenien sind jedoch in der Regel asymptomatisch und klinisch relevante Spontanblutungen treten üblicherweise erst bei Thrombozytenwerten < 10 bis $20 \times 10^9/L$ auf [4]. Allerdings besteht bei Patienten mit CLD und einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Risiko für blutungsassoziierte Komplikationen im Rahmen von invasiven Eingriffen [4, 39, 40].

Blutungsrisiko bei Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie bei invasiven Prozeduren

Im Verlauf einer CLD sind invasive Prozeduren zur Beurteilung des Krankheitsverlaufs sowie zur Behandlung von Komplikationen der Lebererkrankung ein regelhafter Bestandteil des klinischen Managements dieser Patienten [2, 40, 41]. Zu solchen Eingriffen zählen beispielsweise Endoskopien und Koloskopien mit Biopsieentnahme, Pleurapunktionen, Leberbiopsien, das Anlegen eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) oder Lebertransplantationen. Des Weiteren können im Krankheitsverlauf invasive Prozeduren erforderlich sein, die nicht direkt mit der Lebererkrankung in Zusammenhang stehen, wie beispielsweise Zahnextraktionen, orthopädische oder kardiovaskuläre Eingriffe.

Eine Studie zum Auftreten von Komplikationen bei einer perkutanen Leberbiopsie an Patienten mit kompensierter chronischer Hepatitis C zeigt ein zunehmendes Risiko für schwerwiegende Blutungen mit sinkenden Thrombozytenzahlen: So traten bei Thrombozytenwerten

$> 150 \times 10^9/L$ nur in 0,2 % der Fälle schwerwiegende Blutungen auf, während dies bei Thrombozytenwerten $\leq 60 \times 10^9/L$ in 5,3 % der Eingriffe der Fall war [39]. Eine Studie an Patienten mit dekompensierter Zirrhose, die Kandidaten für eine Lebertransplantation waren und einer Reihe verschiedener invasiver Prozeduren unterzogen wurden, zeigt eine Inzidenz für Blutungsereignisse von 31 % bei Patienten mit Thrombozytenwerten $< 75 \times 10^9/L$, wohingegen bei Patienten mit Thrombozytenwerten zwischen 75 und $150 \times 10^9/L$ keine Blutungen auftraten [40]. Eine deutsche Studie zu Risikofaktoren für Komplikationen im Rahmen einer mini-laparoskopischen Leberbiopsie bei Patienten mit CLD ergab ein etwa 6-fach höheres Blutungsrisiko für Patienten mit Thrombozytenwerten $< 50 \times 10^9/L$ [42].

Das erhöhte Blutungsrisiko bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie kann dazu führen, dass eigentlich notwendige Prozeduren wie beispielsweise eine perkutane Leberbiopsie nicht durchgeführt werden können [2, 31, 39] oder im Falle einer Blutung einer Notfallbehandlung bzw. eines weiteren Eingriffs bedürfen [43]. In einer retrospektiven Analyse aus den USA von Leberbiopsien, die über einen Zeitraum von sechs Jahren an zehn Standorten durchgeführt wurden, wurden bis zu 2,3 % der geplanten Biopsien aufgrund von zu niedrigen Thrombozytenwerten nicht durchgeführt [39].

Zur Beurteilung des Blutungsrisikos eines Patienten vor einer invasiven Prozedur wird nicht nur der Thrombozytenwert als alleiniges Kriterium herangezogen. Das mit dem spezifischen Eingriff verbundene Blutungsrisiko muss ebenso berücksichtigt werden [44, 45]. Zudem müssen auch der Allgemeinzustand des Patienten und das individuelle Blutungsrisiko in die Gesamteinschätzung einfließen. Bei Patienten mit CLD ist zu beachten, dass neben der Thrombozytopenie auch andere hämatologische Anomalien auftreten, die ebenfalls das Blutungsrisiko direkt beeinflussen können. So können auch eine erhöhte fibrinolytische Aktivität sowie reduzierte Gerinnungsfaktoren zu einem erhöhten Blutungsrisiko bei Patienten mit CLD beitragen [46, 47]. Darüber hinaus können Komorbiditäten wie Herz-Kreislauf- und Lungenerkrankungen, Magen-Darm-Varizen, systemische Infektionen, Nierenprobleme und anhaltender Alkoholkonsum das Blutungsrisiko bei Patienten mit CLD erhöhen [48].

Therapie der schweren Thrombozytopenie bei einer CLD vor invasiven Prozeduren

Die bisher einzige zur Verfügung stehende Behandlung zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung für Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD besteht in der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat mittels Transfusion.

Thrombozytenkonzentrate enthalten angereicherte, funktionell intakte Blutplättchen von einem oder mehreren Blutspendern und erhöhen somit kurzzeitig die Thrombozytenzahl eines Patienten. Aufgrund der kurzen Halbwertszeit der Blutplättchen werden die Patienten in der Regel am Tag des Eingriffs transfundiert [49]. Diese Behandlung stellt den bisherigen Behandlungsstandard dar [35, 44], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [50-61] (siehe Abschnitt 3.2.2).

Thrombozytenkonzentrate werden entweder durch Anreicherung aus Vollblutspenden oder durch Apherese von gesunden Blutspendern gewonnen. Dabei bestehen die aus Vollblutspenden gewonnenen Pool-Thrombozytenkonzentrate aus zusammengeführten Einheiten

von vier bis sechs Spendern, wohingegen das Apherese-Thrombozytenkonzentrat Thrombozyten eines Einzelspenders enthält [44].

Die Entscheidung für eine prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentrat vor einem invasiven Eingriff trifft der Arzt individuell in Abhängigkeit vom Thrombozytenwert, dem mit dem Eingriff verbundenen Blutungsrisiko sowie dem individuellen Blutungsrisiko des Patienten unter Abwägung der Risiken, die eine Thrombozytentransfusion birgt.

Grundsätzlich ist in Hinblick auf das individuelle Blutungsrisiko bei Patienten mit CLD zu beachten, dass in der Regel neben der Thrombozytopenie auch andere hämatologische Anomalien sowie Komorbiditäten vorliegen, die ebenfalls das Blutungsrisiko direkt beeinflussen können. Das individuelle Blutungsrisiko bei Patienten mit CLD ist somit für die Entscheidung einer prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentrat von zentraler Bedeutung.

Es gibt keinen einheitlichen Schwellenwert für die Indikation einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion; in Abhängigkeit von der Art des Eingriffs werden jedoch verschiedene Schwellenwerte diskutiert [35, 44]. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl $> 50 \times 10^9/L$. Die Leitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten gibt beispielsweise an, dass bei operativen Eingriffen mit einem hohen Blutungsrisiko oder bei Durchführung einer perkutanen Leberbiopsie eine präinvasive Gabe von Thrombozytenkonzentraten bei Werten $< 50 \times 10^9/L$ durchgeführt werden sollte [44].

Wenn infolge einer invasiven Prozedur Blutungen auftreten, können Thrombozytenkonzentrate zusätzlich auch zur Akutbehandlung eingesetzt werden, um schnell Thrombozyten zu substituieren und eine akute Gefährdung des Patienten abzuwenden [44].

Zielpopulation

Avatrombopag (Doptelet®) ist zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Dieses Anwendungsgebiet umfasst Patienten mit verschiedenen Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologie, wie beispielsweise eine chronische Hepatitis B oder eine chronische Hepatitis C sowie alkoholische und nichtalkoholische Lebererkrankungen oder autoimmune Hepatitiden. Für die Behandlung mit Avatrombopag kommen dabei alle Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie infrage, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine

allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die prophylaktische Transfusion von Thrombozytenkonzentrat stellt den bisherigen Behandlungsstandard zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung für CLD-Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie dar [35, 44], unterliegt jedoch Limitationen bei Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit [50-61].

Bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat ist das Risiko von Transfusions-assoziierten Komplikationen zu bedenken [50, 53]. Am häufigsten treten akute febrile oder allergisch bedingte Transfusionsreaktionen auf, welche von leichtem Fieber und Hautrötungen bis zu schwerwiegenden, lebensbedrohlichen Reaktionen reichen können. Akute Transfusionsreaktionen können beispielsweise durch bakterielle Kontaminationen oder Leukozytenbestandteile und Plasmaproteine des Spenders im Thrombozytenkonzentrat verursacht werden [44, 54]. Zu den verzögert auftretenden Nebenwirkungen zählen Virusinfektionen mit Hepatitis-Viren oder dem Humanen Immundefizienz-Virus (HIV), welche sich trotz Testung der Thrombozytenkonzentrate nicht vollständig ausschließen lassen [44, 54].

Der jährlich herausgegebene Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts (PEI) ermöglicht eine umfassende Betrachtung aller Spontanmeldungen zu schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen und umfasst aktuell die Jahre 2000 bis 2018 [61]. Schwerwiegende allergische / anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR) traten über den gesamten Beobachtungszeitraum hinweg am häufigsten auf (Tabelle 3-1). Dabei waren ATR mit durchschnittlich 38,02 Ereignissen pro 10^6 transfundierten Einheiten wiederum häufiger bei der Gabe von Thrombozytenkonzentraten im Vergleich zu Erythrozytenkonzentraten oder Plasma zu beobachten. Insgesamt sechs (1,9 %) dieser durch Thrombozytentransfusionen ausgelösten ATR verliefen tödlich, und weitere vier Todesfälle wurden durch die kombinierte Gabe von Blutprodukten verzeichnet. Des Weiteren traten insbesondere bei Thrombozytentransfusionen Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienzen (TRALI) sowie Transfusions-bedingte bakterielle (TBBI) oder virale Infektionen (TBVI) auf. Dabei bedingt die Lagertemperatur der Thrombozytenspenden von 22 ± 2 °C das Bakterienwachstum und damit eine entsprechende Infektion des Empfängers. Alle 13 im Berichtszeitraum tödlich verlaufenen TBBI sind auf Pool- oder Apherese-Thrombozytenkonzentrate zurückzuführen.

Tabelle 3-1: Hämovigilanzbericht zu schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen zwischen 2010 und 2018

Berichtszeitraum	2000 bis 2003	2004 bis 2007	2008 bis 2011	2012 bis 2015	2016 bis 2018	2000 bis 2018
Schwerwiegende allergische / anaphylaktische Transfusionsreaktionen (ATR) pro 10^6 Einheiten						
Erythrozytenkonzentrate	1,68	5,76	8,91	17,10	25,56	10,80
Thrombozytenkonzentrate	9,41	12,76	26,19	53,40	82,82	38,02
Plasma	1,99	3,58	11,70	16,51	20,85	9,45

Berichtszeitraum	2000 bis 2003	2004 bis 2007	2008 bis 2011	2012 bis 2015	2016 bis 2018	2000 bis 2018
Schwerwiegende immunogene Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI) ^a pro 10 ⁶ Einheiten						
Erythrozytenkonzentrate	0,31	0,52	0,28	0,80	0,67	0,50
Thrombozytenkonzentrate	1,57	1,91	2,67	2,97	3,34	2,55
Plasma	3,76	10,74	3,90	1,45	0,91	4,67
Bestätigte Transfusions-bedingte bakterielle Infektion (TBBI) pro 10 ⁶ Einheiten						
Erythrozytenkonzentrate	0,44	0,76	0,39	0,49	0,29	0,49
Thrombozytenkonzentrate	14,91	11,49	5,88	4,94	6,68	8,26
Plasma	0,00	0,22	0,00	0,00	0,00	0,05
Bestätigte Transfusions-bedingte virale Infektion (TBVI) pro 10 ⁶ Einheiten (HBV, HCV, HIV) ^b						
Erythrozytenkonzentrate	0,37	0,58	0,11	0,06	0,00	0,24
Thrombozytenkonzentrate	1,57	0,00	0,53	0,49	0,00	0,49
Plasma	0,44	0,22	0,00	0,00	0,00	0,16
<p>a: Wird aus einer Spende Plasma zur Transfusion hergestellt, gilt seit dem 01.09.2009 eine spezifische Spenderselktion bzw. -testung. Allerdings wird berichtet, dass auch durch Thrombozytenkonzentrate mit einem vergleichsweise niedrigen Anteil an Plasma immunogene TRALI bedingt werden können.</p> <p>b: Im Zeitraum von 2012 bis 2018 ist es außerdem zu 0,15 (Erythrozytenkonzentrate), 2,27 (Thrombozytenkonzentrate) bzw. 0,18 (Plasma) Ereignissen einer Hepatitis-E-Infektion pro 10⁶ transfundierten Einheiten gekommen.</p> <p>ATR: Allergische / anaphylaktische Transfusionsreaktion; HBV: Hepatitis-B-Virus; HCV: Hepatitis-C-Virus; HIV: Humanes Immundefizienz-Virus; TBBI: Transfusions-bedingte bakterielle Infektion; TBVI: Transfusions-bedingte virale Infektion; TRALI: Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienz</p> <p>Quelle: Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2020) [61]</p>						

Über diese Limitationen bei der Sicherheit hinaus ist ein Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [50-52, 54]. Ein solcher Wirkverlust aufgrund einer Refraktärität kann immunologisch bedingt sein, was in der Regel auf Antikörper gegen *Human Leukocyte Antigen* (HLA) -Klasse-I-Antigene zurückzuführen ist, oder nicht-immunologische Ursachen wie eine Splenomegalie haben [44, 54]. Eine Splenomegalie kann bei Patienten mit einer Leberzirrhose durch eine portale Hypertension bedingt sein [4]. Im Falle eines Hypersplenismus, also einer verstärkten Aktivität der Milz im Rahmen einer Splenomegalie, ist die prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten meist nicht wirksam [44].

Ein weiterer Aspekt ist die Unklarheit über die Wirkdauer bei einer Thrombozytentransfusion. Thrombozytenkonzentrate können bei 22 ± 2 °C bis zu fünf Tage aufbewahrt werden. Dabei nimmt die Lebensdauer der Thrombozyten, die maximal etwa zehn Tage beträgt, bis zum Zeitpunkt der Transfusion kontinuierlich ab [44, 49]. Da Patienten mit CLD einen erhöhten Verbrauch bzw. eine erhöhte Sequestration von Thrombozyten aufweisen, ist die tatsächliche Wirkdauer ungewiss. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die

Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, klein und bietet wenig Flexibilität bei der Planung des Eingriffs.

