

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Avatrombopag (Doptelet[®])

Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Modul 3 B

Primäre chronische Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien nicht ansprechen

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	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	18
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	21
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	27
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	32
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	33
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	34
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	40
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	40
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	44
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	47
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	51
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	55
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	56
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	59
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	75
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	75
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	76
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	78
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	79
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	79
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	80
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	81

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Epidemiologische Studien zur Inzidenz der ITP bei Erwachsenen	22
Tabelle 3-2: Schätzung der Inzidenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland	24
Tabelle 3-3: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen	25
Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland	26
Tabelle 3-5: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	28
Tabelle 3-6: Anzahl der erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP in Deutschland	29
Tabelle 3-7: Anzahl der therapierefraktären Patienten mit primärer chronischer ITP	31
Tabelle 3-8: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)	32
Tabelle 3-9: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	41
Tabelle 3-10: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	44
Tabelle 3-11: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	45
Tabelle 3-12: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	48
Tabelle 3-13: Arzneimittelkosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	50
Tabelle 3-14: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-15: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	54
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	55
Tabelle 3-17: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)	56
Tabelle 3-18: Dosisanpassungen von Avatrombopag für Patienten mit primärer chronischer ITP	64
Tabelle 3-19: Dosisstufen von Avatrombopag für die Titration bei Patienten mit primärer chronischer ITP	64
Tabelle 3-20: Empfohlene Anfangsdosis von Avatrombopag für Patienten mit primärer chronischer ITP basierend auf Begleitmedikationen	65

Tabelle 3-21: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen – Studienpopulation mit chronischer primärer ITP	72
Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken	76
Tabelle 3-23: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanz-Aktivitäten	77
Tabelle 3-24: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	80

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 3-1: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation..... 29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ALT	Alanin-Aminotransferase
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ApU	Abgabepreis des pharmazeutischen Unternehmers
Art.	Artikel
AST	Aspartat-Aminotransferase
AVP	Apothekenverkaufspreis
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
CLD	Chronische Lebererkrankung (<i>Chronic Liver Disease</i>)
CTCAE	<i>Common Terminology Criteria for Adverse Events</i>
CYP	Cytochrom P450
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EPAR	<i>European Public Assessment Report</i>
EU	Europäische Union
EURD	<i>European Union Reference Dates</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GOP	Gebührenordnungsposition
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GP	Glykoprotein
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITP	Immunthrombozytopenie (<i>Immune Thrombocytopenic Purpura</i>)
IU	<i>International Unit</i>
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
k. A.	Keine Angabe

Abkürzung	Bedeutung
KBV	Kassenärztliche Bundesvereinigung
KI	Konfidenzintervall
MDS	Myelodysplastisches Syndrom
MELD	<i>Model for End Stage Liver Disease</i>
NCI	<i>National Cancer Institute</i>
NCPRR	<i>Nordic Country Patient Registry for Romiplostim</i>
PASS	Nichtinterventionelle Unbedenklichkeitsstudie nach Zulassung (<i>Post-Authorisation Safety Study</i>)
P-gp	P-Glykoprotein
PSUR	<i>Periodic Safety Update Report</i>
PV	Pharmakovigilanz
PZN	Pharmazentralnummer
RMM	Risikominimierende Maßnahmen (<i>Risk Minimisation Measures</i>)
RMP	Risikomanagement-Plan
SF-36	<i>Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey</i>
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)
Syk	<i>Spleen tyrosine kinase</i>
Th	T-Helferzellen
TPO	Thrombopoetin
TRA	Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist
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 von primärer chronischer Immuntrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1].

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

- Eltrombopag oder Romiplostim [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).

Am 27.02.2020 hat die Swedish Orphan Biovitrum GmbH beim G-BA eine Beratung gemäß § 8 AM-NutzenV beantragt. Das Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-051 hat am 13.05.2020 stattgefunden. In diesem Beratungsgespräch wurde für Avatrombopag für die Behandlung einer chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, folgende zVT festgelegt:

- Eltrombopag oder Romiplostim [2].

Im Vergleich zum Wortlaut des geplanten Anwendungsgebietes zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs wurde bei der Zulassung von Avatrombopag eine minimale und lediglich klarstellende Anpassung des Wortlauts vorgenommen [1, 2]. Der finale Wortlaut des Anwendungsgebietes ist: „Doptelet wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer Immuntrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen“ [1]. Diese minimale Anpassung hat nach Ansicht der Swedish Orphan Biovitrum GmbH keine Auswirkung auf die vom G-BA festgelegte zVT für Avatrombopag.

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

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-051 vom 13.05.2020 [2].

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-051. [VERTRAULICH].

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.

Die Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*, ITP) ist eine komplexe Autoimmunerkrankung, bei der es zur pathologischen Schädigung von Thrombozyten und zu einer Beeinträchtigung der Thrombozytenbildung kommt. Die Folge sind stark erniedrigte Thrombozytenzahlen und ein daraus resultierendes erhöhtes Blutungsrisiko [1]. Die ITP ist mit einer geschätzten Prävalenz von ungefähr 0,9 bis 2,6 pro 10.000 Personen bei Erwachsenen eine seltene Erkrankung (Orphan-Erkrankung) [2].

Basierend auf der vermuteten Krankheitsursache wird die Erkrankung in eine primäre und eine sekundäre Form eingeteilt. Die primäre ITP wird als eine erworbene Erkrankung des Immunsystems verstanden, d. h. sie ist weder vererbt noch durch eine andere Krankheit ausgelöst, wohingegen einer sekundären ITP äußere Auslöser wie Infektionen, medikamentös-induzierte Immunreaktionen oder andere Autoimmunerkrankungen zugrunde liegen [3]. Unter erwachsenen Patienten mit einer ITP wird die Erkrankung in etwa 80 % der Fälle der primären Form zugerechnet [3].

Pathophysiologie der ITP

Die Zahl der Thrombozyten im Blut ist das Ergebnis eines Gleichgewichts zwischen der Neuproduktion durch sogenannte Megakaryozyten im Knochenmark und deren Abbau in Milz und Leber sowie ihrem Verbrauch bei Blutungen und anderen Gerinnungsvorgängen. Bei Gesunden liegt der Normbereich im Blut bei 150 bis $400 \times 10^9/L$ Thrombozyten [1]. 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 [4, 5]. Eine zentrale Rolle bei der Regulation der Megakaryopoese und Thrombopoese spielt das Zytokin Thrombopoetin (TPO) [5-7]. 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 [1].

Das Gleichgewicht von Neubildung und Abbau der Thrombozyten ist bei Patienten mit einer ITP aufgrund einer komplexen Fehlregulation des Immunsystems gestört, welche einerseits den verstärkten Abbau von Thrombozyten und andererseits eine verminderte Neubildung von Thrombozyten zur Folge hat. Als wichtigster pathophysiologischer Mechanismus wird die

Bildung von Autoantikörpern gegen Thrombozyten und Megakaryozyten angenommen [8]. Diese lassen sich bei etwa 60 % der Patienten nachweisen [3].

Die Fehlregulation des Immunsystems bei Patienten mit einer ITP betrifft sowohl die B-Zell-vermittelte als auch die T-Zell-vermittelte Immunität. So ist die Zahl zirkulierender regulatorischer B- und T-Zellen deutlich vermindert und ihre Funktion beeinträchtigt [3]. Insbesondere regulatorischen T-Zellen kommt eine entscheidende Rolle bei der Unterdrückung von Autoimmunreaktionen zu, und ihre Reduktion trägt maßgeblich zum Verlust der Selbsttoleranz bei Patienten mit einer ITP bei [9]. Eine weitere wesentliche Veränderung der T-Zell-vermittelten Immunität bei Patienten mit einer ITP stellt die Verschiebung des Verhältnisses der verschiedenen Typen der T-Helferzellen hin zu einer stärker vermittelten Immunreaktion dar: Man findet eine Erhöhung der Zahl von Th1- und Th17-Zellen mit einer verstärkten Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Umgekehrt ist die Zahl der Th2-Zellen und damit ebenso die Konzentration der von ihnen produzierten inhibitorischen Zytokine verringert [3, 9].