Zudem ist, auch aufgrund der kurzen Haltbarkeit, eine adäquate Versorgung mit aus Blutspenden gewonnenem Thrombozytenkonzentrat nicht generell gegeben. So stellt beispielsweise die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO) fest, dass ein Engpass sowohl für eine flächendeckende als auch für eine zeitlich kontinuierliche Versorgung mit Pool-Präparaten besteht [55]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie, im Rahmen derer bereits über zunehmende Knappheit von Blutkonserven berichtet wurde, noch weiter verschärft [56]. Transfusionsmediziner sprechen von einer Krise [57], und Krankenhäuser erhalten derzeit 60 % weniger Blut als bestellt [58]. Die Herausforderungen der Versorgung mit Blutprodukten ist dabei nicht auf die Corona-Pandemie beschränkt, so führte beispielsweise schon in den 1980iger Jahren die zunehmende Verbreitung der HIV-Infektion zu einem erhöhten Risiko bei der Anwendung von Blutprodukten [59]. Es ist daher nicht auszuschließen, dass andere Erkrankungen oder Umstände auch in der 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. Vor diesem Hintergrund wurde bereits im Jahr 2019, d. h. vor Zuspitzung durch die Corona-Pandemie, das patientenzentrierte klinische Konzept *Patient Blood Management* (PBM) entwickelt, welches verschiedene Einzelmaßnahmen für Krankenhäuser für den Umgang mit Blutprodukten vorsieht [60]. Das Ziel des PBM ist die vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen und ein rationaler Einsatz von Blutprodukten mit dem Ziel einer höheren Behandlungssicherheit für die Patienten sowie der Vermeidung von Engpässen. Dieser Bedarf an blutsparenden Maßnahmen bzw. alternativen, Blutprodukte-sparenden Therapieoptionen spielt in einem Gesundheitssystem, bei dem demografisch begründet langfristig abnehmende Blutspenden vorhergesagt werden [57], eine zunehmend wichtige Rolle. Vor diesem Hintergrund sind Blutprodukte-sparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Angesichts der Limitationen in Bezug auf die Wirksamkeit, Sicherheit und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentrat sowie vor dem Hintergrund der grundsätzlichen Bestrebungen, den Einsatz von Blutprodukten in Deutschland im Sinne der Patientensicherheit zu vermeiden, besteht daher insgesamt ein hoher medizinischer Bedarf für eine schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapie einer schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avatrombopag

Avatrombopag ist ein TPO-Rezeptor-Agonist (TRA) und ahmt somit die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins TPO nach [62, 63]. Dadurch stimuliert Avatrombopag die Neubildung von Thrombozyten.

Im Rahmen der Zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigen, deutlich verringert [64-66]. 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. Diese Ergebnisse werden durch die Studiendaten zur Erhöhung der Thrombozytenwerte unter Avatrombopag komplementiert (siehe Modul 4 A).

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 [64, 66]. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen [1] 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 [64-66].

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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Avatrombopag (Doptelet®) ist zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Bei der CLD handelt es sich um einen Sammelbegriff zur Beschreibung einer Reihe von Erkrankungen unterschiedlicher Ursache, die mit einer fortschreitenden Zerstörung des Lebergewebes sowie einem daraus resultierenden Funktionsverlust der Leber einhergehen (siehe Abschnitt 3.2.1). Eine häufige hämatologische Begleiterscheinung der CLD ist das Auftreten einer Thrombozytopenie, wobei sowohl die Inzidenz als auch die Schwere der Thrombozytopenie mit dem Ausmaß des Funktionsverlustes der Leber zunehmen [2, 4, 28, 31-33].

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Avatrombopag stellt in Hinblick auf die Grunderkrankung der Leber eine sehr heterogene Patientenpopulation dar. Für die in Abschnitt 3.2.4 folgende Abschätzung zur Größe der Zielpopulation wird von der vereinfachten Annahme ausgegangen, dass die Zielpopulation von Avatrombopag im Wesentlichen Patienten mit einer Leberzirrhose umfasst, da in den früheren Stadien der CLD nur selten schwere Thrombozytopenien auftreten [2, 4, 31].

Zur Darstellung der Prävalenz und Inzidenz der CLD sowie der Leberzirrhose wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren deutschen Quellen sowie eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen zur Epidemiologie der CLD in Deutschland durchgeführt. Dabei zeigte sich, dass die Literaturangaben zur Epidemiologie der CLD sich nahezu ausschließlich auf die Prävalenzen der verschiedenen Erkrankungen beziehen. In Hinblick auf die Größe der Zielpopulation stellt die Prävalenz die relevante Kenngröße dar; die Inzidenz ist aufgrund des chronischen Charakters der Erkrankungen von geringerer Bedeutung. Somit wird in diesem Abschnitt primär auf die verfügbaren Angaben zur Prävalenz eingegangen.

Im Folgenden werden für die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der verschiedenen Grunderkrankungen publizierte Daten aus internationalen, epidemiologischen Studien zusammengefasst. Für die Bestimmung der Prävalenz der Leberzirrhose in Deutschland werden hingegen die öffentlichen Daten des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleiches (Morbi-RSA) herangezogen.

Angaben zu Prävalenz der CLD in der Literatur

Die publizierten Kennzahlen zur Epidemiologie der CLD unterliegen vielfältigen Limitationen, welche sich insbesondere aus der Methodik der Erhebungen und aus den jeweiligen Definitionen bzw. Diagnosekriterien der Erkrankungen ergeben. Zudem ist die Bestimmung der Prävalenz von Lebererkrankungen in der Gesamtbevölkerung grundsätzlich dadurch limitiert, dass die Leberbiopsie als Untersuchungsmethode in bevölkerungsbasierten Studien nicht angewendet werden kann. Es ist unklar, wie hoch die Dunkelziffer nicht diagnostizierter Fälle ist, da ein relevanter Anteil an CLD-Patienten einen asymptomatischen Verlauf oder unspezifische Symptome zeigt. Weiterhin ist die Übertragbarkeit epidemiologischer Kennzahlen aus internationalen Studien auf den deutschen Versorgungskontext aufgrund von regionalen und ethnischen Unterschieden eingeschränkt. Die folgenden Angaben geben einen Überblick über die Häufigkeiten der verschiedenen Ätiologien der CLD.

Alkoholische Lebererkrankungen

Alkohol stellt in Europa die Hauptursache für Lebererkrankungen dar. So wird davon ausgegangen, dass in Deutschland etwa die Hälfte der Zirrhosen sowie der CLD-assoziierten Todesfälle auf übermäßigen Alkoholkonsum zurückzuführen sind [67-69]. Dennoch liegen nur wenige konkrete Angaben zur Prävalenz der alkoholischen Lebererkrankungen insgesamt bzw. der ASH vor. Zudem ist die Übertragbarkeit von internationalen Studien auf Deutschland dadurch stark limitiert, dass eine ausgeprägte Korrelation zwischen dem Pro-Kopf-Alkoholkonsum und dem Risiko für alkoholische Lebererkrankungen besteht. Eine Studie aus den USA ermittelte eine Prävalenz der alkoholischen Lebererkrankungen von etwa 2 % [70]. Eine dänische Studie ermittelte eine Prävalenz von 0,22 % für alkoholische Lebererkrankungen bzw. 0,11 % für alkoholbedingte Leberzirrhosen [71].

Nichtalkoholische Lebererkrankungen

Internationale Untersuchungen zur Punktprävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung zeigen eine große Variabilität. Dies ist insbesondere durch Unterschiede in der Definition der NAFLD und der Diagnostik begründet [72]. Die publizierten Angaben zur Prävalenz der NAFLD in der Allgemeinbevölkerung in Europa und den USA liegen im Bereich von etwa 20 % bis 33 % [38, 68, 69, 72]. In einer populationsbasierten Studie in Nordostdeutschland wurde eine Prävalenz der sonographisch diagnostizierten NAFLD von etwa 30 % bei Erwachsenen ermittelt [68]. Die Prävalenz der NASH wird global auf etwa 1 % bis 5 % geschätzt [38, 70, 73].

Virushepatitiden

Infektionen mit Hepatitis-Viren zählen in Deutschland gemäß Infektionsschutzgesetz (IfSG) zu den meldepflichtigen Infektionskrankheiten; die Meldungen werden vom Robert Koch-Institut (RKI) gesammelt und ausgewertet. In den Veröffentlichungen des RKI finden sich dementsprechend Angaben zur Inzidenz neu diagnostizierter Fälle von HBV- und HCV-Infektionen [74]. Allerdings kann zum einen anhand der Diagnosedaten nicht unterschieden werden, ob es sich um akute oder spät diagnostizierte chronische Infektionen handelt, und die Daten liefern zum anderen keine Informationen über die Prävalenz chronischer HBV- oder HCV-Infektionen.

In der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1), einer bevölkerungsbasierten Untersuchung des RKI aus den Jahren 2008 bis 2011, wurden bei 0,3 % der Probanden HCV-spezifische Antikörper nachgewiesen, wobei bei etwa zwei Drittel der Personen eine aktive HCV-Infektion vorlag; die Prävalenz von akuten oder chronischen HBV-Infektionen lag ebenfalls bei 0,3 % [75].

Autoimmune Hepatitiden

Autoimmune Hepatitiden zählen zu den seltenen Erkrankungen und es liegen nur wenige publizierte Daten zur Epidemiologie dieser Erkrankungen vor. Die Prävalenz der AIH wurde in zwei europäischen Studien auf 10,7 bis 16,9 pro 100.000 Personen geschätzt [68]. Zur Prävalenz der PBC in Deutschland wird im Nutzendossier zu Obeticholsäure eine Auswertung von deutschen GKV-Routinedaten präsentiert, auf deren Basis eine Prävalenz von 29,5 PBC-Patienten pro 100.000 GKV-Versicherten errechnet wird [76]. Eine weitere Auswertung von

ambulanten Versorgungsdaten des Zentralinstituts für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland bestimmt eine Prävalenz der PBC zwischen 15,5 und 20,2 pro 100.000 GKV-Versicherten [77]. Publierte Angaben zur Prävalenz der PSC in Europa und Nordamerika variieren zwischen etwa 4 und 16 pro 100.000 Personen [78].

Prävalenz der Leberzirrhose in Deutschland

Für die Bestimmung der Prävalenz der Leberzirrhose in Deutschland können die öffentlichen Daten des Morbi-RSA herangezogen werden, welche vom Bundesversicherungsamt (seit dem 01.01.2020 umbenannt in Bundesamt für Soziale Sicherung) erhoben werden (<https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/>).

Der Morbi-RSA ist ein Instrument zum Finanzausgleich zwischen den gesetzlichen Krankenkassen auf Basis der Morbiditätsrisiken der Versicherten. Zu diesem Zweck wird im Morbi-RSA die Krankheitslast der Versicherten anhand der von Ärzten gestellten Diagnosen gemäß ICD-10-Klassifikation sowie Arzneimittelverordnungen erfasst. Zur Berechnung des Morbi-RSA werden die Diagnosen für 80 chronische Erkrankungen zunächst in Diagnosegruppen (DxG) erfasst und dann zu sogenannten hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) zusammengefasst. Die Leberzirrhose ist eine der 80 Krankheiten, die im Morbi-RSA ausgewertet werden.

Der Morbi-RSA stellt eine Vollerhebung aller GKV-Versicherten in Deutschland dar. Die Daten sind somit *per se* repräsentativ für die deutsche GKV-Population und eine Hochrechnung entfällt. Die Validität des Morbi-RSA als Basis für die Abschätzung der Zielpopulation wurde bereits mehrfach im Rahmen der Nutzenbewertung anerkannt.

Derzeit stehen die Jahresausgleichsbescheide des Morbi-RSA für die Ausgleichsjahre 2010 bis 2018 zur Verfügung. Die Leberzirrhose wurde in diesem gesamten Zeitraum der HMG026 zugeordnet [79]. In den Jahren 2010 bis 2018 umfasste die HMG026 ausschließlich Diagnosen der DxG145¹. Die spezifischen ICD-10-Codes, die der DxG145 zugeordnet werden, sind in Tabelle 3-2 aufgelistet.

Die Diagnosen der DxG145 beschreiben verschiedene Formen der Leberfibrose und Leberzirrhose. Dabei ist zu beachten, dass Patienten mit einer Leberzirrhose infolge einer chronischen Virushepatitis aufgrund der Hierarchisierung der Diagnosen im Morbi-RSA nicht der HMG026 zugeordnet sind.

¹ Abweichend von den Vorjahren wurde im Ausgleichsjahr 2019 der HMG026 neben der DxG145 auch die DxG150 zugeordnet, welche Diagnosen von akuten Virushepatitiden umfasst. Da diese akuten Lebererkrankungen nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes von Avatrombopag sind, können die Daten für das Ausgleichsjahr 2019 nicht für die Abschätzung der Größe der Zielpopulation herangezogen werden.

Tabelle 3-2: ICD-10-Codes der DxG145 in der HMG026 in den Ausgleichsjahren 2010 bis 2018

ICD-10-Code	ICD-Bezeichnung
K70.2	Alkoholische Fibrose und Sklerose der Leber
K70.3	Alkoholische Leberzirrhose
K70.4	Alkoholisches Leberversagen
K71.7	Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber
K74.0	Leberfibrose
K74.1	Lebersklerose
K74.2	Leberfibrose mit Lebersklerose
K74.3	Primäre biliäre Zirrhose
K74.4	Sekundäre biliäre Zirrhose
K74.5	Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet
K74.6	Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber

DxG: Diagnosegruppe; HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe; ICD: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (*International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems*)
Quelle: Bundesversicherungsamt (BVA) (2017) [79]

Für das Ausgleichsjahr 2018 ergibt der Morbi-RSA eine Zahl von 179.146 GKV-Versicherten in der HMG026 „Leberzirrhose“ [80]. Wie in Tabelle 3-2 dargestellt, umfasst die HMG026 nicht ausschließlich Patienten mit Leberzirrhose, da auch verschiedene Diagnosen für Leberfibrose enthalten sind. Somit ist die Angabe in Bezug auf Patienten mit Leberzirrhose überschätzt.

Andererseits liegt eine Unterschätzung vor, da Patienten mit einer virusbedingten Leberzirrhose nicht von der HMG026 umfasst sind. Es ist jedoch davon auszugehen, dass die Inzidenz und Prävalenz der HBV- und HCV-Infektionen in Deutschland und somit auch die Prävalenz der HBV- bzw. HCV-bedingten Leberzirrhose abnehmen. Diese Annahme beruht zum einen auf den erheblich verbesserten Behandlungsoptionen durch die Zulassung der neuen antiviralen HCV-Therapien in den letzten Jahren, welche eine Heilung der Erkrankung bewirken. Zum anderen zeigen sich bereits Erfolge der Einführung der HBV-Impfung im Kindesalter sowie für Erwachsene in Risikogruppen (Impfempfehlung seit etwa 25 bis 40 Jahren) [75]. Somit ist davon auszugehen, dass HBV- und HCV-Infizierte innerhalb der Zielpopulation von Avatrombopag nur eine kleine Teilpopulation bilden, deren Anteil perspektivisch weiter abnimmt.

Die auf Basis des Morbi-RSA ermittelte Zahl der Patienten mit Leberzirrhose ist folglich sowohl über- als auch unterschätzt. In der Gesamtbetrachtung kann jedoch davon ausgegangen werden, dass die Zahl von 179.146 GKV-Patienten mit Leberzirrhose in einer plausiblen Größenordnung liegt.

Eine weitere Limitation ist die potenzielle Dunkelziffer, da im Morbi-RSA nur Patienten mit einer diagnostizierten Fibrose bzw. Zirrhose erfasst werden. Es ist unbekannt, wie hoch die Zahl der Personen mit einer nicht diagnostizierten Leberzirrhose ist. Allerdings ist anzunehmen, dass diese Patienten für das Anwendungsgebiet von Avatrombopag irrelevant sind, da die Anwendung von Avatrombopag eine bekannte CLD voraussetzt.

Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten

In Hinblick auf die Prävalenz der CLD sowie der Leberzirrhose zeigen sich unterschiedliche altersspezifische und geschlechtsspezifische Besonderheiten.