In Folge der Fehlregulation des Immunsystems kommt es zur Produktion autoreaktiver Antikörper durch Plasmazellen und/oder autoreaktiver zytotoxischer T-Zellen:

- Autoantikörper richten sich gegen Antigene auf der Zelloberfläche der Thrombozyten, insbesondere gegen Glykoproteinkomplexe wie GP-IIb/IIIa und GP-Ib/IX [3]. Durch die Bindung der Antikörper werden Makrophagen und dendritische Zellen in der Milz und der Leber aktiviert, die die Thrombozyten phagozytieren und abbauen [3, 10]. Autoantikörper können ebenfalls an Glykoproteinkomplexe auf Megakaryozyten binden, wodurch sie morphologische und funktionelle Veränderungen dieser Zellen auslösen. Dadurch wird nicht nur die Neubildung von Thrombozyten gestört, die Autoimmunreaktion gegen Megakaryozyten führt auch zu einem vermehrten Abbau dieser wichtigen Zellen im Knochenmark (Apoptose) [3].
- Autoreaktive zytotoxische T-Zellen können Thrombozyten direkt angreifen und lysieren oder deren Apoptose auslösen [1, 11, 12]. Zytotoxische T-Zellen werden aber auch im Knochenmark gefunden, wo sie zu einer Beeinträchtigung der Funktion von Megakaryozyten und damit wiederum zu Störungen der Neubildung von Thrombozyten führen [1, 3].

Darüber hinaus besteht bei Patienten mit einer ITP ein relativer Mangel an TPO [2]. Das bedeutet, dass die TPO-Konzentrationen bei diesen Patienten in der Regel kaum erhöht und damit niedriger sind, als es bei Patienten mit einer Thrombozytopenie zu erwarten wäre. Als mögliche Ursachen dafür werden ein verstärkter Abbau von TPO zusammen mit Thrombozyten und Megakaryozyten in Milz und Leber sowie eine durch Autoantikörper verminderte TPO-Neubildung in der Leber vermutet [2, 3, 6]. Der relative TPO-Mangel ist somit ebenfalls eine indirekte Folge der Autoimmunität bei Patienten mit einer ITP.

Diagnose, Symptomatik und Verlauf der Erkrankung

Diagnose

Patienten mit einer ITP werden in der Regel mit plötzlich auftretenden Blutungssymptomen wie punktförmigen Kapillarblutungen in der Haut, sogenannten Petechien, oder Schleimhautblutungen vorstellig. Es existieren jedoch auch asymptomatische Fälle, die erst im Rahmen von Routineuntersuchungen identifiziert werden [13]. Thrombozytopenien sind im klinischen Alltag häufig. Deshalb wird ein Verdacht auf eine ITP nur weiter abgeklärt, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt [2]. Die abschließende Diagnose beruht im Wesentlichen auf dem Ausschluss anderer Ursachen für eine Thrombozytopenie [2]. Die Vorgehensweise besteht aus einer ausführlichen Anamnese und einer Reihe situationsabhängiger Untersuchungen, zu denen grundsätzlich ein peripherer Blutausschrieb zählt sowie je nach Bedarf und Verlauf der Erkrankung auch weitere diagnostische Verfahren, wie eine Testung auf *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), eine Knochenmarkbiopsie, ein Blutbild oder eine Autoimmundiagnostik [2].

Die Testung auf exogene Auslöser wie z. B. eine Infektion mit *H. pylori* dient der Abgrenzung der primären ITP von der sekundären Form [14]. Die Durchführung einer Knochenmarkbiopsie kann dazu dienen, anderweitige Erkrankungen auszuschließen, die oft zu einer Thrombozytopenie führen; zu diesen zählen vor allem bösartige Erkrankungen des Blutes, insbesondere Myelodysplastische Syndrome und Lymphome. Diese Differenzialdiagnosen sind jedoch nicht häufig. Die Knochenmarkpunktion wird daher nur noch bei Vorliegen von atypischen Befunden und bei Patienten, die älter als 60 Jahre sind, empfohlen [2, 15].

Bei etwa 60 % der Patienten können gegen Thrombozyten gerichtete Autoantikörper nachgewiesen werden [3, 16, 17]. Eine Untersuchung auf freie, nicht an Thrombozyten gebundene Autoantikörper wird jedoch aufgrund mangelnder Sensitivität bzw. Spezifität nicht empfohlen. In atypisch verlaufenden Fällen sowie bei persistierender oder chronischer ITP (eine Erklärung der verschiedenen Verlaufstypen der ITP finden sich in der Unterüberschrift „Verlauf der Erkrankung“ auf Seite 15) kann die Bestimmung von gebundenen Antikörpern zur Sicherung der Diagnose beitragen, ansonsten ist diese Untersuchung kein empfohlener Bestandteil der Routinediagnostik [2].

Symptome

Das erhöhte Blutungsrisiko stellt das Hauptsymptom der ITP dar, obwohl nicht alle Patienten Blutungsereignisse erleben. Für Patienten mit chronischer ITP wird geschätzt, dass etwa 60 bis 70 % der Patienten Blutungssymptome aufweisen [2]. Die Abschätzung des Blutungsrisikos wird in der klinischen Praxis routinehaft über eine Bestimmung der Thrombozytenzahl gestützt. So besteht für Patienten mit einer Thrombozytenzahl von unter 20 bis $30 \times 10^9/L$ ein erhöhtes Risiko schwerer Blutungen [2].

Typischerweise berichten die Patienten von Schleimhautblutungen in Mund und Nase, zudem können Blutungen im Urogenitaltrakt und verstärkte Menstruationsblutungen auftreten. Es besteht stets das Risiko schwerer Blutungskomplikationen mit inneren Blutungen, wobei intrakranielle Blutungen besonders gefürchtet sind. Eine Zusammenfassung prospektiver

klinischer Studien findet für die Häufigkeit von schweren Blutungen bei erwachsenen Patienten mit einer ITP einen Wert von 9,6 % (95 %-KI: 4,1; 17,1), intrakranielle Blutungen traten bei 1,4 % (95 %-KI: 0,9; 2,1) der erwachsenen Patienten auf [18]. Solche schweren Blutungskomplikationen sind mit einer signifikanten Mortalität assoziiert. Das Hazard Ratio, an einer Blutung zu versterben, wurde in einer dänischen Kohortenstudie für Patienten mit einer ITP gegenüber der Allgemeinbevölkerung auf 6,2 (95 %-KI: 2,8; 13,5) geschätzt [19].

Zu den Blutungssymptomen kommen weitere belastende Komplikationen, die nicht nur auf die Erkrankung selbst, sondern oftmals auch auf die immunsuppressive Therapie zurückzuführen sind. Der Einsatz von Glukokortikoiden und anderen Immunsuppressiva bedingt ein erhöhtes Infektionsrisiko, das auch zur höheren Mortalität von Patienten mit einer ITP beiträgt, zumal vermutlich die ITP *per se* bereits ein Infektionsrisiko darstellt [2, 20]. Das relative Risiko, über eine Beobachtungszeit von einem Jahr eine Infektion zu erleiden, betrug in einer dänischen, bevölkerungsbasierten Kohortenstudie aus dem Jahr 2011 für Patienten mit einer chronischen ITP gegenüber der Allgemeinbevölkerung 4,5 (95 %-KI: 3,3; 6,1) [21]. Die Autoren der Studie führen als wahrscheinliche Ursache für das erhöhte Infektionsrisiko die Behandlung der ITP mit Immunsuppressiva sowie die Durchführung von Splenektomien an. Das Hazard Ratio, an einer Infektion zu versterben, wurde in einer weiteren dänische Kohortenstudie aus dem Jahr 2014 auf 2,4 (95 %-KI: 1,0; 5,7) im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung geschätzt [19].

Darüber hinaus wird bei Patienten mit einer ITP ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse beobachtet. In einer Meta-Analyse verschiedener Beobachtungsstudien wurde ein Risikoverhältnis für thromboembolische Ereignisse von 1,60 (95 %-KI: 1,34; 1,86) bei Patienten mit einer ITP gegenüber einer gesunden Vergleichskohorte bestimmt [22]. Dabei scheint das Risiko schon vor der Diagnose ITP und vor der Gabe von ITP-spezifischen Therapien erhöht zu sein [2, 22]. Die Ursache für das erhöhte Risiko für thromboembolische Ereignisse ist unbekannt. Es wird vermutet, dass eine erhöhte Reaktivität von durch Antikörper opsonierten Thrombozyten und eine dadurch ausgelöste Komplementaktivierung ursächlich sein könnten. Ferner finden sich bei 26 bis 46 % der Patienten mit einer ITP Anti-Phospholipid-Antikörper, die ebenfalls mit einem erhöhten thromboembolischen Risiko in Zusammenhang gebracht werden [10, 23, 24]. Des Weiteren gibt es die Hypothese, dass Thrombozyten bei Patienten mit einer ITP, aufgrund des erhöhten Abbaus, im Durchschnitt „jünger“ und damit reaktiver sind als Thrombozyten bei anderen Thrombozytopenien, wodurch auch das vermehrte Auftreten von Thrombosen bei Patienten mit einer ITP erklärt werden könnte [25, 26].

Die Symptomatik der ITP umfasst jedoch nicht nur ausschließlich körperliche Beschwerden. Aufgrund der gravierenden Krankheitslast sind auch Symptome mit ausgeprägter psychischer Komponente evident. Etwa 22 bis 39 % der ITP-Patienten sind beispielsweise von Fatigue betroffen [27-29]. Die Ursachen für dieses Symptom sind unklar, diskutiert wird jedoch ein Zusammenhang mit entzündlichen Prozessen [10] und den Nebenwirkungen der oftmals belastenden ITP-spezifischen Therapien [30]. Grundsätzlich kann die Fatigue als Folge der psychosozialen Belastung durch die Erkrankung angesehen werden und ist lediglich ein Teil der insgesamt sehr umfassenden Beeinträchtigung der Lebensqualität [31].

Die stark eingeschränkte Lebensqualität von Patienten mit einer ITP wird in mehreren Studien dokumentiert [31]. Bei Anwendung von Messinstrumenten für die Lebensqualität, wie dem generischen *Medical Outcomes Study 36-Item Short Term Health Survey* (SF-36), weisen Patienten mit einer ITP geringere Werte für alle acht gemessenen Domänen im Vergleich zur Normalbevölkerung auf. Die Reduktion der Lebensqualität ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Patienten mit anderen chronischen Erkrankungen bzw. sogar Krebserkrankungen [32]. Ursächlich sind die erlebten körperlichen Einschränkungen und deren soziale Folgen. In Interviews im Rahmen von Fokus-Gruppen klagten die Patienten über Fatigue und eine allgemeine Energielosigkeit. Sie berichten von einer reduzierten Produktivität und Schwierigkeiten im Arbeitsleben. Schlafstörungen, Angsterkrankungen und Depressionen werden häufig erwähnt. Hinzu kommen die Frustration angesichts von Aktivitätseinschränkungen, die Scham angesichts offen sichtbarer Hämatome und eine beständige Angst vor Blutungen [31].

Alter und Geschlecht

Darüber hinaus sind ältere Patienten stärker von der ITP stärker betroffen als jüngere. Mehrere Studien weisen auf ein erhöhtes Risiko für Blutungen bei Älteren hin [33]. So findet sich beispielsweise eine Blutungsrate von 10,4 % pro Patientenjahr bei Patienten älter als 60 Jahre gegenüber 0,4 % pro Patientenjahr bei Patienten jünger als 40 Jahre [34]. Ältere Patienten leiden häufiger an den Nebenwirkungen der Therapie und weisen in vielen Fällen Komorbiditäten auf, die eine Therapie erschweren können [35]. Ihre Therapie stellt daher eine besondere Herausforderung dar [33].

Frauen erkranken zwar im mittleren Alter häufiger als Männer, es lassen sich aber keine Unterschiede in den Verläufen oder in der Symptomatik erkennen [36], mit der Ausnahme, dass gynäkologische Blutungen und Blutungen während der Schwangerschaft natürlich nur bei Frauen auftreten. Der Unterschied in der Inzidenz wird mit steigendem Alter geringer und ab dem 60. Lebensjahr tritt die Erkrankung bei Männern häufiger auf [2].

Verlauf der Erkrankung

Bis 2009 wurde die akute ITP von der chronischen ITP abgegrenzt, wobei die Abgrenzung relativ arbiträr bei einer Krankheitsdauer von sechs Monaten, manchmal auch zwölf Monaten gezogen wurde. Um für ITP-Studien eine bessere Vergleichbarkeit zu erreichen, wurde diese Einteilung im Jahre 2009 durch eine internationale Arbeitsgruppe überarbeitet. Entsprechend dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung unterscheidet man jetzt zwischen einer neu diagnostizierten, einer persistierenden und einer chronischen ITP. Von einer persistierenden ITP spricht man ab einer Krankheitsdauer von drei Monaten, das Kriterium für eine chronische ITP wird dagegen erst ab einer Krankheitsdauer von mindestens zwölf Monaten erfüllt [37]. Die Definition der Krankheitsdauer wird dabei durch die oft späte Diagnosestellung erschwert, sodass auch ein Patient mit scheinbar akuter oder persistierender ITP eine Krankheitsdauer von mehr als zwölf Monaten aufweisen kann [2].

Pädiatrische Patienten weisen nach Diagnose einer ITP häufig Spontanremissionen auf [38], während sich bei Erwachsenen die Erkrankung seltener spontan zurückbildet und häufiger

einen chronischen Verlauf nimmt [9]. Eine Chronifizierung ist bei Patienten mit einem schleichenden Beginn der Erkrankung, einer gering ausgeprägten Symptomatik und einem unzureichenden Ansprechen auf die Initialtherapie wahrscheinlicher [2]. Schätzungen gehen davon aus, dass ungefähr 60 % aller erwachsenen Patienten mit einer ITP einen chronischen Krankheitsverlauf entwickeln. Auch bei chronischen Verläufen sind Remissionen noch nach Jahren möglich [2].

Therapie der ITP

Das Ziel der Therapie der ITP ist eine Verbesserung der Lebensqualität der Patienten durch eine Anhebung der Thrombozytenzahl und die damit verbundene Verminderung des Blutungsrisikos [2]. Klinische Erfahrungen zeigen, dass das höchste Blutungs- und Mortalitätsrisiko bei Thrombozytenwerten unter $30 \times 10^9/L$ besteht, wobei es große Schwankungen aufgrund patientenindividueller Faktoren gibt [2, 10, 13]. Eine Minimierung des Blutungsrisikos durch die Erhöhung der Thrombozytenzahl ist nicht gleichbedeutend mit einer Normalisierung der Thrombozytenzahl; der angestrebte Zielbereich der Thrombozyten liegt zwischen 50 und $150 \times 10^9/L$ [2], wohingegen der Normbereich zwischen 150 und $400 \times 10^9/L$ liegt [1].

Während sich der Zusammenhang des Blutungsrisikos mit der Thrombozytenzahl schon aus der physiologischen Rolle der Thrombozyten ergibt, handelt es sich nicht um einen monokausalen Zusammenhang. Vor allem unterhalb einer Schwelle von $50 \times 10^9/L$ ist das Blutungsrisiko von individuellen Faktoren abhängig und kann nicht mehr alleine an der Thrombozytenzahl festgemacht werden [1]. Um die Schwere von Blutungen und die Behandlungsbedürftigkeit der Patienten besser beurteilen zu können, wurden standardisierte Bewertungsskalen, sogenannte „Blutungsscores“, entwickelt. Die meisten finden nur im Rahmen von Studien Verwendung. Im klinischen Alltag hat jedoch bisher nur die WHO-Blutungsskala weitere Verbreitung gefunden [2]. Diese ursprünglich für onkologische Patienten konzipierte Skala teilt das Blutungsrisiko 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 [39]. In der deutschen Leitlinie der DGHO wird zu den einzelnen Stufen der WHO-Blutungsskala eine weitere Spezifizierung entsprechend den *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) vorgenommen [2, 39, 40].