Bei den alkoholischen Lebererkrankungen ist die Prävalenz stark vom Geschlecht abhängig; Männer sind etwa doppelt so häufig betroffen wie Frauen [71]. Dieser Unterschied ist im unterschiedlichen Pro-Kopf-Alkoholkonsum bei Männern und Frauen begründet, wohingegen das Risiko für die Entstehung alkoholbedingter Lebererkrankungen bei Frauen mit hohem Alkoholkonsum höher als bei Männern mit vergleichbarem Alkoholkonsum ist [69]. Im Gegensatz zu den alkoholischen Lebererkrankungen zeigen sich in Bezug auf nichtalkoholische Lebererkrankungen keine geschlechtsspezifischen Unterschiede [69]. Die Inzidenz der HCV-Infektionen ist bei Männern etwa doppelt so hoch wie bei Frauen, vermutlich aufgrund eines häufigeren Drogenkonsums, welcher der am häufigsten berichtete Übertragungsweg für HCV ist [74]. Auch in Hinblick auf HBV-Infektionen zeigt sich eine etwas höhere Inzidenz für Männer, welche sich vermutlich durch ein riskanteres Sexualverhalten und häufigeren Drogenkonsum erklären lässt [74]. In der Studie DEGS1 zeigten sich hingegen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Prävalenz von HBV- und HCV-Infektionen bei Männern und Frauen [75]. Die autoimmunen Hepatitiden AIH und PBC treten wiederum bei Frauen häufiger auf als bei Männern [11].

Für die meisten CLD zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter. So liegt die maximale Inzidenz für alkoholische Lebererkrankungen bei etwa 60 Jahren [71]. Das Auftreten der NAFLD und NASH korreliert ebenfalls stark mit dem Alter [69]. Für Infektionen mit HBV und HCV zeigt sich die höchste Inzidenz jeweils in der Altersgruppe der 30- bis 39-Jährigen [74]. Die Entstehung der Leberfibrose und Leberzirrhose korreliert mit der Dauer der Erkrankung, folglich nimmt die Inzidenz ebenfalls mit steigendem Alter zu [81]. Die höchste Inzidenz der Leberzirrhose wird in der Altersgruppe der 60- bis 69-Jährigen beobachtet [82]; das mittlere Alter bei Diagnose einer Zirrhose liegt in der Regel jenseits des 50. Lebensjahres [83].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

In Hinblick auf die Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz der CLD bestehen gegenläufige Tendenzen für die verschiedenen Grunderkrankungen. So zeigen die Diagnosezahlen für Hepatitis-B- und -C-Infektionen in den letzten 20 Jahren einen Rückgang [74]. Dieser ist vermutlich zum einen auf präventive Maßnahmen wie die Testung von Blutprodukten auf HCV und Aufklärungsmaßnahmen für Drogenabhängige und zum anderen auf die Einführung der

HBV-Impfung im Kindesalter sowie für Erwachsene in Risikogruppen vor etwa 25 Jahren zurückzuführen [75]. Aufgrund der erheblich verbesserten Behandlungsoptionen bei HCV durch die Zulassung der neuen antiviralen Therapien in den letzten Jahren, welche bei einem Großteil der Patienten eine Heilung bewirken, wird sich der abnehmende Trend voraussichtlich weiter fortsetzen. Somit ist folglich auch von einer abnehmenden Inzidenz und Prävalenz der HCV- und HBV-bedingten Leberzirrhosen auszugehen.

Auf der anderen Seite ist eine steigende Prävalenz der NAFLD innerhalb der letzten 20 Jahre zu beobachten [69, 70]. Dieser Anstieg wird vermutlich einerseits durch die Zunahme der mit NAFLD assoziierten Erkrankungen wie Übergewicht und Diabetes mellitus verursacht. Andererseits führt die in den letzten Jahren gewachsene Aufmerksamkeit für die NAFLD bzw. NASH sowie die Entwicklung der Diagnosestandards möglicherweise zu einer häufigeren Diagnose bisher nicht diagnostizierter NAFLD-Fälle.

Epidemiologische Studien zur Leberzirrhose zeigen weltweit einen Anstieg der Prävalenz [13, 70, 84]. Für Deutschland bestätigen die Daten des Morbi-RSA diesen Trend. Die Auswertungen der Ausgleichsjahre 2010 bis 2018 zeigen eine zunehmende Prävalenz der Leberzirrhose; so stieg in diesem Zeitraum die Zahl der in der HMG026 „Leberzirrhose“ erfassten GKV-Versicherten von 143.608 auf 179.146 an (Tabelle 3-3) [80, 85].

Tabelle 3-3: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose in den Jahren 2010 bis 2018

Jahr	Anzahl GKV-Patienten in der HMG026 ^a
2010	143.608
2011	149.817
2012	138.989
2013	133.274
2014	137.575
2015	143.546
2016	149.193
2017	174.411
2018	179.146

a: Die Anzahl der GKV-Patienten ergibt sich aus der Anzahl der Versichertentage in der HMG026 geteilt durch 365.
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe
 Quellen: [80, 85-92]

In Anbetracht der beschriebenen Tendenzen in der Häufigkeit der verschiedenen Lebererkrankungen wird für die weitere Abschätzung der Zielpopulation davon ausgegangen, dass die steigende Entwicklung der Prävalenz der Leberzirrhose sich in den nächsten Jahren fortsetzt. In Tabelle 3-4 sind die prognostizierten Patientenzahlen bis zum Jahr 2026 dargestellt, welche auf Basis der verfügbaren Angaben für 2010 bis 2018 mittels einer linearen Regression berechnet wurden (siehe auch Abbildung 3-4).

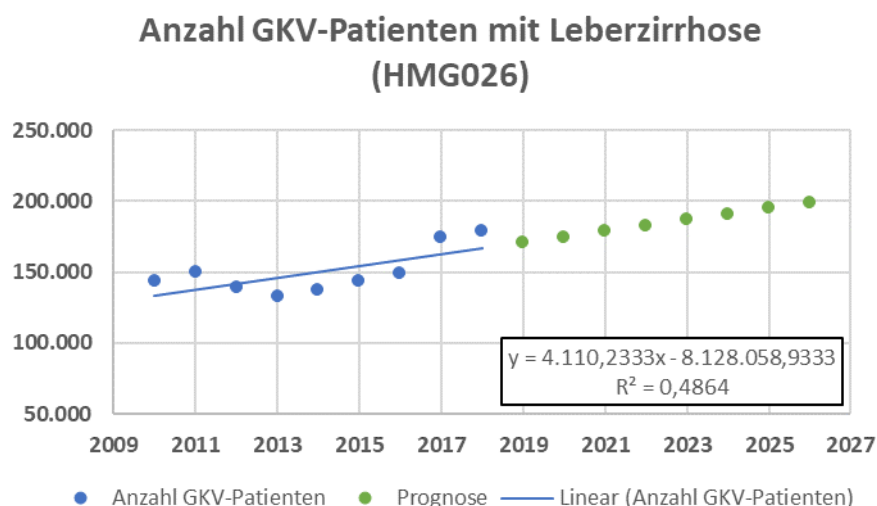


Abbildung 3-4: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose (HMG026)

Dargestellt sind die Patientenzahlen für das Jahr 2010 bis 2018 inklusive der linearen Regression (blau, siehe Tabelle 3-3) sowie die auf dieser Regression basierende Prognose für die Jahre 2019 bis 2026 (grün, siehe Tabelle 3-4).

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe

Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose in den Jahren 2019 bis 2026

Jahr	Prognostizierte Anzahl GKV-Patienten mit Leberzirrhose ^a
2019	170.502
2020	174.612
2021	178.723
2022	182.833
2023	186.943
2024	191.053
2025	195.163
2026	199.274

a: Prognose auf Basis einer linearen Regression der Patientenzahlen der Jahre 2010 bis 2018 (Eigene Berechnung mittels folgender Regressionsgleichung: $y = 4.110,2333x - 8.128.058,9333$; Bestimmtheitsmaß: $R^2 = 0,4864$)
 GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-5 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen

kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Avatrombopag (Doptelet®)	2.035 bis 27.481	1.787 bis 24.128

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-5 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Die Zielpopulation für Avatrombopag im vorliegenden Anwendungsgebiet sind erwachsene Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Für die Abschätzung zur Größe der Zielpopulation wird von der vereinfachten Annahme ausgegangen, dass im Wesentlichen Patienten mit einer Leberzirrhose für die Behandlung mit Avatrombopag in Frage kommen, da in den früheren Stadien der CLD nur selten schwere Thrombozytopenien auftreten [2, 4, 31]. Die Bestimmung der Größe der Zielpopulation beruht somit auf der Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose in Deutschland sowie dem Anteil der Zirrhose-Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (siehe Abbildung 3-5). Die Berechnung und die zugrunde liegenden Quellen werden im Folgenden erläutert.

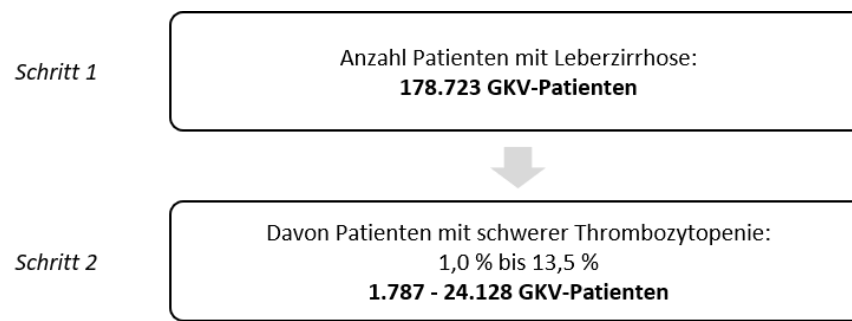


Abbildung 3-5: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Schritt 1: Anzahl der Patienten mit Leberzirrhose

Als Grundlage für die Berechnung dient die Zahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose, welche sich aus den Daten des Morbi-RSA ergibt (siehe Abschnitt 3.2.3). Da der Morbi-RSA eine Vollerhebung der GKV-Population darstellt, entfällt eine weitere Hochrechnung.

Die aktuellste verfügbare Angabe aus dem Morbi-RSA gilt für das Ausgleichsjahr 2018. Für das aktuelle Jahr und die Folgejahre wurde die Zahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose mittels linearer Regression fortgeschrieben (Tabelle 3-4). Für die Berechnung der Größe der Zielpopulation wird die für das Jahr 2021 prognostizierte Zahl von 178.723 GKV-Patienten mit Leberzirrhose als Grundgesamtheit herangezogen.

Schritt 2: Anteil der Patienten mit schwerer Thrombozytopenie

Für die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie wurde eine orientierende Literaturrecherche nach epidemiologischen Studien durchgeführt. Dabei zeigten sich verschiedene Limitationen, die zu einer starken Variabilität und eingeschränkten Vergleichbarkeit der Angaben zur Thrombozytopenie bei Patienten mit CLD führen. So sind die Häufigkeit und die Schwere einer Thrombozytopenie von der Art der Grunderkrankung der CLD und insbesondere vom Stadium der Leberschädigung abhängig. Vor allem bei Studien zur Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen HCV-Infektion zeigt sich in der extremen Varianz der Ergebnisse der große Einfluss anderer Faktoren, wie z. B. der Interferon-basierten Therapien, auf die Häufigkeit und Schwere einer Thrombozytopenie. Es ist davon auszugehen, dass die Ergebnisse der Untersuchungen an HCV-Patienten vor Einführung der neuen Interferon-freien Therapieregime nur eingeschränkt auf die aktuelle Situation übertragbar sind. Des Weiteren werden in den identifizierten Studien teilweise sehr spezielle Patientengruppen in häufig nur kleinen Stichproben untersucht, sodass die Übertragbarkeit der Angaben auf die Grundgesamtheit der Patienten mit Leberzirrhose mit Unsicherheit verbunden ist. Eine weitere Limitation der Studien sind die unterschiedlichen Definitionen für eine schwere Thrombozytopenie, die auf verschiedenen Thrombozyten-Schwellenwerten beruhen. Nicht zuletzt ist die Übertragbarkeit der publizierten Angaben aus weltweiten Studien auf den aktuellen deutschen Versorgungskontext unklar.

Aus den genannten Gründen werden im Folgenden nur Studien berücksichtigt, die Angaben zur Thrombozytopenie bei Patienten mit Leberzirrhose bzw. Leberzirrhose oder -fibrose machen, um der Grundgesamtheit der Patienten für die Berechnung zu entsprechen. Studien, die als Schwellenwert für die Diagnose einer schweren Thrombozytopenie einen Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/L$ definieren, werden nicht berücksichtigt. Tabelle 3-6 gibt einen Überblick über die identifizierten Quellen, die zur weiteren Berechnung der Patientenzahl herangezogen werden können.

Tabelle 3-6: Studien zur Prävalenz der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit Leberzirrhose/-fibrose

Quelle	Region	Zeitraum	Patientenpopulation	Prävalenz der schweren Thrombozytopenie
Bashour et al. (2000) [93]	USA	1991 bis 1993	100 Patienten mit Zirrhose oder schwerer Fibrose, Ausschluss alkoholischer Lebererkrankungen	1,0 %
Hermos et al. 2013 [48]	USA	1998 bis 2008	2.349 Patienten mit CLD (ca. zwei Drittel mit Zirrhose), Ausschluss von HCV	2,4 %
Basili et al. (2018) [94]	Italien	k. A.	280 Patienten mit Zirrhose jeglicher Ätiologie und jeglichen Stadiums	8,2 %
Helenius-Hietala et al. (2016) [95]	Finnland	2000 bis 2006	134 Patienten mit einer Zahnextraktion vor einer Lebertransplantation	9,7 %
De Gottardi et al. (2009) [96]	Schweiz, Frankreich	2005 bis 2007	171 Patienten mit Zirrhose und Aszites	10,7 %
Napolitano et al. (2017) [41]	Italien	2011 bis 2014	363 Patienten mit Zirrhose jeglicher Ätiologie und jeglichen Stadiums mit geplantem invasivem Eingriff	13,5 %

CLD: Chronische Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*); HCV: Hepatitis-C-Virus; k. A.: Keine Angabe

Verschiedene Übersichtsarbeiten zur Thrombozytopenie bei einer CLD geben die Prävalenz der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit Zirrhose mit 1,0 % an [2, 4, 50, 97]. Die durch die Literaturrecherche identifizierten Studien ergeben Prävalenzen der schweren Thrombozytopenie zwischen 1,0 % und 13,5 % [41, 48, 93-96]. Die Mehrheit dieser Studien wurde in Europa durchgeführt [41, 94-96], die größte Studie untersuchte jedoch US-amerikanische Patienten [48]. Daten für deutsche Patienten werden in keiner der Studien berichtet. Bei den untersuchten Patienten handelt es sich überwiegend um Patienten mit Leberzirrhose in unterschiedlich fortgeschrittenem Stadium.