In die endgültige Therapieentscheidung gehen neben dem Blutungsrisiko auch weitere individuelle Faktoren mit ein. Dazu zählen insbesondere Komorbiditäten, die subjektive Krankheitslast und die Lebensumstände des Patienten. Bei niedrigem Blutungsrisiko und einer Thrombozytenzahl von mehr als 20 bis $30 \times 10^9/L$ kann insbesondere in der Erstlinientherapie auch das beobachtende Abwarten (*Watch & Wait*) als Vorgehen sinnvoll sein; dies ist immer eine patientenindividuelle Entscheidung [2].

Nach der Diagnosestellung und festgestelltem Therapiebedarf wird im Rahmen der Erstlinientherapie die Behandlung mit Glukokortikoiden begonnen. Bei den üblicherweise

eingesetzten Substanzen handelt es sich um Dexamethason oder Prednison bzw. Prednisolon [2]. Grundlage der Wirkung ist eine Unterdrückung des Immunsystems, wodurch eine Hemmung der Antikörperbildung erfolgt. Die initiale Ansprechrate ist hoch, das Ansprechen jedoch meistens nicht von Dauer [10]. Umgekehrt ist die Therapie mit Glukokortikoiden mit starken Nebenwirkungen behaftet, zu denen unter anderem das Cushing-Syndrom und Infektionen zählen. Das zeitlich begrenzte Ansprechen und die Toxizität limitieren daher den Einsatz von Glukokortikoiden. Sie werden als Monotherapie ausschließlich in der Erstlinientherapie eingesetzt, können jedoch in späteren Therapielinien weiterhin als Begleittherapie zum Einsatz kommen [2].

Zur Therapie von Notfällen kann bei einem hohen Blutungsrisiko oder manifesten Blutungen eine Gabe von Glukokortikoiden in Kombination mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) erfolgen. Durch eine Hemmung der Phagozytose erreichen IVIg einen schnellen Anstieg der Thrombozytenzahl, der jedoch in den meisten Fällen nicht von Dauer ist [2]. Aus diesem Grund finden IVIg nur in Situationen Anwendung, in denen eine schnelle Anhebung der Thrombozytenzahl erforderlich ist, wie bei schweren und lebensbedrohlichen Blutungen oder vor invasiven Eingriffen [2]. Zu den möglichen Nebenwirkungen von IVIg zählen eine aseptische Meningitis, Nephrotoxizität mit Flüssigkeitsansammlungen und Thrombosen [10].

Die Therapie mit TPO-Rezeptor-Agonisten (TRA) verfolgt einen völlig anderen Ansatz als die Therapie mit Glukokortikoiden oder IVIg: Durch die Aktivierung des TPO-Rezeptors auf Megakaryozyten wird die Neubildung von Thrombozyten erreicht [10]. Bis zu 90 % der behandelten Patienten sprechen zumindest kurzfristig auf eine Therapie mit TRA an [41] und 40 bis 60 % erreichen ein langfristiges Ansprechen [42]. Eine therapiefreie Remission nach Absetzen des TRA zeigen 10 bis 30 % der behandelten Patienten [2, 42, 43]. Die TRA Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, sodass bei Verlust des Ansprechens auf einen TRA eine andere Substanz der Wirkstoffklasse eingesetzt werden kann. TRA sind wesentlich besser verträglich als Glukokortikoide oder andere Therapien der ITP [2]. Zu den möglichen Nebenwirkungen zählen unter anderem Magenbeschwerden, ein erhöhtes Risiko für Thrombosen sowie Gliederschmerzen [2].

Bis vor kurzem war die Zulassung der TRA auf die chronische ITP beschränkt, obwohl in den Zulassungsstudien auch Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwölf Monaten eingeschlossen waren. Dabei ist zu beachten, dass der Begriff der chronischen ITP parallel zur Zulassung der Wirkstoffe Eltrombopag und Romiplostim eine Neudefinition erfahren hat [2]. Die Zulassung von Eltrombopag wurde mittlerweile angepasst und umfasst nun Patienten ab einer Krankheitsdauer von sechs Monaten [44], und das Anwendungsgebiet von Romiplostim umfasst seit kurzem die Behandlung erwachsener Patienten mit einer primären ITP ohne Einschränkung bezüglich der Zeit seit Diagnosestellung [45, 46]. Unabhängig von der formalen Definition der chronischen ITP wurden und werden in der Praxis TRA auch bei Patienten mit einer Krankheitsdauer von weniger als zwölf Monaten eingesetzt, wenn die Thrombozytopenie mit anderen Therapien nicht adäquat behandelbar ist und ein klinisch relevantes Blutungsrisiko besteht [2, 47].

Bei Patienten mit hohem Blutungsrisiko, bei denen mehrere Therapien versagt haben, kann eine Splenektomie im Einzelfall in Erwägung gezogen werden. Durch das Entfernen der Milz wird der Thrombozytenabbau vermindert und so ein Ansteigen der Thrombozytenzahl erreicht. Zwar stellt die Splenektomie für viele Patienten eine Chance auf ein dauerhaftes Ansprechen dar, in Anbetracht ihrer Invasivität ist die Rate an Rückfällen mit 20 bis 30 % jedoch relativ hoch [48]. Aufgrund der mit einer Splenektomie verbundenen Risiken geht die Zahl der durchgeführten Splenektomien zurück. Zu den Risiken zählen perioperative und postoperative Komplikationen wie Infektionen, thromboembolische Ereignisse sowie ein erhöhtes Risiko für bestimmte maligne Erkrankungen. Darüber hinaus kann nicht sicher vorhergesehen werden, welche Patienten auf eine Splenektomie ansprechen [2, 10]. Aufgrund der für einen irreversiblen und derart risikoreichen Eingriff hohen Versagensrate sollten die Vor- und Nachteile einer Splenektomie sorgfältig und individuell abgewogen werden, vor allem auch unter Berücksichtigung der heutigen medikamentösen Therapiealternativen [2, 10].

Eine weitere Therapieoption ist der kürzlich zugelassene Wirkstoff Fostamatinib. Dabei handelt es sich um einen Inhibitor der *Spleen tyrosine kinase* (Syk), welche bei der Phagozytose und dem Abbau von Thrombozyten und Erythrozyten in der Milz eine Rolle spielt. Fostamatinib wird angewendet zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [2, 49].

Die verbleibenden therapeutischen Optionen bestehen aus einer Zahl von immunsuppressiv wirkenden Substanzen, die in der Regel Off-Label eingesetzt werden. Als einzig zugelassene Substanz ist Azathioprin zu erwähnen, für dessen Einsatz jedoch keine solide Evidenz vorhanden ist [2]. Rituximab, ein Antikörper zur selektiven Depletion von B-Zellen, wird in der ITP Off-Label eingesetzt. Ein gewisses Ansprechen wird erreicht, doch das Langzeitanprechen ist mit 10 bis 40 % begrenzt [2]. Systematische Reviews demonstrieren eine Überlegenheit von TRA gegenüber Rituximab nach Versagen der Erstlinientherapie [50, 51].

Zielpopulation von Avatrombopag

Avatrombopag (Doptelet®) ist zugelassen für erwachsene Patienten mit einer primären chronischen ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [52]. Das Anwendungsgebiet umfasst somit Patienten, die eine oder mehrere Vortherapien erhalten und auf diese nicht oder nicht mehr ausreichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Die in Frage kommenden Vortherapien sind nicht auf die im Zulassungstext beispielhaft genannten Therapien beschränkt. Der Einsatz von Avatrombopag ist sowohl als Zweitlinientherapie alternativ zu anderen TRA als auch nach einer vorherigen Behandlung mit einem anderen TRA möglich.

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.

Vor Einführung der TRA bestanden die verfügbaren Therapieoptionen zur Behandlung der ITP im Wesentlichen aus immunsuppressiven Substanzen und der chirurgischen Entfernung der Milz. Die heute noch in der ersten Therapielinie eingesetzten Glukokortikoide führen zu kurzfristigen Ansprechraten von über 75 %, aber nur in 25 % der Fälle zu einem längerfristigen Ansprechen und nur in 5 bis 6 % der Fälle zu Remissionen [2, 13]. Ohnehin ist der langfristige Einsatz von Glukokortikoiden durch teils schwerwiegende Nebenwirkungen, wie das Cushing-Syndrom und ein erhöhtes Risiko für Infektionen, limitiert [2].

Immunsuppressiva wie Azathioprin, die laut Leitlinie erst ab der dritten Therapielinie eingesetzt werden sollten, weisen ebenfalls ein ungünstiges Sicherheitsprofil auf, zu dem beispielsweise Übelkeit, Erbrechen oder Anämien zählen [2, 53]. Außer für Azathioprin besteht eine Zulassung in der ITP nur noch für das obsoletere Vincristinsulfat, wobei es sich in beiden Fällen um sogenannte „Altzulassungen“ mit unzureichender Evidenzbasis handelt [2].

Die Splenektomie hat zwar ein Potenzial für eine Langzeitremission in etwa 60 % der Fälle [2], stellt jedoch einen invasiven Eingriff mit einer irreversiblen Beeinträchtigung des Immunsystems dar [48, 54]. Auch vor dem Hintergrund der mangelnden Vorhersehbarkeit des Ansprechens möchten viele Patienten die Splenektomie möglichst aufschieben oder ganz vermeiden [2, 55]. Zudem stellt eine Splenektomie einen Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse dar, wodurch das Thromboserisiko, welches bei Patienten mit einer ITP generell erhöht ist, weiter steigt [56].

Mit Zulassung der beiden TRA Eltrombopag und Romiplostim gab es für Patienten mit einer ITP erstmals eine spezifische therapeutische Option ohne immunsuppressive Wirkung. Im Allgemeinen sind TRA besser verträglich als die anderen verfügbaren Therapien und eignen sich daher auch für eine langfristige Behandlung [2]. Mit den bisher eingesetzten TRA, Eltrombopag und Romiplostim, wird bei bis zu 90 % der Patienten zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erzielt [2]. Etwa 40 bis 60 % der Patienten erreichen jedoch kein dauerhaftes Ansprechen im Sinne einer anhaltenden Erhöhung der Thrombozytenzahl [42]. Allerdings sprechen diese Patienten bei einem Wechsel auf die jeweils andere Substanz oftmals noch an, es zeigt sich also bei den Patienten gegenüber diesen TRA keine Kreuzresistenz [57]. Weitere Therapeutika sind daher wünschenswert, um therapierefraktären Patienten in der Zweitlinie eine langfristig wirksame Behandlungsoption zur Verfügung zu stellen.

Darüber hinaus besteht auch für solche Patienten ein therapeutischer Bedarf, für die eine Therapie mit Eltrombopag oder Romiplostim nur eingeschränkt geeignet ist. So ist aufgrund der berichteten Lebertoxizität der Einsatz von Eltrombopag bei Patienten mit Lebererkrankungen nur eingeschränkt möglich [44].

Zum anderen ergeben sich über das Sicherheitsprofil hinaus zusätzliche Einschränkungen für den Einsatz von Eltrombopag und Romiplostim bei Patienten, die mit der komplizierten Handhabung beider Substanzen nicht zurechtkommen. Romiplostim muss einmal wöchentlich als subkutane Injektion verabreicht werden, was in der Regel durch einen Arzt erfolgen muss. Nur bei Eignung und nach erfolgtem Training kann der Patient die Injektionen selbst übernehmen, wobei die Anwendung vergleichsweise kompliziert ist, da das Arzneimittel nach genauen Anweisungen rekonstituiert werden muss [45, 58].

Eltrombopag steht zwar als oral einzunehmende Tablette zur Verfügung, die Resorption wird aber durch mehrwertige Kationen wie Kalzium, Eisen, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink beeinflusst. Aus diesem Grund muss auf entsprechende Nahrungsmittel, wie beispielsweise Milchprodukte, verzichtet werden oder die Einnahme muss zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme solcher Nahrungsmittel erfolgen [44]. Restriktionen wie diese machen die Einnahme kompliziert und beeinträchtigen den Alltag der Patienten [59]. Darüber hinaus können diese Einschränkungen letztendlich auch negative Effekte auf die Wirksamkeit der Therapie haben.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Avatrombopag

Avatrombopag stellt eine neue Therapiealternative aus der Substanzklasse der TRA dar. Avatrombopag bindet wie Eltrombopag nichtkompetitiv an den TPO-Rezeptor und stimuliert so die Thrombozyten-Neubildung.

Insgesamt ist die Wirksamkeit der drei zugelassenen TRA vergleichbar [51, 60]. Avatrombopag zeichnet sich jedoch auch durch einen schnellen Wirkeintritt aus: Etwa zwei Drittel der Patienten erreichen bereits nach acht Tagen Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ und damit einen klinisch bedeutsamen Behandlungserfolg [61]. Unter Eltrombopag und Romiplostim ist der Anteil der Patienten mit einem derart frühen Ansprechen deutlich geringer [62, 63]. Das Sicherheitsprofil von Avatrombopag ist günstig; eine signifikante Lebertoxizität wie bei Eltrombopag trat in den Studien nicht auf [52, 61, 64].

Zudem kann Avatrombopag oral als Tablette eingenommen werden, was gegenüber der aufwendigen subkutanen Applikation von Romiplostim vorteilhaft ist. Des Weiteren bestehen bei der Anwendung von Avatrombopag keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten [52]. Damit ist keine für den Patienten belastende Injektion notwendig, und die beeinträchtigenden diätetischen Restriktionen oder Abstände zu den Mahlzeiten wie bei Eltrombopag entfallen. Hierdurch wird die Therapie für die Patienten sehr erleichtert und kann besser in den Alltag integriert werden. Weiterhin kann sich das Fehlen von diätetischen Restriktionen bei Patienten, die sich nicht an diese Einschränkungen halten können oder wollen, positiv auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken.

Die oben genannten Vorteile von Avatrombopag können sich zudem positiv in einer erhöhten Therapietreue widerspiegeln, welche insbesondere bei der Behandlung von chronischen Erkrankungen, wie die ITP, eine sehr große Rolle spielt. So weisen bis zu 60 % der Patienten mit chronischen Erkrankungen eine schlechte Therapietreue auf, was vor allem die Patienten im Alter von über 75 Jahren betrifft [65]. Eine fehlende Therapietreue wirkt sich generell nicht

nur negativ auf die Wirksamkeit einer Therapie aus, sondern kann auch die Krankheitsprognose verschlechtern und führt letztendlich zu erhöhten Kosten bei der Behandlung der Patienten [66].

Aufgrund der hohen Wirksamkeit, des günstigen Sicherheitsprofils ohne Hinweis auf eine signifikante Lebertoxizität, des schnellen Wirkeintritts und aufgrund der vorteilhaften oralen Applikation mit einem möglichen positiven Effekt auf die damit verbundene Wirksamkeit stellt Avatrombopag für die Behandlung erwachsener Patienten mit einer primären chronischen ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, eine wichtige neue und zentrale Behandlungsoption dar.

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.

Die ITP ist mit einer geschätzten Prävalenz von ungefähr 0,9 bis 2,6 pro 10.000 Personen bei Erwachsenen eine seltene Erkrankung (Orphan-Erkrankung) [2]. Öffentliche Daten zur Inzidenz und Prävalenz der Erkrankung in Deutschland sind nicht verfügbar. Im Folgenden werden deshalb publizierte internationale epidemiologische Studien herangezogen, um eine Abschätzung zur Prävalenz und Inzidenz der primären chronischen ITP in Deutschland vornehmen zu können. Die verwendeten Quellen wurden über eine orientierende Literaturrecherche identifiziert.

Die im Folgenden beschriebenen Studien sind generell mit methodischen Limitationen behaftet. Die wesentliche Unsicherheit resultiert aus der Definition der ITP bzw. den unterschiedlichen Diagnosekriterien für eine ITP, die in den verschiedenen Studien angewendet wurden. In älteren Studien wird beispielsweise der ICD-9-Code 287.3 (*primary thrombocytopenia*) herangezogen, welcher jedoch neben der ITP auch weitere Formen der Thrombozytopenie umfasst. Somit führt die Verwendung des ICD-9-Codes 287.3 vermutlich zu einer Überschätzung. In neueren Untersuchungen wird in der Regel der ICD-10-Code D69.3 verwendet, welcher für die ITP spezifisch ist. Speziell in britischen Studien werden jedoch auch von der ICD abweichende Diagnosekodierungssysteme verwendet, welche nicht ausschließlich die ITP erfassen.