Um die beschriebene Variabilität und die Unsicherheit in der Übertragbarkeit der Angaben abzubilden, wird für die weitere Berechnung der Größe der Zielpopulation für Avatrombopag

eine Spanne von 1,0 % bis 13,5 % für den Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie gewählt. Somit ergibt sich eine Spanne von 1.787 bis 24.128 GKV-Patienten mit Leberzirrhose und schwerer Thrombozytopenie (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in Deutschland mit Leberzirrhose und schwerer Thrombozytopenie

Anteil der Zirrhose-Patienten mit schwerer Thrombozytopenie	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^a	Gesamtzahl der Patienten in der Zielpopulation ^b
Untergrenze: 1,0 % ^c	1.787	2.035
Obergrenze: 13,5 % ^d	24.128	27.481

a: Multiplikation der jeweiligen Prozentwerte mit der für 2021 prognostizierten Anzahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose (178.723 Patienten, siehe Tabelle 3-4)
b: Multiplikation der jeweiligen Patientenzahl in der mittleren Spalte mit dem Faktor 1/0,878
c: Quelle: Bashour et al. (2000) [93]
d: Quelle: Napolitano et al. (2017) [41]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Für die Angabe der Gesamtanzahl der Patienten in der Zielpopulation in Deutschland erfolgt schließlich eine Hochrechnung der GKV-Patienten auf die Gesamtpopulation mittels folgender Angaben: Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sind in Deutschland 73.053.000 Personen Versicherte der GKV (Angabe für das Jahr 2019) [98]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts lebten 2019 insgesamt 83.218.000 Menschen in Deutschland [99]. Daraus ergibt sich ein GKV-Anteil von 87,8 % für die Gesamtbevölkerung in Deutschland. Für die Berechnung der Zielpopulation kann davon ausgegangen werden, dass diese Angabe auf die erwachsene Bevölkerung übertragbar ist. Für die gesamte Zielpopulation in Deutschland ergibt sich folglich eine Spanne von 2.035 bis 27.481 Patienten (Tabelle 3-7).

Fazit zur Größe der Zielpopulation und zur Unsicherheit der Schätzung

Die Zielpopulation für eine Behandlung mit Avatrombopag umfasst insgesamt 2.035 bis 27.481 Patienten bzw. 1.787 bis 24.128 GKV-Patienten. Diese Patienten kommen aufgrund ihrer CLD und der Schwere ihrer Thrombozytopenie grundsätzlich für eine Anwendung von Avatrombopag vor einem geplanten invasiven Eingriff in Frage. In Bezug auf die tatsächliche Größe der Zielpopulation sind jedoch zwei weitere Aspekte zu beachten: die Häufigkeit von geplanten invasiven Eingriffen bei Patienten mit CLD sowie die Behandlungsbedürftigkeit der Patienten.

Zur Anzahl der geplanten invasiven Eingriffe bei Patienten mit CLD liegen nur wenige publizierte Angaben vor. Eine Expertenbefragung in Spanien ergab, dass Patienten mit CLD sich im Mittel einem invasiven Eingriff pro Jahr unterziehen, wobei die Spanne von null bis drei Eingriffen reicht [100]. Die in Tabelle 3-6 zitierte Studie von Napolitano et al. an Patienten mit einer Leberzirrhose und einem geplanten Eingriff ergibt 0,74 Eingriffe pro Patienten und Jahr [41]. Eine weitere italienische Studie von Giannini et al. berichtet für Patienten mit

Leberzirrhose, die Kandidaten für eine Lebertransplantation sind, eine Häufigkeit von 1,24 Eingriffen pro Patienten und Jahr [40]. Somit ist in Hinblick auf die Zielpopulation plausibel davon auszugehen, dass jeder Patient der Zielpopulation sich durchschnittlich einem geplanten invasiven Eingriff im Jahr unterzieht.

Des Weiteren ist zu beachten, dass die schwere Thrombozytopenie der Patienten nicht zwangsläufig zu einer prophylaktischen Behandlung mit Avatrombopag führt. Zur Beurteilung des Blutungsrisikos eines Patienten vor einer invasiven Prozedur wird der Thrombozytenwert nicht als alleiniges Kriterium betrachtet, vielmehr muss das mit dem spezifischen Eingriff verbundene Blutungsrisiko ebenso berücksichtigt werden [44, 45]. Zudem fließen auch der Allgemeinzustand des Patienten und das individuelle Blutungsrisiko in die Gesamteinschätzung ein. Insbesondere bei Eingriffen mit einem niedrigen Blutungsrisiko ist häufig trotz Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie keine Blutungsprophylaxe erforderlich. Somit stellt die Zielpopulation, die auf Basis eines Thrombozytenwertes $< 50 \times 10^9/L$ bestimmt wurde, eine theoretische Obergrenze der Zielpopulation dar, da nur ein Teil dieser Patienten tatsächlich behandlungsbedürftig ist. Diese versorgungsrelevante Zielpopulation lässt sich jedoch nicht weiter quantifizieren, sodass zumindest die Obergrenze der hier hergeleiteten Spanne als Überschätzung anzusehen ist.

Zusammenfassend besteht Unsicherheit in Hinblick auf die Größe der Zielpopulation, da die getroffenen Annahmen sowie die verwendeten Quellen sowohl zu einer Über- als auch Unterschätzung führen können:

- Die Herleitung der Patientenzahl auf Basis der Patienten mit Leberzirrhose führt potenziell zu einer leichten Unterschätzung, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass Patienten in einem früheren Stadium der CLD eine schwere Thrombozytopenie aufweisen können.
- Die Bestimmung der Zahl der GKV-Patienten mit Leberzirrhose auf Basis der Morbi-RSA-Daten ist sowohl über- als auch unterschätzt, da zum einen Patienten mit einer Leberfibrose eingeschlossen wurden und zum anderen Patienten mit einer HCV- oder HBV-bedingten Leberzirrhose nicht erfasst sind.
- Die Bestimmung des Anteils der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie ist mit weiteren Unsicherheiten verbunden, da der Anteil stark von der untersuchten Patientenpopulation abhängig ist.
- Nicht zuletzt ist unklar, wie hoch der Anteil der tatsächlich behandlungsbedürftigen Patienten ist, da das individuelle Blutungsrisiko des Patienten sowie das Blutungsrisiko des Eingriffs nicht bei der Abschätzung der Zielpopulation berücksichtigt werden können. Somit stellt die Obergrenze der Patientenzahl trotz der genannten weiteren Unsicherheitsfaktoren vermutlich eine Überschätzung dar.
- Darüber hinaus kann nicht zwingendermaßen davon ausgegangen werden, dass die Vorbereitung auf einen geplanten Eingriff genügend Vorlaufzeit bietet, um einen Patienten mit Avatrombopag abschließend vorzubehandeln. Diese Vorlaufzeit kann beispielsweise abhängig von der Art des Eingriffs, dem Management des individuellen Patienten

oder der Organisation des Patientenmanagements im Allgemeinen sein. Dieser Umstand wird nicht bei der Abschätzung der Zielpopulation berücksichtigt und trägt daher ebenfalls zur Überschätzung der Zielpopulation bei.

In der Gesamtschau kann davon ausgegangen werden, dass die Größe der Zielpopulation in einer plausiblen Größenordnung liegt und die angegebene Spanne von 1.787 bis 24.128 GKV-Patienten die Unsicherheit hinreichend abbildet. Dabei ist jedoch die obere Spanne als insgesamt überschätzt anzusehen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-8 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Avatrombopag (Doptelet®)	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Beträchtlich	1.787 bis 24.128

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Avatrombopag (Doptelet®) ist zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Das vorliegende Dossier untersucht das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des medizinischen Zusatznutzens von Avatrombopag in dieser Patientenpopulation. Dabei zeigt die Therapie mit Avatrombopag in diesem Patientenkollektiv in der Gesamtschau der Ergebnisse einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen. Nähere Angaben zur Bestimmung des Ausmaßes und der Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens finden sich in Modul 4 A dieses Dokuments.

Der therapeutisch bedeutsame Zusatznutzen besteht für die gesamte Patientenpopulation. Daher entspricht die Anzahl der Patienten, für die dieser Zusatznutzen in Tabelle 3-8 angegeben ist, der Anzahl der Patienten im hier relevanten Anwendungsgebiet wie in Tabelle 3-5 dargestellt und in Abschnitt 3.2.4 näher erläutert.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationen zur Beschreibung des Krankheitsbildes sowie zum therapeutischen Bedarf wurden Quellen entnommen, die aus einer orientierenden Literaturrecherche in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed stammen. Des Weiteren wurden Informationen zur Therapie aus der deutschen Onkopedia-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung von Thrombozytopenien sowie den Querschnitts-Leitlinien der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entnommen. Diese Quellen wurden über eine freie Internetsuche identifiziert.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der Thrombozytopenie bei einer CLD durchgeführt. Dafür wurden neben den Internetseiten des G-BA und des Institutes für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) auch die Internetseiten verschiedener Krankenkassen, des Bundesversicherungsamtes (BVA), des Robert Koch-Instituts (RKI) sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes durchsucht. Des Weiteren wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed eine orientierende Literaturrecherche nach Publikationen epidemiologischer Studien durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen

Schreibweisen und Kombinationen verwendet: *chronic liver disease, CLD, cirrhosis, thrombocytopenia, platelet count, epidemiology, prevalence, incidence, management, treatment*. Die Suche wurde im Zeitraum vom 1. bis 12. Oktober 2020 durchgeführt. Es wurde keine systematische Literaturrecherche durchgeführt.

Als Quellen für die Angaben zur Anzahl der gesetzlich Krankenversicherten und zur Bevölkerungszahl wurden veröffentlichte Statistiken des Bundesministeriums für Gesundheit (www.bundesgesundheitsministerium.de) und des Statistischen Bundesamtes (www.destatis.de) verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. (2008): Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *Journal of Hepatology*; 48(6):1000-7.
3. Moore AH (2019): Thrombocytopenia in Cirrhosis: A Review of Pathophysiology and Management Options. *Clinical Liver Disease*; 14(5):183-6.
4. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver International*; 37(6):778–93.
5. Wiegand J, Berg T (2013): The etiology, diagnosis and prevention of liver cirrhosis—part 1 of a series on liver cirrhosis. *Deutsches Ärzteblatt International*; 110(6):85-91.
6. Lackner C, Tiniakos D (2019): Fibrosis and alcohol-related liver disease. *Journal of Hepatology*; 70(2):294-304.
7. Streba LA, Vere CC, Rogoveanu I, Streba CT (2015): Nonalcoholic fatty liver disease, metabolic risk factors, and hepatocellular carcinoma: an open question. *World Journal of Gastroenterology*; 21(14):4103-10.
8. Webster DP, Klenerman P, Dusheiko GM (2015): Lancet Seminar – Hepatitis C. *Lancet*; 385(9973):1124-35.
9. Westbrook RH, Dusheiko G (2014): Natural history of hepatitis C. *Journal of Hepatology*; 61(1 Suppl):S58-68.
10. You CR, Lee SW, Jang JW, Yoon SK (2014): Update on hepatitis B virus infection. *World Journal of Gastroenterology*; 20(37):13293-305.
11. Strassburg CP, Beckebaum S, Geier A, Gotthardt D, Klein R, Melter M, et al. (2017): S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 55(11):1135-226.
12. European Association for the Study of the Liver (EASL), Asociación Latinoamericana para el Estudio del Hígado (ALEH) (2015): EASL-ALEH Clinical Practice Guidelines: Non-invasive tests for evaluation of liver disease severity and prognosis.

- [Zugriff: 16.10.2020]. URL: <https://easl.eu/publication/non-invasive-tests-for-evaluation-of-liver-disease-severity-and-prognosis/>.
13. Elsaid MI, Rustgi VK, Loo N, Aggarwal K, Li-McLeod J, Niu X, et al. (2020): The burden associated with thrombocytopenia and platelet transfusions among patients with chronic liver disease. *Journal of Medical Economics*; 23(4):378-85.
 14. Schuppan D, Afdhal NH (2008): Liver Cirrhosis. *Lancet*; 371(9615):838-51.
 15. Tanwar S, Rhodes F, Srivastava A, Trembling PM, Rosenberg WM (2020): Inflammation and fibrosis in chronic liver diseases including non-alcoholic fatty liver disease and hepatitis C. *World Journal of Gastroenterology*; 26(2):109-33.
 16. Potossek J, Curry M, Buss M, Chittenden E (2014): Integration of palliative care in end-stage liver disease and liver transplantation. *Journal of Palliative Medicine*; 17(11):1271-7.
 17. European Association for the Study of the Liver (EASL) (2018): EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. [Zugriff: 16.10.2020]. URL: <https://doi.org/10.1016/j.jhep.2018.03.024>.
 18. Cornberg M, Protzer U, Petersen J, Wedemeyer H, Berg T, Jilg W, et al. (2011): Aktualisierung der S3-Leitlinie zur Prophylaxe, Diagnostik und Therapie der Hepatitis-B-Virusinfektion; AWMF-Register-Nr.: 021/011. *Zeitschrift für Gastroenterologie*; 49(7):871-930.
 19. Argo CK, Northup PG, Al-Osaimi AMS, Caldwell SH (2009): Systematic review of risk factors for fibrosis progression in non-alcoholic steatohepatitis. *Journal of Hepatology*; 51(2):371-9.
 20. Calzadilla Bertot L, Adams LA (2016): The Natural Course of Non-Alcoholic Fatty Liver Disease. *International Journal of Molecular Sciences*; 17(5):774.
 21. Robert Koch-Institut (RKI), Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e.V. (GEKID) (2019): Krebs in Deutschland für 2015/2016. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/ki_d_2019/krebs_in_deutschland_2019.pdf.
 22. Kumari R, Sahu MK, Tripathy A, Uthansingh K, Behera M (2018): Hepatocellular carcinoma treatment: hurdles, advances and prospects. *Hepatic Oncology*; 5(2):Hep08.
 23. Manns MP, Czaja AJ, Gorham JD, Krawitt EL, Mieli-Vergani G, Vergani D, et al. (2010): Diagnosis and management of autoimmune hepatitis. *Hepatology*; 51(6):2193-213.
 24. Di Bisceglie AM (2009): Hepatitis B and hepatocellular carcinoma. *Hepatology*; 49(5 Suppl):S56-S60.
 25. El-Serag HB (2002): Hepatocellular carcinoma and hepatitis C in the United States. *Hepatology*; 36(5 Suppl 1):S74-83.
 26. Pugh RNH, Murray-Lyon IM, Dawson JL, Pietroni MC, Williams R (1973): Transection of the oesophagus for bleeding oesophageal varices. *The British Journal of Surgery*; 60(8):646-9.
 27. Wiesner R, Edwards E, Freeman R, Harper A, Kim R, Kamath P, et al. (2003): Model for end-stage liver disease (MELD) and allocation of donor livers. *Gastroenterology*; 124(1):91-6.
 28. Bleibel W, Caldwell SH, Curry MP, Northup PG (2013): Peripheral platelet count correlates with liver atrophy and predicts long-term mortality on the liver transplant waiting list. *Transplant International*; 26(4):435-42.

29. Hod E, Schwartz J (2008): Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*; 142(3):348-60.
30. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG (2018): Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*; 9:880.
31. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH (2016): The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepatic Medicine: Evidence and Research*; 8:39-50.
32. Giannini E, Botta F, Borro P, Malfatti F, Fumagalli A, Testa E, et al. (2003): Relationship between thrombopoietin serum levels and liver function in patients with chronic liver disease related to hepatitis C virus infection. *The American Journal of Gastroenterology*; 98(11):2516-20.
33. Adinolfi LE, Giordano MG, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Cesaro G, et al. (2001): Hepatic fibrosis plays a central role in the pathogenesis of thrombocytopenia in patients with chronic viral hepatitis. *British Journal of Haematology*; 113(3):590-5.
34. Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ (2015): Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs*; 75(17):1981-92.
35. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.
36. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting results of cancer treatment. *Cancer*; 47(1):207-14.
37. Ndrepepa G, Schuster T, Hadamitzky M, Byrne RA, Mehilli J, Neumann F-J, et al. (2012): Validation of the Bleeding Academic Research Consortium definition of bleeding in patients with coronary artery disease undergoing percutaneous coronary intervention. *Circulation*; 125(11):1424-31.
38. Saab S, Bernstein D, Hassanein T, Kugelmas M, Kwo P (2020): Treatment Options for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing a Scheduled Procedure. *Journal of Clinical Gastroenterology*; 54(6):503-11.
39. Seeff LB, Everson GT, Morgan TR, Curto TM, Lee WM, Ghany MG, et al. (2010): Complication Rate of Percutaneous Liver Biopsies Among Persons With Advanced Chronic Liver Disease in the HALT-C Trial. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):877-83.
40. Giannini EG, Greco A, Marengo S, Andorno E, Valente U, Savarino V (2010): Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 8(10):899-902.
41. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A, Niro G, Valvano MR, Terracciano F, et al. (2017): Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *European Journal of Internal Medicine*; 38:79-82.
42. Frenzel C, Koch J, Lorenzen V, Werner T, Lohse AW, Denzer UW (2012): Complications and risk factors in 2731 diagnostic mini-laparoscopies in patients with liver disease. *Liver International*; 32(6):970-6.
43. Cocero N, Bezzi M, Martini S, Carossa S (2017): Oral Surgical Treatment of Patients With Chronic Liver Disease: Assessments of Bleeding and Its Relationship With Thrombocytopenia and Blood Coagulation Parameters. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery*; 75(1):28-34.

44. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
45. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): NICE guideline: Blood transfusion. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.
46. Assis DN, Schilsky ML (2010): Testing and management of thrombocytopenia and coagulopathy in the pre- and postliver transplant patient. *Minerva Gastroenterologica e Dietologica*; 56(3):331-43.
47. Kar R, Kar SS, Sarin SK (2013): Hepatic coagulopathy-intricacies and challenges; a cross-sectional descriptive study of 110 patients from a superspecialty institute in North India with review of literature. *Blood Coagulation and Fibrinolysis*; 24(2):175-80.
48. Hermos JA, Altincatal A, Weber HC, Grotzinger K, Smoot KJ, Cho K, et al. (2013): Thrombocytopenia and bleeding in veterans with non-hepatitis C-related chronic liver disease. *Digestive Diseases and Sciences*; 58(2):562-73.
49. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H (2014): Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: A review. *World Journal of Gastroenterology*; 20(10):2595-605.
50. Poordad F (2007): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):5-11.
51. Brown Jr RS (2007): Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):41-8.
52. Kerkhoffs J-LH, Eikenboom JCJ, Van De Watering LMG, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A (2008): The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*; 48(9):1959-65.
53. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C (2007): Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*; 5(1):25.
54. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. (2017): Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*; 176(3):365-94.
55. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2016): Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. [Zugriff: 27.01.2020]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/thrombozytentransfusion/DGHO-Stellungnahme_Thrombozytentransfusion.pdf/view.
56. Ärzteblatt (2020): Blutkonserven werden knapp. [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
57. Meißner T (2020): Transfusionsmediziner warnen - Blutprodukte sind weiterhin knapp. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Blutprodukte-sind-weiterhin-knapp-412836.html>.

58. John A (2020): Bedrohlich blutarm. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.tagesschau.de/inland/blutspenden-mangel-101.html>.
59. Evatt B (2006): Infectious Disease in the Blood Supply and the Public Health Response. *Seminars in Hematology*; 43(2 Suppl 3):S4-S9.
60. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A (2019): BARMER Krankenhausreport 2019: Patient Blood Management. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.barmer.de/blob/200246/97dc5e63677340532d5de29b0119881c/data/dl-report-komplett.pdf>.
61. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. (2020): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
62. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2008): AKR-501 (YM477) in combination with thrombopoietin enhances human megakaryocytopoiesis. *Experimental Hematology*; 36(10):1337-42.
63. Fukushima-Shintani M, Suzuki K, Iwatsuki Y, Abe M, Sugasawa K, Hirayama F, et al. (2009): AKR-501 (YM477) a novel orally-active thrombopoietin receptor agonist. *European Journal of Haematology*; 82(4):247-54.
64. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. (2018): Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*; 155(3):705-18.
65. Xu H, Cai R (2019): Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 12(9):859-65.
66. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M (2020): Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *International Journal of Hepatology*; 2020:5421632.
67. Pimpin L, Cortez-Pinto H, Negro F, Corbould E, Lazarus JV, Webber L, et al. (2018): Burden of liver disease in Europe: Epidemiology and analysis of risk factors to identify prevention policies. *Journal of Hepatology*; 69(3):718-35.
68. Blachier M, Leleu H, Peck-Radosavljevic M, Valla D-C, Roudot-Thoraval F (2013): The burden of liver disease in Europe: A review of available epidemiological data. *Journal of Hepatology*; 58(3):593-608.
69. Mitra S, De A, Chowdhury A (2020): Epidemiology of non-alcoholic and alcoholic fatty liver diseases. *Translational Gastroenterology and Hepatology*; 5:16.
70. Younossi ZM, Stepanova M, Afendy M, Fang Y, Younossi Y, Mir H, et al. (2011): Changes in the Prevalence of the Most Common Causes of Chronic Liver Diseases in the United States From 1988 to 2008. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 9(6):524-30.e1.
71. Deleuran T, Vilstrup H, Becker U, Jepsen P (2015): Epidemiology of Alcoholic Liver Disease in Denmark 2006–2011: A Population-Based Study. *Alcohol and Alcoholism*; 50(3):352-7.
72. Roeb E, Steffen HM, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. (2015): S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen; AWMF Register Nr. 021-025, Version Januar 2015, Erstauflage. [Zugriff: 30.10.2020]. URL:

- https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0251_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2020-02-abgelaufen.pdf.
73. Povsic M, Wong OY, Perry R, Bottomley J (2019): A Structured Literature Review of the Epidemiology and Disease Burden of Non-Alcoholic Steatohepatitis (NASH). *Advances in Therapy*; 36(7):1574-94.
74. Robert Koch-Institut (RKI) (2019): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2018. [Zugriff: 01.11.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2018.pdf?__blob=publicationFile.
75. Poethko-Müller C, Zimmermann R, Hamouda O, Faber M, Stark K, Ross RS, et al. (2013): Die Seroepidemiologie der Hepatitis A, B und C in Deutschland, Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/InfAZ/H/HepatitisB/Seroepidemiologie_BGBL_5-6_2013.html.
76. Intercept Pharma Deutschland GmbH (2017): Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Obeticholsäure, Modul 3A. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-1788/2017-01-09_Modul3A_Obeticholsaeure.pdf.
77. Schulz M, Wandrey M, Hering R, Schulz M, Bätzing-Feigenbaum J (2015): Prävalenz seltener Erkrankungen in der ambulanten Versorgung in Deutschland im Zeitraum 2008 bis 2011. Zentralinstitut für die kassenärztliche Versorgung in Deutschland (Zi), Versorgungsatlas-Bericht Nr. 15/13. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <http://www.versorgungsatlas.de/themen/alle-analysen-nach-datum-sortiert/?tab=6&uid=63>.
78. Tabibian JH, Ali AH, Lindor KD (2018): Primary Sclerosing Cholangitis, Part 1: Epidemiology, Etiopathogenesis, Clinical Features, and Treatment. *Gastroenterology & Hepatology*; 14(5):293-304.
79. Bundesversicherungsamt (BVA) (2017): Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 29.09.2017, ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx-(DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018. [Zugriff: 06.11.2020]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/festlegungen/>.
80. Bundesversicherungsamt (BVA) (2019): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2018.
81. Orman ES, Roberts A, Ghabril M, Nephew L, Desai AP, Patidar K, et al. (2019): Trends in Characteristics, Mortality, and Other Outcomes of Patients With Newly Diagnosed Cirrhosis. *JAMA Network Open*; 2(6):e196412.
82. Vaz J, Eriksson B, Strömberg U, Buchebner D, Midlöv P (2020): Incidence, aetiology and related comorbidities of cirrhosis: a Swedish population-based cohort study. *BMC Gastroenterology*; 20(1):84.
83. Sajja KC, Mohan DP, Rockey DC (2014): Age and ethnicity in cirrhosis. *Journal of Investigative Medicine*; 62(7):920-6.
84. Mellinger JL, Shedden K, Winder GS, Tapper E, Adams M, Fontana RJ, et al. (2018): The high burden of alcoholic cirrhosis in privately insured persons in the United States. *Hepatology*; 68(3):872-82.
85. Bundesversicherungsamt (BVA) (2011): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2010.
86. Bundesversicherungsamt (BVA) (2012): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2011.
87. Bundesversicherungsamt (BVA) (2013): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2012.

88. Bundesversicherungsamt (BVA) (2014): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2013.
89. Bundesversicherungsamt (BVA) (2015): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2014.
90. Bundesversicherungsamt (BVA) (2016): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2015.
91. Bundesversicherungsamt (BVA) (2017): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2016.
92. Bundesversicherungsamt (BVA) (2018): Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2017.
93. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD (2000): Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *The American Journal of Gastroenterology*; 95(10):2936-9.
94. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, Talerico G, Corazza GR, Perticone F, et al. (2018): Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *The American Journal of Gastroenterology*; 113(3):368-75.
95. Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH, Nordin A, Isoniemi H (2016): Oral surgery in liver transplant candidates: a retrospective study on delayed bleeding and other complications. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology and Oral Radiology*; 121(5):490-5.
96. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, et al. (2009): Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 7(8):906-9.
97. Giannini EG (2006): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 23(8):1055-65.
98. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2020): Gesetzliche Krankenversicherung - Kennzahlen und Faustformeln. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/KF2020Bund_Juli_2020.pdf.
99. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2020): Vorausberechneter Bevölkerungsstand, Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3), Ergebnisse der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für Deutschland. [Zugriff: 28.09.2020]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=previous&levelindex=2&levelid=1601304665304&levelid=1601304595236&step=1#abreadcrumb>.
100. Calleja-Panero JL, Andrade RJ, Banares R, Crespo J, Esteban R, Jarque I, et al. (2020): Management of chronic liver disease-associated severe thrombocytopenia in Spain: a view from the experts. *Revista Española de Enfermedades Digestivas*; 112(10):778-83.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Vorbemerkung

Im vorliegenden Abschnitt 3.3 werden die Kosten des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag (Doptelet[®]) sowie der zVT aufgezeigt. Als zVT von Avatrombopag in der Indikation schwere Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, wurde „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt [1]. Weiterhin wurde im Beratungsgespräch darauf hingewiesen, dass davon ausgegangen wird, dass „Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Armen der Studie durchgeführt werden“ [1].

Die zVT „Beobachtendes Abwarten“ stellt zunächst keine aktive Therapie dar. Wie jedoch in Abschnitt 3.1 aufgeführt, haben Patienten mit einer CLD bei invasiven Prozeduren im Fall einer schweren Thrombozytopenie ein erhöhtes Blutungsrisiko. Folglich werden die Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD im Bedarfsfall im klinischen Alltag nicht nur intra- und postoperativ mit Thrombozytenkonzentraten oder anderen akuten Rettungsmaßnahmen, sondern auch prophylaktisch mit Thrombozytenkonzentraten versorgt [2-8]. Die zVT „Beobachtendes Abwarten“ umfasst demzufolge 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 gemäß Abschnitt 3.1 an 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 hoch signifikanten Vorteil für Avatrombopag (siehe Modul 4, Abschnitt 4.3.1.3.1.1). Demnach kann durch die Einnahme von Avatrombopag der Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigen, deutlich verringert [9-11] und daher gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und deren Kosten eingespart werden.

Da durch die Modulvorlage die Darstellung von Einsparungen durch das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zVT nicht abgebildet wird, enthält der Abschnitt 3.3 neben der standardisierten Berechnung der Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT weitere Angaben zum Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten in den pivotalen Studien für Avatrombopag sowie zu den Kosten von Thrombozytenkonzentraten im deutschen Gesundheitswesen (Abschnitt 3.3.5.2).

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Pro invasivem Eingriff: Einmal täglich 40 mg bzw. 60 mg für 5 Tage ^a	1 ^b	5
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Abhängig vom Thrombozytenausgangswert: Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 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.</p> <p>b: Bezogen auf einen invasiven Eingriff pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.4).</p>				
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Avatrombopag (Doptelet®) wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 sind der aktuellen Fachinformation entnommen [12].

Hiernach erfolgt die Behandlung mit Avatrombopag jeweils vor einem invasiven Eingriff. Wie in Abschnitt 3.2.4 erläutert, ist in Hinblick auf die Zielpopulation von Avatrombopag plausibel davon auszugehen, dass jeder Patient sich durchschnittlich einem geplanten invasiven Eingriff im Jahr unterzieht.

Die Behandlungsdauer mit Avatrombopag beträgt jeweils fünf Tage. Die nachfolgenden Berechnungen basieren daher auf einem Behandlungsmodus von einmal täglich 40 mg bzw. 60 mg für fünf Tage pro invasivem Eingriff. Der Behandlungsmodus ist dabei abhängig vom Thrombozytenausgangswert des Patienten. Bei Durchführung eines invasiven Eingriffs pro Jahr ergeben sich fünf Behandlungstage pro Patienten und Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Als zVT von Avatrombopag (Doptelet®) wurde „Beobachtendes Abwarten“ festgelegt [1]. Der Verlauf der Behandlung eines Patienten ist im Fall von beobachtendem Abwarten patientenindividuell unterschiedlich, sodass eine exakte Quantifizierung der Behandlungsdauer nicht möglich ist.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-10 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-9). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Pro invasivem Eingriff: Einmal täglich 40 mg bzw. 60 mg für 5 Tage ^a	5 ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Abhängig vom Thrombozytenausgangswert: Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 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.			
b: Bezogen auf einen invasiven Eingriff pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.4).			

Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	5 ^a	40 mg (2 Tabletten à 20 mg) bzw. 60 mg (3 Tabletten à 20 mg) ^b	200 mg bzw. 300 mg (10 Tabletten à 20 mg bzw. 15 Tabletten à 20 mg) ^{a, b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
<p>a: Bezogen auf einen invasiven Eingriff pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.4).</p> <p>b: Abhängig vom Thrombozytenausgangswert: Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 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.</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Die für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs in Tabelle 3-11 notwendigen Angaben wie Dosierung und Anwendungsfrequenz basieren auf der Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet®) und den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patienten und Jahr [12].

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird in Milligramm und Tablettenanzahl angegeben.