Darüber hinaus ist die Diagnosestellung der ITP *per se* mit Unsicherheiten verbunden und beruht im Wesentlichen auf dem Ausschluss von möglichen Ursachen für eine Thrombozytopenie wie Infektionen und bösartigen Erkrankungen des Blutes (siehe Abschnitt 3.2.1). Zudem

wird in epidemiologischen Studien teilweise nicht zwischen der primären und der sekundären Form der ITP unterschieden oder es ist unklar, ob beispielsweise alle Ursachen für eine sekundäre ITP ausgeschlossen wurden.

Eine weitere Unsicherheit ergibt sich hinsichtlich der Abgrenzung der chronischen ITP von früheren Krankheitsstadien, da sich die Kriterien zur Unterscheidung im Zeitverlauf geändert haben (siehe Abschnitt 3.2.1). In älteren Studien wird eine Krankheitsdauer von mindestens sechs Monaten bereits als chronische ITP eingestuft, während gemäß der seit 2009 gültigen Klassifikation eine ITP erst ab einer Dauer von zwölf Monaten als chronisch anzusehen ist. Dies führt vermutlich zu einer Überschätzung der Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der chronischen ITP in älteren Studien.

Inzidenz der primären chronischen ITP

Angaben zur Inzidenz in der Literatur

In Tabelle 3-1 sind die publizierten Angaben aus epidemiologischen Studien zur Inzidenz der ITP zusammengefasst. Bis auf eine Ausnahme beziehen sich die dargestellten Angaben zur Inzidenz auf die ITP insgesamt ohne Beachtung des Krankheitsstadiums, lediglich eine Quelle gibt explizit die Inzidenz der chronischen ITP an.

Tabelle 3-1: Epidemiologische Studien zur Inzidenz der ITP bei Erwachsenen

Quelle	Region	Zeitraum	Inzidenz [95 %-KI] / 100.000 Personenjahren	Besonderheiten
Frederiksen, Schmidt (1999) [67]	Dänemark	1973 bis 1995	3,33 [k. A.]	- ITP gesamt - Patienten \geq 16 Jahre
Abrahamson et al. (2009) [68]	Großbritannien	1992 bis 2005	3,9 [3,6; 4,1]	- ITP gesamt
Schoonen et al. (2009) [69]	Großbritannien	1990 bis 2005	3,8 [3,6; 4,1]	- ITP gesamt
Moulis et al. (2014) [70]	Frankreich	2009 bis 2011	2,94 [2,84; 3,05]	- ITP gesamt - Anteil sekundäre ITP: 18 %; Anteil persistierende oder chronische ITP: 66,7 %
Christiansen et al. (2019) [71]	Dänemark, Schweden, Norwegen	2009 bis 2016	Schweden: 1,8 [1,7; 1,9] Norwegen: 2,1 [1,9; 2,2] Dänemark: 2,8 [2,6; 3,0]	- primäre chronische ITP

KI: Konfidenzintervall; k. A.: Keine Angabe

Die Studie von Frederiksen und Schmidt (1999) ist eine der ältesten Untersuchungen zur Inzidenz der ITP [67]. Sie beruht auf Daten des dänischen Gesundheitssystems in der Region Fünen aus den Jahren 1973 bis 1995. Die Definition der ITP schließt in der Studie verschiedene ICD-8- und ICD-10-Codes ein, die neben der primären auch die sekundäre ITP sowie nicht weiter definierte Thrombozytopenien beinhalten. Die Diagnosen wurden durch weitere

klinische Parameter anhand der Patientenakten validiert. Für den Zeitraum ab 1985 wurde eine Inzidenzrate von 3,33 pro 100.000 Personen pro Jahr im Alter ab 16 Jahren ermittelt, die eine Diagnose einer ITP mit einem Thrombozytenwert $< 100 \times 10^9/L$ erhielten [67]. Es wurde keine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer ITP vorgenommen.

Die Studien von Abrahamson et al. (2009) [68] und Schoonen et al. (2009) [69] sind Auswertungen der *General Practice Research Database* in Großbritannien aus den Jahren 1990 bis 2005. Erwachsene Patienten mit einer ITP wurden über verschiedene Codes des *Read-Code-Systems* oder des *Oxford-Medical-Information-Systems* identifiziert. In der Studie von Schoonen et al. wurden zudem Patienten mit bestimmten Komorbiditäten oder Medikationen, die eine Thrombozytopenie verursachen können, ausgeschlossen. Die in den beiden Studien ermittelten Inzidenzraten liegen bei 3,8 [95 %-KI: 3,6; 4,1] pro 100.000 [69] bzw. 3,9 [95 %-KI: 3,6; 4,1] pro 100.000 [68] Personen pro Jahr. Eine Unterscheidung zwischen akuter und chronischer ITP wurde nicht vorgenommen.

Die Studie von Moulis et al. (2014) ist eine Auswertung einer Datenbank mit Krankenversicherungsdaten aus dem französischen Gesundheitssystem der Jahre 2009 bis 2011 [70]. Die Auswahl der Patienten beruht auf dem Diagnosecode ICD-10 D69.3 in Verbindung mit einer ambulanten oder stationären Behandlung. Die Autoren ermitteln eine Inzidenz der ITP von 2,94 [95 %-KI: 2,84; 3,05] pro 100.000 erwachsenen Personen pro Jahr, wobei es sich in 18 % der Fälle um eine sekundäre ITP handelt [70]. Des Weiteren geben die Autoren an, dass 66,7 % der inzidenten primären Fälle einen persistierenden oder chronischen Verlauf nehmen [70].

Die aktuellste Quelle zur Inzidenz der ITP ist die Studie von Christiansen et al. (2019) [71]. Dabei handelt es sich um die einzige Publikation, die explizit Angaben zur Inzidenz der primären chronischen ITP macht. Die Studie beruht auf den Daten des *Nordic Country Patient Registry for Romiplostim* (NCPRR) sowie auf Daten aus den nationalen Gesundheitsregistern in Dänemark, Schweden und Norwegen aus den Jahren 2009 bis 2016. Im NCPRR werden Behandlungsdaten sowie klinische Parameter von erwachsenen Patienten mit chronischer primärer ITP erfasst. Für die Studie wurden Erwachsene mit primärer ITP mit einer Dauer von mindestens zwölf Monaten sowie einem Thrombozytenwert $< 100 \times 10^9/L$ ausgewertet. Diese Kriterien entsprechen somit der aktuell gültigen Definition einer chronischen ITP. Die Autoren ermitteln Inzidenzen von 1,8 [95 %-KI: 1,7; 1,9] pro 100.000 für Schweden, 2,1 [95 %-KI: 1,9; 2,2] pro 100.000 für Norwegen sowie 2,8 [95 %-KI: 2,6; 3,0] pro 100.000 Personen pro Jahr für Dänemark [71].

In den zitierten Quellen finden sich auch Angaben zur alters- und geschlechtsspezifischen Inzidenz der ITP. Generell wird für Erwachsene eine Zunahme der Inzidenz der ITP mit höherem Alter beschrieben; zudem bestehen Unterschiede hinsichtlich der Erkrankungshäufigkeit zwischen Männern und Frauen [68-71]. Die Inzidenzrate der ITP über alle Altersgruppen hinweg ist für Frauen höher als für Männer [69-71]. Dabei ergibt sich in den Studien eine etwa anderthalbfach größere Erkrankungshäufigkeit bei Frauen im Vergleich zu Männern [68, 69]. Bei Betrachtung einzelner Altersgruppen zeigt sich jedoch ein differenzierteres Bild. Im jungen und mittleren Erwachsenenalter erkranken Frauen deutlich häufiger

als Männer. Die Zunahme der Inzidenz mit steigendem Alter ist bei beiden Geschlechtern zu beobachten, allerdings ist der Anstieg der Inzidenzraten bei Männern im höheren Alter stärker ausgeprägt. Ab etwa 65 Jahren übertrifft die Inzidenz bei Männern die der Frauen. Die höchste Inzidenz haben Männer über 75 Jahre, die Angaben in den Studien reichen von 5 bis 11 Erkrankungen pro 100.000 Personen dieser Altersgruppe im Jahr [68-70].