Laut Fachinformation [12] basiert die empfohlene Tagesdosis auf den Thrombozytenwerten des Patienten zu Beginn der Behandlung. Bei einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$ wird eine Dosis von zwei Tabletten mit je 20 mg einmal täglich empfohlen, was einer Gesamtdosis von einmal täglich 40 mg entspricht. Bei einem Thrombozytenausgangswert von $< 40 \times 10^9/L$ beträgt die empfohlene Dosis drei Tabletten mit je 20 mg einmal täglich, was einer Gesamtdosis von einmal täglich 60 mg entspricht. Die Behandlungsdauer mit Avatrombopag beträgt jeweils fünf Tage. Aufgrund der Annahme, dass ein invasiver Eingriff pro Jahr durchgeführt wird, ist von fünf Behandlungstagen pro Patienten und Jahr auszugehen. Basierend auf einer Dosis von 40 mg bzw. 60 mg pro Behandlungstag ergibt sich damit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 200 mg (= 40 mg \times 5 Tage) bzw. 300 mg (= 60 mg \times 5 Tage) pro Patienten. Da Avatrombopag als 20 mg-Filmtablette verfügbar ist, entspricht dies einem Verbrauch von 10 Filmtabletten à 20 mg (= 200 mg / 20 mg) bzw. 15 Filmtabletten à 20 mg (= 300 mg / 20 mg) pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ ergibt sich ein patientenindividuell unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch je nach Bedarf des Patienten.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-12 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren

Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a
Zu bewertendes Arzneimittel		
Avatrombopag (Doptelet®) Filmtabletten	Doptelet® 20 mg, 10 Filmtabletten, PZN: 16652667, AVP: 1.260,32 €	1.189,38 € [1,77 €; 69,17 €]
	Doptelet® 20 mg, 15 Filmtabletten, PZN: 16652673, AVP: 1.874,05 €	1.768,53 € [1,77 €; 103,75 €]
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)		
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar
a: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V]. AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Berechnung der Kosten pro Packung aus GKV-Perspektive

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 988,10 Euro für eine Packung Doptelet® mit 10 Filmtabletten à 20 mg und 1.482,15 Euro für eine Packung Doptelet® mit 15 Filmtabletten à 20 mg. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [13] ermittelt worden. Nach Berücksichtigung des Großhandelszuschlags (3,15 % vom ApU, höchstens jedoch 37,80 Euro zzgl. Festzuschlag i. H. v. 0,70 Euro), des Apothekenzuschlags (3 % vom Apothekeneinkaufspreis zzgl. Festzuschlag i. H. v. 8,56 Euro) und der Mehrwertsteuer (19 %) ergibt sich ein AVP von 1.260,32 Euro für eine Packung mit 10 Filmtabletten und von 1.874,05 Euro für eine Packung mit 15 Filmtabletten. Folgende gesetzliche vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten für die GKV von dem angegebenen AVP abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 Euro für verschreibungspflichtige Präparate),
- 7 % Herstellerrabatt auf den ApU nach § 130a Abs. 1 SGB V.

Somit ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 1.189,38 Euro (= 1.260,32 Euro – 1,77 Euro – 69,17 Euro) für eine Packung mit 10 Filmtabletten und von 1.768,53 Euro (= 1.874,05 Euro – 1,77 Euro – 103,75 Euro) für eine Packung mit 15 Filmtabletten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Wie in Abschnitt 3.3 eingangs erwähnt, erfolgt eine Therapie im Fall der zVT „Beobachtendes Abwarten“ patientenindividuell unterschiedlich. Je nach Verlauf kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und deren Kosten als Bestandteil des beobachtenden Abwartens auftreten. Entsprechend des individuellen Bedarfs des Patienten fallen diese jedoch sehr unterschiedlich aus. Daher erfolgen an dieser Stelle keine konkreten Angaben zu den Kosten der zVT „Beobachtendes Abwarten“.

Eine zusätzliche Darstellung zur Einsparung von Thrombozytenkonzentraten durch die Gabe von Avatrombopag (Doptelet®) gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ findet sich in Abschnitt 3.3.5.2.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zVT

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-11) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-12) ermittelt.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Die Arzneimittelkosten von Avatrombopag (Doptelet®) pro Patienten und Jahr ergeben sich aus den Kosten pro Packung multipliziert mit dem Jahresdurchschnittsverbrauch in Packungen. Die Anzahl der benötigten Packungen ergibt sich aus dem Jahresdurchschnittsverbrauch dividiert durch die Anzahl an Einheiten (Filmtabletten) pro Packung. Abhängig von der erforderlichen Dosierung je invasiven Eingriff stehen entsprechende Packungsgrößen zur Verfügung (siehe Tabelle 3-11 und Tabelle 3-12).

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Da für die zVT „Beobachtendes Abwarten“ je nach Bedarf des Patienten ein patientenindividuell unterschiedlicher Jahresdurchschnittsverbrauch vorliegt sowie patientenindividuell unterschiedliche Kosten anfallen, erfolgen an dieser Stelle keine konkreten Angaben zu den jährlichen Arzneimittelkosten.

Eine zusätzliche Darstellung zur Einsparung von Thrombozytenkonzentraten durch die Gabe von Avatrombopag (Doptelet®) gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ findet sich in Abschnitt 3.3.5.2.

Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (Apothekenabgabepreis in Euro)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro ^a	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient in Packungen ^b	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Doptelet® 20 mg, 10 Filmtabletten, PZN: 16652667, AVP: 1.260,32 €	1.189,38 €	1 (10 Tabletten à 20 mg)	1.189,38 €
	Doptelet® 20 mg, 15 Filmtabletten, PZN: 16652673, AVP: 1.874,05 €	1.768,53 €	1 (15 Tabletten à 20 mg)	1.768,53 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Beobachtendes Abwarten	Nicht bezifferbar	Nicht bezifferbar	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Vergleiche Tabelle 3-12. b: Vergleiche Tabelle 3-11. AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer				

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe

Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich	Patienten-individuell unterschiedlich

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT bestehen entsprechend der Fach- und Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Ärztliche Behandlungskosten, für Routineuntersuchungen anfallende Kosten sowie ärztliche Honorarleistungen werden nicht abgebildet.

Die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag (Doptelet®) geht mit der GKV-Leistung „Bestimmung der Thrombozytenwerte“ einher. Entsprechend der Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet®) [12] soll die Bestimmung der Thrombozytenwerte

vor der Einnahme von Avatrombopag sowie am Tag des Eingriffs erfolgen. Hierbei handelt es sich nicht um eine zusätzlich notwendige GKV-Leistung, da sie auch im Fall der zVT „Beobachtendes Abwarten“ durchzuführen ist, um über die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu entscheiden. Wann und wie häufig im Fall der zVT „Beobachtendes Abwarten“ die Bestimmung der Thrombozytenwerte durchzuführen ist, ist patientenindividuell unterschiedlich.

Darüber hinaus fallen für die Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag (Doptelet®) keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-14 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Entfällt	Entfällt

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Wie oben beschrieben, fallen durch die Gabe von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation [12] gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Beobachtendes Abwarten

Im Fall der zVT „Beobachtendes Abwarten“ können GKV-Leistungen patientenindividuell unterschiedlich auftreten und damit nicht konkret benannt werden.

Geben Sie in Tabelle 3-16 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-14 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-15 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV- Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-17 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

3.3.5.1 Zusammenfassung der Jahrestherapiekosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	1.189,38 € bzw. 1.768,53 € ^{a,b}	Entfällt	Entfällt	1.189,38 € bzw. 1.768,53 € ^{a,b}
Zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT)					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich	Patientenindividuell unterschiedlich
a: Bezogen auf einen invasiven Eingriff pro Jahr (siehe Abschnitt 3.2.4).					
b: Abhängig vom Thrombozytenausgangswert: Patienten mit einem Thrombozytenausgangswert von ≥ 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.					

3.3.5.2 Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten unter Avatrombopag und Kosten von Thrombozytenkonzentraten im deutschen Gesundheitssystem

Wie in Abschnitt 3.3 eingangs dargestellt, kann gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ durch das zu bewertende Arzneimittel Avatrombopag (Doptelet®) die Gabe von Thrombozytenkonzentraten und deren Kosten eingespart werden. Nachfolgend werden der Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten in den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowie die Kosten von Thrombozytenkonzentraten im deutschen Gesundheitssystem dargestellt.

Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten in den pivotalen Studien

In den pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 wurde Avatrombopag (Doptelet®) jeweils gegen Placebo verglichen. In beiden Studienarmen waren zusätzlich prophylaktische

Thrombozytentransfusionen im Bedarfsfall sowie Thrombozytentransfusionen als Rettungsmaßnahmen bei Blutungen erlaubt. Wie in Abschnitt 3.1.2 erläutert, stellt das Design dieser pivotalen Studien eine adäquate Umsetzung der zVT „Beobachtendes Abwarten“ dar.

Abhängig von dem Thrombozytenausgangswert wurden die Patienten in der Avatrombopag-Gruppe in beiden Studien in zwei verschiedene Kohorten unterteilt:

- In der Kohorte mit dem niedrigeren Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/L$) erhielten die Patienten einmal täglich 60 mg Avatrombopag und
- in der Kohorte mit dem höheren Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/L$) einmal täglich 40 mg Avatrombopag.

Das primäre Ziel der pivotalen Studien war es, die Überlegenheit von Avatrombopag gegenüber Placebo hinsichtlich der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen oder Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff bei erwachsenen Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und einer CLD zu zeigen. Des Weiteren wurde sowohl im Studienbericht als auch in Modul 4 A dieses Dokuments als modifizierter primärer Endpunkt der Anteil der Studienteilnehmer dargestellt, die keine Thrombozytentransfusionen bis zu sieben Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Dieser Endpunkt beinhaltet neben prophylaktisch verabreichten Thrombozytenkonzentraten auch Thrombozytentransfusionen aufgrund von Rettungsmaßnahmen.

Die Ergebnisse der Einzelstudien als auch der meta-analytischen Zusammenfassung der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 demonstrieren, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die Thrombozytentransfusionen benötigen, deutlich gegenüber der zVT verringert:

- In der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Thrombozytentransfusionen benötigten, bei insgesamt 28,1 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 62,6 % in der Placebo-Gruppe².
- In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert liegt der Anteil der Studienteilnehmer, die eine Thrombozytentransfusionen benötigten, bei insgesamt 7,7 % in der Avatrombopag-Gruppe im Vergleich zu 59,7 % in der Placebo-Gruppe³.

Werden die in den Studien eingesetzten Thrombozytenkonzentrate entsprechend der Anteile von Patienten mit oder ohne Thrombozytentransfusion gewichtet, kann der mittlere Verbrauch pro Patienten und invasivem Eingriff für jede Kohorte berechnet werden. Demnach erhielten in der Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert die Patienten in der Avatrombopag-Gruppe durchschnittlich 1,69 Thrombozytenkonzentrate, während dieser Wert in der Placebo-

² Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert – Anzahl der Non-Responder, d. h. der Studienteilnehmer mit einer Thrombozytentransfusion:

- Avatrombopag-Gruppe: 45 von 160 Studienteilnehmern (28,1 %)
- Placebo-Gruppe: 57 von 91 Studienteilnehmern (62,6 %)

³ Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert – Anzahl der Non-Responder, d. h. der Studienteilnehmer mit einer Thrombozytentransfusion:

- Avatrombopag-Gruppe: 9 von 117 Studienteilnehmern (7,7 %)
- Placebo-Gruppe: 40 von 67 Studienteilnehmern (59,7 %)

Gruppe im Mittel bei 4,20 Thrombozytenkonzentraten lag⁴. In der Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert erhielten die Patienten in der Avatrombopag-Gruppe durchschnittlich 0,37 Thrombozytenkonzentrate, in der Placebo-Gruppe jedoch 3,32 Thrombozytenkonzentrate⁵.

Abrechnung von Thrombozytenkonzentraten

Thrombozytenkonzentrate werden im Krankenhaus über Zusatzentgelte (ZE) abgerechnet. Gemäß der Anlage 5 „Zusatzentgelte-Katalog“ des aG-DRG-Fallpauschalen-Katalogs 2021 [14] gelten je nach Art der Thrombozytenkonzentrate unterschiedliche Zusatzentgelte. Dabei steht das Zusatzentgelt ZE146 für die Gabe von Pool-Thrombozytenkonzentraten, ZE147 für die Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten und ZE108 für die Gabe von patientenbezogenen Thrombozytenkonzentraten (Tabelle 3-18).

Tabelle 3-18: Zusatzentgelte für die Gabe Pool- (ZE146), Apherese-(ZE147) und patientenbezogenen (ZE108) Thrombozytenkonzentraten

Zusatzentgelt	Bezeichnung	Betrag bei 1 TK	Betrag bei 2 TK	Betrag bei 3 TK	Betrag bei 4 TK	Betrag bei 5 TK
ZE146	Gabe von Thrombozytenkonzentraten	-	566,55 €	849,83 €	1.133,11 €	1.416,39 €
ZE147	Gabe von Apherese-Thrombozytenkonzentraten	354,04 €	708,08 €	1.062,12 €	1.416,16 €	1.770,21 €
ZE108	Gabe von patientenbezogenen Thrombozytenkonzentraten	401,42 €	802,85 €	1.365,22 €	1.365,22 €	2.207,83 €

Das Zusatzentgelt ZE146 wird bei Erwachsenen ab einer Gabe von vier Thrombozytenkonzentraten, das Zusatzentgelt ZE147 ab einer Gabe von zwei Apherese-Thrombozytenkonzentraten ausgelöst.
TK: Thrombozytenkonzentrat; ZE: Zusatzentgelt

Verbrauch und Art der eingesetzten Thrombozytenkonzentrate sind patientenindividuell unterschiedlich; Einsparungen von bis zu 2.207,83 € sind möglich.

⁴ Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert – Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten (TK):

- Avatrombopag-Gruppe:
 - Durchschnittlicher Verbrauch: 271,0 TK / 160 Studienteilnehmer = 1,69 TK / Studienteilnehmer
- Placebo-Gruppe:
 - Durchschnittlicher Verbrauch: 382,2 TK / 91 Studienteilnehmer = 4,20 TK / Studienteilnehmer

⁵ Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert – Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten (TK):

- Avatrombopag-Gruppe:
 - Durchschnittlicher Verbrauch: 43,0 TK / 117 Studienteilnehmer = 0,37 TK / Studienteilnehmer
- Placebo-Gruppe:
 - Durchschnittlicher Verbrauch: 222,6 TK / 67 Studienteilnehmer = 3,32 TK / Studienteilnehmer

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Avatrombopag (Doptelet®) ist zugelassen zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [12].

Abgesehen von der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist Avatrombopag (Doptelet®) das bislang einzig in Deutschland zur Verfügung stehende Arzneimittel in dieser Indikation.

Kontraindikationen

Die Fachinformation für Avatrombopag (Doptelet®) weist keine Patientengruppe aus, für die die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel kontraindiziert ist. Gegenanzeigen sind lediglich in Bezug auf eine Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff selber oder einem der in Doptelet® enthaltenen Arzneiträgerstoffe erwähnt [12], ein Einfluss auf die Versorgungsanteile ist hierbei zu vernachlässigen.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen im Versorgungsalltag sind derzeit nicht verfügbar. Auf Basis der Studiendaten der pivotalen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 (siehe Modul 4 A) und auch aufgrund der Tatsache, dass es sich bei der hier relevanten Indikation um eine fünftägige Kurzzeitbehandlung mit Avatrombopag (Doptelet®) handelt, ist aber nicht mit einer nennenswerten Rate an Therapieabbrüchen zu rechnen [9, 11].

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

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 [15-26]. Bei der Behandlung der Patienten mit Thrombozytenkonzentrat sind vor allem Transfusions-assoziierte Komplikationen einschließlich viraler oder bakterieller Infektionen zu bedenken [15, 18]. Darüber hinaus ist ein immunologisch bedingter Refraktärzustand des Patienten gegenüber der Behandlung mit Thrombozytenkonzentrat mit bis zu 50 % eine der häufigsten Komplikationen bei wiederholten Transfusionen [15-17, 19].

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 [20]. Dieser Umstand wird durch besondere Situationen wie beispielsweise die Corona-Pandemie noch weiter verschärft [21-23]. Es ist nicht auszuschließen, dass andere Infektionskrankheiten oder Umstände auch in Zukunft zu ähnlichen Herausforderungen bei der Versorgung mit Blutprodukten führen [24, 25]. Vor diesem Hintergrund sind Blutproduktesparende Therapiemöglichkeiten, wie beispielsweise eine Therapie mit Avatrombopag sie darstellt, als versorgungsrelevant zu betrachten.

Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studien wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktische Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigen, deutlich verringert [9-11]. 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.

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 [9, 11]. Somit ist das Zeitfenster für den geplanten Eingriff, in welchem die Thrombozytenwerte hoch genug sind, um das Blutungsrisiko gering zu halten, mit vier Tagen [12] 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 [9-11].

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.

Angesichts der Limitationen von Thrombozytenkonzentraten vor allem auch in Bezug auf ihre Sicherheit und Verfügbarkeit besteht ein hoher medizinischer Bedarf für eine orale, schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapie einer schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist [15]. Durch Avatrombopag (Doptelet[®]) kann dieser Bedarf nun gedeckt und das klinische Management dieser Patienten verbessert

werden [9-11]. Es ist davon auszugehen, dass Patienten eine Behandlung mit Avatrombopag gegenüber einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion präferieren.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine verlässliche quantitative Abschätzung der Versorgungsanteile ist derzeit nicht möglich. In Anbetracht des therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzens von Avatrombopag (Doptelet[®]) und der limitierten therapeutischen Alternativen im Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass das zu bewertende Arzneimittel im Versorgungsalltag eine relevante Therapieoption darstellt.

Zusätzlich zu der Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, wird Avatrombopag (Doptelet[®]) auch angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [12]. Während es sich im ersten Anwendungsgebiet um eine fünftägige Kurzzeitbehandlung handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), wird Avatrombopag (Doptelet[®]) bei der primären chronischen ITP als Dauertherapie eingesetzt (siehe Modul 3 B). Daher ergeben sich deutlich höhere Verordnungsanteile von Avatrombopag (Doptelet[®]) für die Behandlung von Patienten mit einer primären chronischen ITP im Vergleich zu der Versorgung von Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe

Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag (Doptelet[®]) basieren auf der gegenwärtig gültigen Fachinformation [12]. Angaben zur zVT beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-021 [1].

Der angegebene Abgabepreis von Avatrombopag für eine Packung Doptelet[®] mit 10 Filmtabletten und eine Packung Doptelet[®] mit 15 Filmtabletten entspricht dem vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [13] ermittelt worden.

Zur Ermittlung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels wurde ebenfalls die Fachinformation herangezogen [12].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5.1) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Zur Ermittlung des mittleren Verbrauchs von Thrombozytenkonzentraten bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag (Doptelet[®]) gegenüber der zVT „Beobachtendes Abwarten“ wurden die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gemäß Modul 4 A und Studienbericht [11, 27, 28] herangezogen. Für die Darstellung der Zusatzentgelte für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten wurde auf den Fallpauschalen-Katalog 2021 des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) [14] zurückgegriffen. Allgemeine Angaben zu Studienergebnissen für Avatrombopag [9-11] zur Versorgung der Patienten im klinischen Alltag beruhen auf Leitlinien und der einschlägigen Literatur [2-8].

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde auf die Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet[®]) [12], auf Angaben aus Modul 4 A und Modul 3 B sowie auf Leitlinien und einschlägige Literatur [9-11, 15-25] zurückgegriffen.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-021. [VERTRAULICH].
2. Bundesärztekammer (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-

Leitlinien BAEK zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020.pdf.

3. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J, Goede J, Griebßhammer M, Jost E, et al. (2019): Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@guideline/html/index.html>.
4. Newland A, Bentley R, Jakubowska A, Liebman H, Lorens J, Peck-Radosavljevic M, et al. (2019): A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*; 24(1):679-719.
5. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM, Caldwell SH (2019): AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology*; 157(1):34-43.
6. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): NICE guideline: Blood transfusion. [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.
7. Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. (2015): Platelet Transfusion: A Clinical Practice Guideline From the AABB. *Annals of Internal Medicine*; 162(3):205-13.
8. Samama CM, Djoudi R, Lecompte T, Nathan-Denizot N, Schved J-F, AFSSAPS Expert Group (2005): Perioperative platelet transfusion: recommendations of the Agence française de sécurité sanitaire des produits de santé (AFSSaPS) 2003. *Canadian Journal of Anesthesia*; 52(1):30-7.
9. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N, Kayali Z, Mitrut P, Tak WY, et al. (2018): Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology*; 155(3):705-18.
10. Xu H, Cai R (2019): Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Expert Review of Clinical Pharmacology*; 12(9):859-65.
11. Poordad F, Terrault NA, Alkhouri N, Tian W, Allen LF, Rabinovitz M (2020): Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *International Journal of Hepatology*; 2020:5421632.
12. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
13. Bundesregierung (1980): Arzneimittelpreisverordnung (AMPreisV) vom 14. November 1980 (BGBl. I S. 2147), die zuletzt durch Artikel 2 der Verordnung vom 9. Oktober 2019 (BGBl. I S. 1450) geändert worden ist. [Zugriff: 09.07.2020]. URL: <https://www.gesetze-im-internet.de/ampreisv/AMPreisV.pdf>.
14. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2020): Fallpauschalen-Katalog 2021, Anlage 5 „Zusatzentgelte-Katalog“. [Zugriff: 21.12.2020]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021.
15. Poordad F (2007): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):5-11.
16. Brown Jr RS (2007): Review article: a pharmacoeconomic analysis of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*; 26(Suppl 1):41-8.

17. Kerkhoffs J-LH, Eikenboom JCJ, Van De Watering LMG, Van Wordragen-Vlaswinkel RJ, Wijermans PW, Brand A (2008): The clinical impact of platelet refractoriness: correlation with bleeding and survival. *Transfusion*; 48(9):1959-65.
18. Bihl F, Castelli D, Marincola F, Dodd RY, Brander C (2007): Transfusion-transmitted infections. *Journal of Translational Medicine*; 5(1):25.
19. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S, Bassej SJ, Hersey P, Kerr JP, et al. (2017): Guidelines for the use of platelet transfusions. *British Journal of Haematology*; 176(3):365-94.
20. Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e.V. (DGHO) (2016): Stellungnahme zur Bereitstellung und Finanzierung von Thrombozytenkonzentraten. [Zugriff: 27.01.2020]. URL: https://www.dgho.de/publikationen/stellungnahmen/gute-aerztliche-praxis/thrombozytentransfusion/DGHO-Stellungnahme_Thrombozytentransfusion.pdf/view.
21. Ärzteblatt (2020): Blutkonserven werden knapp. [Zugriff: 07.01.2021]. URL: <https://www.aerzteblatt.de/nachrichten/113048/Blutkonserven-werden-knapp>.
22. Meißner T (2020): Transfusionsmediziner warnen - Blutprodukte sind weiterhin knapp. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/Blutprodukte-sind-weiterhin-knapp-412836.html>.
23. John A (2020): Bedrohlich blutarm. [Zugriff: 29.10.2020]. URL: <https://www.tagesschau.de/inland/blutspenden-mangel-101.html>.
24. Evatt B (2006): Infectious Disease in the Blood Supply and the Public Health Response. *Seminars in Hematology*; 43(2 Suppl 3):S4-S9.
25. Augurzky B, Decker S, Hentschker C, Mensen A (2019): BARMER Krankenhausreport 2019: Patient Blood Management. [Zugriff: 12.11.2020]. URL: <https://www.barmer.de/blob/200246/97dc5e63677340532d5de29b0119881c/data/dl-report-komplett.pdf>.
26. Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. (2020): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
27. Eisai Inc (2017): Clinical Study Report. E5501-G000-310. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. [VERTRAULICH].
28. Eisai Inc (2017): Clinical Study Report. E5501-G000-311. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure. [VERTRAULICH].

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Avatrombopag (Doptelet®) wurden der Fachinformation entnommen [1]. Bei Angaben zur Dosierung, Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen und Nebenwirkungen wurde nur auf das hier relevante Anwendungsgebiet abgestellt.

Anwendungsgebiete

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

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

Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die Behandlung muss von einem Arzt eingeleitet und laufend überwacht werden, der Erfahrungen mit der Therapie hämatologischer Erkrankungen hat. Doptelet sollte zusammen mit einer Mahlzeit immer zur gleichen Tageszeit (z. B. morgens oder abends) eingenommen werden, auch wenn die Einnahme seltener als einmal täglich erfolgt.

Vor der Einnahme von Doptelet und am Tag eines Eingriffs müssen die Thrombozytenwerte bestimmt werden. Damit wird sichergestellt, dass es bei den in den Abschnitten „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ genannten Patientenpopulationen zu einer angemessenen Erhöhung der Thrombozytenwerte kommt und nicht zu einer unerwartet hohen Erhöhung.

Die empfohlene Tagesdosis von Avatrombopag basiert auf den Thrombozytenwerten des Patienten (siehe Tabelle 3-19). 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.

Tabelle 3-19: Empfohlene Tagesdosis bei Avatrombopag

Thrombozytenwert ($\times 10^9/L$)	Einmal tägliche Einnahme	Anwendungsdauer
< 40	60 mg (3 Tabletten mit je 20 mg)	5 Tage
≥ 40 bis < 50	40 mg (2 Tabletten mit je 20 mg)	5 Tage

Dauer der Anwendung

Aufgrund begrenzter Informationen sollte Avatrombopag nicht länger als fünf Tage eingenommen werden.

Verspätete oder vergessene Einnahme

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, muss diese eingenommen werden, sobald daran gedacht wird. Es sollten allerdings nicht zwei Dosen gleichzeitig als Ausgleich für eine ausgelassene Dosis eingenommen werden. Die nächste Dosis sollte am nächsten Tag zur üblichen Zeit eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen*Ältere Patienten*

Es ist keine Dosisanpassung bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder darüber erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Avatrombopag wird nicht über die Nieren ausgeschieden, daher ist keine Dosisanpassung bei Patienten mit leicht oder mäßig eingeschränkter Nierenfunktion erforderlich. Avatrombopag wurde nicht an Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung untersucht (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Stadium A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Stadium B) Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich.

Aufgrund begrenzter verfügbarer Informationen ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C, MELD-Score > 24) nicht erwiesen (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“). Bei diesen Patienten ist nicht zu erwarten, dass eine Dosisanpassung erforderlich ist. Die Behandlung mit Avatrombopag sollte bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung nur durchgeführt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt (siehe Abschnitt „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Begleiterkrankungen

Da nur begrenzte oder keine Daten vorliegen, ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag bei erwachsenen Patienten mit chronischer ITP und HIV oder HCV oder bei Patienten mit bekanntem systemischen Lupus erythematodes, akuter Hepatitis, aktiver chronischer Hepatitis, Zirrhose, lymphoproliferativer Erkrankung, myeloproliferativen Erkrankungen, Leukämie, myelodysplastischem Syndrom (MDS), maligner Begleiterkrankung und bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankung (z. B. kongestive Herzinsuffizienz Grad III/IV, Vorhofflimmern, Status nach Koronararterien-Bypass oder Stent-Platzierung) nicht erwiesen.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Avatrombopag bei Kindern unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Funktionsverlustvarianten von CYP2C9

Bei Patienten mit den Funktionsverlustvarianten CYP2C9*2 und CYP2C9*3 kann sich die Exposition gegenüber Avatrombopag erhöhen. Gesunde Probanden (n = 2), die homozygot für diese Mutationen waren (langsame Metabolisierer), wiesen im Vergleich zu Probanden mit Wild-Typ-CYP2C9 eine etwa 2-fach höhere Exposition auf.

Art der Anwendung

Doptelet ist zum Einnehmen, und die Tabletten sollten zusammen mit einer Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen Avatrombopag oder einen der in Abschnitt 6.1 „Liste der sonstigen Bestandteile“ der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombotische/ thromboembolische Ereignisse

Bei Patienten mit CLD besteht ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Bei Patienten mit CLD mit Thrombozytenwerten von $> 200 \times 10^9/L$, die einen TRA erhielten, wurde eine erhöhte Häufigkeit von Pfortaderthrombosen gemeldet (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“). Bei Patienten mit chronischer ITP traten bei 7 % (9/128) der Patienten, die Avatrombopag erhielten, thromboembolische Ereignisse (arteriell oder venös) auf (siehe Abschnitt „Nebenwirkungen“).

Doptelet wurde nicht an Patienten, bei denen früher thromboembolische Ereignisse aufgetreten waren, untersucht. Das potenziell erhöhte thrombotische Risiko muss bei der Verabreichung von Doptelet an Patienten mit bekannten Risikofaktoren für Thromboembolien, einschließlich aber nicht beschränkt auf genetisch bedingte prothrombotische Erkrankungen (Faktor-V-Leiden, Prothrombin 20210A, Antithrombinmangel oder Protein C- oder S-Mangel), fort-

geschrittenem Alter, bei Patienten, die über längere Zeit immobilisiert waren, maligne Erkrankungen haben, Kontrazeptiva oder Hormonersatztherapie anwenden, nach Operation/Trauma, adipös sind oder rauchen, berücksichtigt werden. Doptelet sollte Patienten mit CLD oder chronischer ITP nicht zur Normalisierung der Thrombozytenwerte verabreicht werden.

QTc-Verlängerung unter Begleitmedikation

Bei Expositionen ähnlich jener, die mit der 40 mg- und 60 mg-Dosis erreicht werden, führte Doptelet nicht zu einer klinisch relevanten Verlängerung des QT-Intervalls. Ausgehend von der Analyse der gepoolten Daten aus klinischen Studien mit Patienten mit CLD sind unter dem höchsten empfohlenen therapeutischen Dosierungsschema keine QTc-Verlängerungen von mehr als 20 ms (Mittelwert) zu erwarten. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn Doptelet gleichzeitig mit moderaten oder starken dualen CYP3A4/5- und CYP2C9-Hemmern oder mit moderaten oder starken CYP2C9-Hemmern verabreicht wird, da diese Arzneimittel die Exposition gegenüber Avatrombopag erhöhen können. Bei Patienten mit Funktionsverlustvarianten von CYP2C9 ist ebenfalls Vorsicht geboten, da diese die Exposition gegenüber Avatrombopag erhöhen können.

Wiederauftreten von Thrombozytopenie und Blutungen nach Beendigung der Behandlung bei Patienten mit chronischer ITP

Nach Beendigung der Behandlung mit Avatrombopag wird die Thrombozytopenie bei Patienten mit ITP wahrscheinlich wieder auftreten. Bei der Mehrzahl der Patienten gehen die Thrombozytenwerte innerhalb von zwei Wochen nach dem Absetzen von Avatrombopag wieder auf die Ausgangswerte zurück. Dies kann das Blutungsrisiko erhöhen und in einigen Fällen zu Blutungen führen. Das Blutungsrisiko ist erhöht, wenn Avatrombopag abgesetzt wird bei gleichzeitiger Anwendung von Antikoagulanzen oder Thrombozytenaggregationshemmern. Bei Beendigung der Behandlung mit Avatrombopag sind die Patienten engmaschig auf ein Absinken des Thrombozytenwertes zu überwachen und entsprechend medizinisch zu versorgen, um Blutungen zu vermeiden. Es wird empfohlen, die ITP-Therapie gemäß den aktuellen Behandlungsleitlinien wieder aufzunehmen, wenn Avatrombopag abgesetzt wird. Eine zusätzliche medizinische Versorgung könnte u. a. eine Beendigung der Therapie mit Antikoagulanzen und/oder Thrombozytenaggregationshemmern, eine Umkehrung der Antikoagulation oder Thrombozytentransfusion beinhalten.