Schätzung der Inzidenz der primären chronischen ITP für Deutschland

Um der Unsicherheit insbesondere in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext Rechnung zu tragen, wird zur Schätzung der Inzidenz für Deutschland eine Spanne angegeben (Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Schätzung der Inzidenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland

	Inzidenz / 100.000 Personenjahren	Quellen
Untergrenze	1,8	[71]
Obergrenze	2,8	[71]

Dabei wird als geeignetste Quelle die Studie von Christiansen et al. herangezogen, da diese die einzige Quelle für die Inzidenz der primären chronischen ITP ist [71]. Bei den Inzidenzangaben der übrigen Studien muss jeweils berücksichtigt werden, dass nur bei einem Teil der Patienten mit einer neu diagnostizierten ITP die Erkrankung einen chronischen Verlauf nimmt. In der Literatur werden für die chronische ITP Anteile zwischen etwa 59 % und 67 % in Bezug auf die inzidenten Fälle berichtet [70, 72]. Zudem unterscheiden die übrigen Studien zum Teil nicht klar zwischen primärer und sekundärer ITP.

Als Unter- bzw. Obergrenze der Inzidenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen werden die von Christiansen et al. ermittelten Werte für Schweden mit 1,8 pro 100.000 Personen bzw. Dänemark mit 2,8 pro 100.000 Personen pro Jahr angenommen [71].

Prävalenz der primären chronischen ITP

Angaben zur Prävalenz der primären chronischen ITP in der Literatur

In Tabelle 3-3 sind die publizierten Angaben aus epidemiologischen Studien zur Prävalenz der primären chronischen ITP zusammengefasst. Im nachfolgenden Text werden die Studien und ihre Methodik detaillierter dargestellt.

Tabelle 3-3: Epidemiologische Studien zur Prävalenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen

Quelle	Region	Zeitraum	Prävalenz [95 %-KI] / 100.000 Personen	Besonderheiten
Feudjo-Tepie et al. (2008) [73]	USA	2002 bis 2006	23,6 [23,4; 23,8]	
Saleh et al. (2009) [74]	USA	2000 bis 2004	20 [k. A.]	
Bennett et al. (2011) [75]	Großbritannien	1992 bis 2009	50,0 [49,2; 50,9]	- Periodenprävalenz über 18 Jahre - akute und chronische ITP
Terrell et al. (2012) [76]	USA	2003 bis 2004	12,1 [11,1; 13,0]	- Patienten \geq 16 Jahre
Christiansen et al. (2019) [71]	Dänemark, Schweden	2009	Dänemark: 10,0 [9,1; 11,0] Schweden: 10,7 [9,9; 11,4]	

KI: Konfidenzintervall; k. A.: Keine Angabe

Die Studie von Feudjo-Tepie et al. (2008) basiert auf Krankenversicherungsdaten und nutzt die Datenbank des *Integrated Healthcare Information System*, laut Angaben der Autoren eine der größten US-amerikanischen Gesundheitsdatenbanken [73]. Es wurden Daten aus den Jahren 2002 bis 2006 herangezogen. In der Studie wurden Patienten mit einer ITP über den Diagnosecode ICD-9-CM 287.3 identifiziert, wobei für den Einschluss in die Studie zwei ambulante oder stationäre Diagnosen im Abstand von mindestens 180 Tagen erforderlich waren. Um die Prävalenz der primären ITP zu bestimmen, wurden Patienten mit bestimmten Grunderkrankungen wie HIV ausgeschlossen. Die Autoren ermitteln für das Jahr 2005 eine Prävalenz der chronischen primären ITP von 23,6 [95 %-KI: 23,4; 23,8] pro 100.000 erwachsenen Personen [73].

Die Studie von Saleh et al. (2009) ist eine weitere US-amerikanische Auswertung von Krankenversicherungsdaten [74]. Die Studie nutzt Daten des *HealthCore Integrated Research Network* aus den Jahren 2000 bis 2004. Patienten mit einer chronischen ITP mussten zwei Diagnosen einer Thrombozytopenie im Abstand von mindestens sechs Monaten aufweisen, wobei verschiedene ICD-9-CM-Codes herangezogen wurden. Ursachen für eine mögliche sekundäre ITP führten zum Ausschluss der Patienten. Bei Auswertung des ICD-9-Codes 287.3 ermitteln die Autoren eine Prävalenz der chronischen primären ITP von 20 pro 100.000 erwachsenen Personen [74]. Die Ergebnisse bestätigen somit die Ergebnisse der Studie von Feudjo-Tepie et al.

Die Studie von Bennett et al. (2011) ist eine der wenigen europäischen Untersuchungen zur Prävalenz der ITP [75]. Die Studie basiert auf Daten der *General Practice Research Database* in Großbritannien aus den Jahren 1992 bis 2009. Erwachsene Patienten mit einer ITP wurden über verschiedene Codes des *Read-Code-Systems* identifiziert. Die Studie unterscheidet jedoch nicht zwischen akuter und chronischer ITP. Die Autoren ermitteln eine Periodenprävalenz über

18 Jahre, welche bei 50,0 [95 %-KI: 49,2; 50,9] pro 100.000 erwachsenen Personen liegt [75]. Des Weiteren werden Angaben zu Jahresprävalenzen gemacht, beispielweise 4,6 pro 100.000 Personen im Jahr 2009, allerdings gehen die Autoren selbst davon aus, dass diese Prävalenzen aufgrund der Methodik der Datenerhebung deutlich unterschätzt sind.

Die Studie von Terrell et al. (2012) ist eine weitere US-amerikanische Untersuchung zur Prävalenz der ITP, die auf einer Befragung von Hämatologen im Bundesstaat Oklahoma basiert [76]. Als Diagnosekriterium wird der ICD-9-Code 287.3 herangezogen, der Zeitraum der Erhebung umfasst die Jahre 1995 bis 2004. Die Autoren ermitteln eine Prävalenz von 12,1 [95 %-KI: 11,1; 13,0] pro 100.000 Personen im Alter ab 16 Jahren [76]. Dabei gehen die Autoren davon aus, dass es sich um Patienten mit chronischer ITP handelt. Eine Abgrenzung der primären von der sekundären ITP wird nicht diskutiert.

Die aktuellste Quelle zur Prävalenz der ITP ist die bereits im Abschnitt zur Inzidenz beschriebene Studie von Christiansen et al. (2019) [71]. Die Studie beruht auf den Daten des NCPRR sowie auf Daten aus den nationalen Gesundheitsregistern in Dänemark, Schweden und Norwegen aus den Jahren 2009 bis 2016. Für die Bestimmung der Prävalenz wurden Patienten mit primärer ITP mit einer Dauer von mindestens zwölf Monaten sowie einem Thrombozytenwert $< 100 \times 10^9/L$ ausgewertet. Diese Kriterien entsprechen somit der aktuell gültigen Definition einer chronischen ITP. Die Autoren ermitteln Prävalenzen für das Jahr 2009 von 10,0 [95 %-KI: 9,1; 11,0] pro 100.000 Erwachsenen für Dänemark und 10,7 [95 %-KI: 9,9; 11,4] pro 100.000 Erwachsenen für Schweden [71]. Angaben zur Prävalenz in Norwegen liegen aus methodischen Gründen nicht vor.

Die im Abschnitt zur Inzidenz beschriebenen alters- und geschlechtsspezifischen Besonderheiten haben auch in Hinblick auf die Prävalenz der ITP Gültigkeit. Insgesamt ist die Prävalenz bei Frauen höher als bei Männern [71, 73-75]. Die Prävalenz nimmt wie die Inzidenz mit steigendem Alter zu [71, 73, 74] und dieser Anstieg ist bei Männern stärker ausgeprägt [73].