Zunahme von Retikulin im Knochenmark

Eine Zunahme des Retikulins im Knochenmark ist vermutlich die Folge einer Stimulierung des TPO-Rezeptors. Dies führt zu einer erhöhten Anzahl von Megakaryozyten im Knochenmark, wodurch wiederum Zytokine freigesetzt werden können. Morphologische Veränderungen in peripheren Blutzellen können auf vermehrtes Retikulin hinweisen; der Nachweis kann mittels Knochenmarkbiopsie erfolgen. Daher empfiehlt es sich, vor und während der Behandlung mit Avatrombopag einen peripheren Blutaussstrich und ein großes Blutbild durchzuführen, um die Zellen auf etwaige morphologische Anomalien zu untersuchen.

Wenn ein Wirksamkeitsverlust und ein auffälliger peripherer Blutaussstrich beobachtet werden, ist Avatrombopag abzusetzen und beim Patienten eine körperliche Untersuchung durchzuführen. Ferner sollte eine Knochenmarkbiopsie mit entsprechender Retikulinfärbung in Betracht gezogen werden. Falls die Ergebnisse einer früheren Knochenmarkbiopsie vorliegen, sollte ein Vergleich erfolgen. Bei anhaltender Wirksamkeit und auffälligem peripheren Blutaussstrich sollte der Arzt den Patienten einer geeigneten klinischen Beurteilung unterziehen, einschließlich einer eventuellen Knochenmarkbiopsie. Das Risiko-Nutzen-Verhältnis von Avatrombopag und anderen Behandlungsmöglichkeiten für ITP sind neu zu bewerten.

Progression eines bestehenden MDS

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Doptelet zur Behandlung von Thrombozytopenie aufgrund eines MDS ist nicht erwiesen. Doptelet sollte nicht außerhalb von klinischen Studien bei dieser Art der Thrombozytopenie angewendet werden.

Es bestehen theoretische Bedenken, dass TRA die Progression bestehender maligner hämatologischer Erkrankungen wie MDS fördern könnten. TRA sind Wachstumsfaktoren, die zur Expansion und Differenzierung thrombopoetischer Vorläuferzellen sowie zur Thrombozytenbildung führen. Der TPO-Rezeptor wird vorwiegend auf der Oberfläche von Zellen der myeloischen Zelllinie exprimiert. Es bestehen Bedenken, dass TPO-Rezeptor-Agonisten die Progression bestehender maligner Erkrankungen der Hämatopoese wie MDS fördern könnten.

Bei erwachsenen und älteren Patienten muss die Diagnose einer ITP durch Ausschluss anderer klinischer Entitäten, bei denen eine Thrombozytopenie vorliegt, bestätigt werden. Das gilt insbesondere für den Ausschluss eines MDS. Es sollte erwogen werden, im Laufe der Erkrankung und Behandlung eine Knochenmarkaspiration und -biopsie vorzunehmen, vor allem bei Patienten über 60 Jahren sowie Patienten mit systemischen Symptomen oder anomalen Anzeichen wie beispielsweise einer erhöhten Anzahl peripherer Blasten.

Schwere Leberfunktionsstörung

Es liegen nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Avatrombopag bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Stadium C, MELD-Score > 24) vor. Die Behandlung mit Avatrombopag sollte bei diesen Patienten nur durchgeführt werden, wenn der erwartete Nutzen die zu erwartenden Risiken überwiegt (siehe Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen sollten entsprechend der klinischen Praxis durch engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Verschlechterung oder eines neuen Auftretens von hepatischer Enzephalopathie, Aszites und Neigung zu Thrombose bzw. Blutungen anhand von Leberfunktionsuntersuchungen, Untersuchungen zur Beurteilung des Gerinnungsstatus sowie ggf. durch bildgebende Verfahren des Portalgefäßsystems unterstützt werden.

Patienten mit einer Lebererkrankung im Child-Pugh-Stadium C, die vor einem invasiven Eingriff Avatrombopag einnehmen, sollten am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden.

Anwendung bei Patienten mit CLD, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen

Das Ziel der Behandlung mit Doptelet ist die Erhöhung der Thrombozytenwerte. Auch wenn das Nutzen-Risiko-Profil bei anderen Eingriffen, die nicht speziell in den klinischen Studien untersucht wurden, wahrscheinlich ähnlich ist, wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Avatrombopag bei großen operativen Eingriffen, wie Laparotomie, Thorakotomie, Operation am offenen Herzen, Kraniotomie oder Organexzisionen, nicht nachgewiesen.

Wiederbehandlung für Patienten mit CLD, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen

Es gibt nur begrenzte Informationen zur Anwendung von Avatrombopag bei Patienten, die zuvor bereits Avatrombopag erhalten hatten.

Gleichzeitige Verabreichung von Interferon-Präparaten

Es ist bekannt, dass Interferon-Präparate die Thrombozytenwerte verringern, dies sollte bei der gleichzeitigen Verabreichung von Avatrombopag mit Interferon-Präparaten berücksichtigt werden.

Lactose

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder einer Glucose-Galactose-Malabsorption, sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

P-gp-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit P-Glykoprotein (P-gp) -Hemmern führte zu nicht klinisch signifikanten Veränderungen in der Exposition. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

CYP3A4/5- und CYP2C9-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit moderaten oder starken dualen Hemmern von CYP3A4/5 und CYP2C9 (z. B. Fluconazol) erhöht die Exposition gegenüber Avatrombopag. Durch die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit moderaten oder starken CYP2C9-Hemmern erhöht sich voraussichtlich die Exposition gegenüber Avatrombopag.

Es ist nicht zu erwarten, dass der Anstieg der Exposition gegenüber Avatrombopag aufgrund der 5-tägigen Behandlungsdauer eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Thrombozytenwerte hat, und es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Diese Patienten sollten jedoch am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden

(siehe Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“ und Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

CYP3A4/5- und CYP2C9-Induktoren

Die gleichzeitige Anwendung moderater oder starker dualer Induktoren von CYP3A4/5 und CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Enzalutamid) verringert die Exposition gegenüber Avatrombopag und kann zu einer verminderten Wirkung auf die Thrombozytenwerte führen. Durch die gleichzeitige Anwendung von Avatrombopag mit moderaten oder starken CYP2C9-Induktoren verringert sich voraussichtlich die Exposition gegenüber Avatrombopag.

Aufgrund der 5-tägigen Behandlungsdauer ist nicht zu erwarten, dass der Rückgang der Exposition gegenüber Avatrombopag eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Thrombozytenwerte hat. Eine Dosisanpassung wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 5.2 „Pharmakokinetische Eigenschaften“ der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Avatrombopag bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation). Die Anwendung von Doptelet während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es gibt keine klinischen Daten darüber, ob Avatrombopag in der Muttermilch vorhanden ist, ob Avatrombopag Auswirkungen auf das gestillte Kind hat oder ob und ggf. welche Auswirkungen es auf die Milchproduktion hat. Es ist nicht bekannt ob Avatrombopag bzw. dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen. Avatrombopag konnte in der Milch lactierender Ratten nachgewiesen werden, siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation. Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Doptelet verzichtet werden soll/ die Behandlung mit Doptelet zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Die Auswirkungen von Avatrombopag auf die menschliche Fruchtbarkeit wurden nicht ermittelt und ein Risiko kann nicht ausgeschlossen werden. In Tierversuchen hatte Avatrombopag keinen Einfluss auf die männliche und weibliche Fertilität oder die frühe Embryogenese bei Ratten (siehe Abschnitt 5.3 „Präklinische Daten zur Sicherheit“ der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Doptelet hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Sicherheit von Avatrombopag wurde in zwei randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Studien, ADAPT-1 und ADAPT-2, in denen 430 Patienten mit CLD und Thrombozytopenie entweder Avatrombopag (n = 274) oder ein Placebo (n = 156) erhielten, bewertet, wobei eine Sicherheitsbewertung nach der Einnahme durchgeführt wurde.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 3-20) sind nach bevorzugtem Begriff, Systemorganklasse sowie nach Häufigkeit klassifiziert. Die Häufigkeitskategorien sind folgendermaßen definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1000$ bis $< 1/100$); selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$).

Tabelle 3-20: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen – Studienpopulation mit CLD

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie ^a)	Häufig	Gelegentlich
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		Anämie
Gefäßerkrankungen		Pfortaderthrombose
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Knochenschmerzen Myalgie
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Müdigkeit	Pyrexie
a: MedDRA-Version 19.1. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (<i>Medical Dictionary for Regulatory Activities</i>)		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thromboembolische Ereignisse

In den klinischen Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 mit Patienten mit Thrombozytopenie und CLD trat bei einem Patienten (n = 1/430) eine Pfortaderthrombose als behandlungsbedingtes Ereignis auf, das 14 Tage nach der Beendigung der Behandlung mit Doptelet gemeldet wurde. Diese Nebenwirkung wurde als nicht schwerwiegend eingestuft.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Avatrombopag. Im Falle einer Überdosierung oder bei Verdacht auf eine Überdosierung sollte die Verabreichung von Doptelet abgebrochen und die Thrombozytenwerte sollten sorgfältig überwacht werden, da Avatrombopag die Thrombozytenwerte dosisabhängig erhöht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bekannt.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIB (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Avatrombopag (Doptelet®) wurden dem Anhang II der Produktinformation entnommen [2].

Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels [Summary of Product Characteristics, SmPC], Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports, PSUR)

Die Anforderungen an die Einreichung von PSUR für dieses Arzneimittel sind in der nach Art. 107c Abs. 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) – und allen künftigen Aktualisierungen – festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bekannt.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen für Avatrombopag (Doptelet®) keine Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind, vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bekannt.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Avatrombopag (Doptelet®) wurden dem Anhang II der Produktinformation [2] sowie dem EPAR [3] entnommen.

Bedingungen oder Einschränkungen für die sichere und wirksame Anwendung des Arzneimittels

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;

- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Die folgende Tabelle 3-21 stellt die im EPAR dargestellte Auflistung der Sicherheitsbedenken aus Abschnitt 2.7 „*Risk Management Plan*“ dar (RMP Version 2.0).

Tabelle 3-21: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Keine
Wichtige potenzielle Risiken	Thrombotische/ thromboembolische Ereignisse Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium C Knochenmarkfibrose in Bezug auf eine Langzeitbehandlung (Off-Label) und wiederholte Behandlung Wiederauftreten (<i>Rebound</i>) einer Thrombozytopenie mit oder ohne Blutung nach Beendigung der Therapie (Langzeitbehandlung)
Fehlende Informationen	Anwendung bei splenektomierten Patienten Anwendung bei Patienten, die mit interferonhaltigen Produkten behandelt werden Sicherheit bei Patienten, die sich einer hochinvasiven Prozedur unterziehen Anwendung bei Patienten mit einem MELD-Score > 24
MELD: <i>Model for End Stage Liver Disease</i>	

Die Tabelle 3-22 ist eine Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen (*Risk Minimisation Measures*, RMM) und Pharmakovigilanz (PV) -Aktivitäten, die dem Abschnitt 2.7 „*Risk Management Plan*“ des EPAR entnommen wurden (RMP Version 2.0).

Tabelle 3-22: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Wichtige identifizierte Risiken		
Keine.		
Wichtige potenzielle Risiken		
Thrombotische/ thromboembolische Ereignisse	Routine-RMM: • SmPC, Abschnitte 4.4 and 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: • Follow-Up-Fragebogen Zusätzliche PV-Aktivitäten: Keine

Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium C	Routine-Risiko-Kommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitte 4.2 und 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: <ul style="list-style-type: none"> • Follow-Up-Fragebogen Zusätzliche PV-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • PASS, Kategorie 3: Leberbezogene Sicherheit von Avatrombopag bei Patienten mit einer Lebererkrankung mit Child-Pugh-Stadium C oder MELD-Score > 24
Knochenmarkfibrose in Bezug auf eine Langzeitbehandlung (Off-Label) und wiederholte Behandlung	Keine Routine-RMM spezifisch für Knochenmarkfibrose Routine-Risiko-Kommunikation für Langzeitbehandlung (Off-Label) und wiederholte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitte 4.2 und 4.4 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten
Wiederauftreten (<i>Rebound</i>) einer Thrombozytopenie mit oder ohne Blutung nach Beendigung der Therapie (Langzeitbehandlung)	Routine-RMM: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitt 4.2 • Packungsbeilage, Abschnitt 3 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten
Fehlende Informationen		
Anwendung bei splenektomierten Patienten	Keine RMM	Routine-PV-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten, die mit interferonhaltigen Produkten behandelt werden	Routine-RMM: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten
Sicherheit bei Patienten, die sich einer hochinvasiven Prozedur unterziehen	Routine-RMM: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitt 4.4 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten
Anwendung bei Patienten mit einem MELD-Score > 24	Routine-RMM: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Weitere RMM: Keine	Routine-PV-Aktivitäten zusätzlich zur Berichterstattung von Nebenwirkungen und Signalerkennung: <ul style="list-style-type: none"> • Follow-Up-Fragebogen Zusätzliche PV-Aktivitäten: <ul style="list-style-type: none"> • PASS, Kategorie 3: Leberbezogene Sicherheit von Avatrombopag bei Patienten mit einer Lebererkrankung mit Child-Pugh-Stadium C oder MELD-Score > 24

MELD: *Model for End Stage Liver Disease*; PASS: Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (*Post-Authorisation Safety Study*); PV: Pharmakovigilanz; RMM: Risikominimierende Maßnahmen (*Risk Minimisation Measures*); SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (*Summary of Product Characteristics*)

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bekannt.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es liegen für Avatrombopag (Doptelet[®]) keine weiteren, über die zuvor genannten hinausgehenden Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es sind keine abweichenden Anforderungen für Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bekannt.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 getroffenen Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Avatrombopag (Doptelet[®]) wurden der Fachinformation [1], dem Anhang II der Produktinformation [2] sowie dem EPAR [3] entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen

allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Produktinformation - Doptelet 20 mg Filmtabletten; Stand: Januar 2021. [Zugriff: 26.01.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210118150552/anx_150552_de.pdf.
3. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2019): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. [Zugriff: 12.12.2019]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-23 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-23 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-23: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet®) ist Januar 2021 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-23, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-23 bei.

Aus der Anwendung von Avatrombopag (Doptelet®) ergeben sich keine zusätzlichen ärztlichen Leistungen, und alle ärztlichen Leistungen gemäß Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels sind im aktuell gültigen Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vollständig abgebildet.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Für die obenstehenden Angaben wurde die EBM-Version der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (KBV) vom 07.01.2021 (Stand: 1. Quartal 2021) verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 1. Quartal 2021. [Zugriff: 12.01.2021]. URL: https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_1._Quartal_2021.pdf.