Schätzung der Prävalenz der primären chronischen ITP für Deutschland

Um der Unsicherheit aufgrund der methodischen Unterschiede der oben beschriebenen Quellen sowie der Unsicherheit in Hinblick auf die Übertragbarkeit der Angaben auf den deutschen Versorgungskontext Rechnung zu tragen, wird zur Schätzung der Prävalenz für Deutschland eine Spanne angegeben (Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Schätzung der Prävalenz der primären chronischen ITP bei Erwachsenen in Deutschland

	Prävalenz / 100.000 Personen	Quellen
Untergrenze	10,4 ^a	[71]
Obergrenze	23,6	[73]
a: Eigene Berechnung, Mittelwert aus den Prävalenzen für Dänemark (10,0) und Schweden (10,7)		

Dabei wird als Untergrenze die von Christiansen et al. ermittelte Prävalenz der primären chronischen ITP für Dänemark und Schweden angenommen. Aus den beiden Werten ergibt sich eine mittlere Prävalenz von 10,4 pro 100.000 erwachsenen Personen [71].

Als Obergrenze wird die Prävalenzangabe von 23,6 pro 100.000 erwachsenen Personen aus der Studie von Feudjo-Tepie et al. herangezogen [73]. Diese Angabe stellt vermutlich aufgrund des verwendeten ICD-9-Codes sowie der Definition einer chronischen ITP ab sechs Monaten Krankheitsdauer eine leichte Überschätzung dar. Dennoch ist das Ergebnis der Studie aufgrund der großen Datenbasis sowie der beschriebenen Methodik als valide anzusehen.

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.

Einige der oben beschriebenen Quellen zur Inzidenz und Prävalenz der ITP machen auch Angaben zur Entwicklung im Zeitverlauf. Allerdings beruhen diese Auswertungen nicht auf aktuellen Daten der letzten Jahre und ermöglichen somit keine Abschätzung der aktuellen Entwicklung. So beschreiben beispielsweise Bennet et al. eine Zunahme der Inzidenz und Prävalenz der ITP zwischen 1992 und 2009 in Großbritannien, ein Trend, der auch von Schoonen et al. gezeigt wird [69, 75]. Die Autoren diskutieren als mögliche Ursachen für die beobachtete Entwicklung einerseits ein verstärktes Bewusstsein der behandelnden Ärzte für die Erkrankung und eine verbesserte Diagnostik sowie andererseits Artefakte aufgrund der Methodik der Datenerhebung.

Studien, die Informationen zur Entwicklung der Inzidenz und Prävalenz in Deutschland liefern, sind nicht verfügbar. Zudem liegen keine Hinweise darauf vor, dass es eine Veränderung hinsichtlich der ätiologischen Faktoren der primären chronischen ITP in Deutschland gibt.

Somit ist davon auszugehen, dass es innerhalb der nächsten fünf Jahre keine wesentliche Änderung der Inzidenz und Prävalenz der primären chronischen ITP in Deutschland gibt. Langfristig ist jedoch aufgrund der demografischen Entwicklung in Deutschland mit einer steigenden Patientenzahl zu rechnen, da die Inzidenz und Prävalenz der ITP mit steigendem Alter zunehmen.

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®)	4.854 bis 12.330	4.262 bis 10.826

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.

Avatrombopag ist zugelassen für erwachsene Patienten mit einer primären chronischen ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [52]. Die Zielpopulation von Avatrombopag im vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst somit erwachsene Patienten mit einer primären chronischen ITP, die mit mindestens einer Therapie behandelt wurden und auf diese unzureichend angesprochen oder diese nicht vertragen haben. Aus dem Anwendungsgebiet ergibt sich, dass es sich um behandlungsbedürftige Patienten handelt.

Zur Abschätzung der Größe der Zielpopulation werden die in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Quellen zur Prävalenz primären chronischen ITP sowie weitere Quellen zum Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten herangezogen (Abbildung 3-1). Die Quellen wurden durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert. Die einzelnen Schritte zur Ermittlung der Patientenzahlen werden im Folgenden beschrieben.

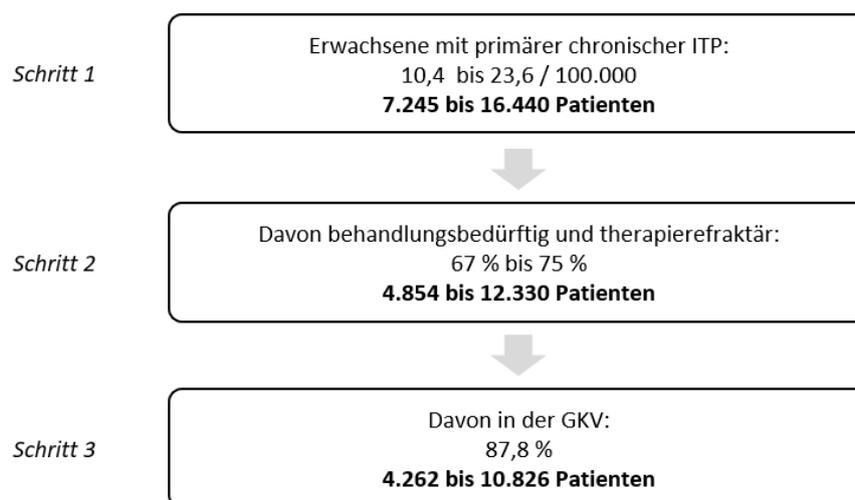


Abbildung 3-1: Herleitung der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ITP: Immunthrombozytopenie (*Immune Thrombocytopenic Purpura*)

Schritt 1: Anzahl der Erwachsenen mit einer primären chronischen ITP

Die epidemiologischen Studien zur Prävalenz der primären chronischen ITP weisen aufgrund der unterschiedlichen methodischen Ansätze Limitationen auf (siehe Abschnitt 3.2.3). Valide Daten für Deutschland sind nicht verfügbar. Somit wird im Folgenden von einer Spanne der Prävalenz von 10,4 bis 23,6 Patienten pro 100.000 Erwachsenen in Deutschland ausgegangen.

Zur Hochrechnung der Patientenzahlen werden Angaben des Statistischen Bundesamtes aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2021 herangezogen [77]. In Tabelle 3-6 sind die Ergebnisse der Hochrechnung der Prävalenz auf die deutsche Bevölkerung zusammengefasst. Es ergibt sich eine Spanne von 7.245 bis 16.440 erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP in Deutschland.

Tabelle 3-6: Anzahl der erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP in Deutschland

Prävalenz der primären chronischen ITP	Grundgesamtheit: Anzahl Personen ≥ 18 Jahre in Deutschland ^a	Anzahl erwachsener Patienten mit primärer chronischer ITP
Untergrenze: 10,4 / 100.000 ^b	69.661.000	7.245
Obergrenze: 23,6 / 100.000 ^c		16.440
a: Angaben des Statistischen Bundesamtes (Destatis) aus der 14. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung für das Jahr 2021, Variante 3: Moderate Entwicklung bei hohem Wanderungssaldo (G2L2W3) [77] b: Quelle: Christiansen et al. (2019) [71] c: Quelle: Feudjo-Tepie et al. (2008) [73]		

Schritt 2: Anzahl der behandlungsbedürftigen, therapierefraktären Patienten

Angaben zum Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit einer primären chronischen ITP wurden publizierten Studien entnommen. Bei der Recherche wurden insbesondere deutsche

Quellen berücksichtigt, um die Übertragbarkeit der Angaben auf den deutschen Versorgungskontext zu gewährleisten. Letztendlich wurden zwei Quellen als relevant eingeschlossen, welche im Folgenden beschrieben werden.

Die Studie von Rodeghiero et al. (2010) ist eine retrospektive Auswertung von 610 Patientenakten von Erwachsenen mit chronischer ITP aus Deutschland, Frankreich, Spanien, Italien und Großbritannien aus den Jahren 2005 bis 2007 [78]. Etwa 22 % der eingeschlossenen Patienten kamen aus Deutschland. Die Autoren berichten, dass etwa zwei Drittel der Patienten innerhalb von zwölf Monaten behandelt wurden, bei den deutschen Patienten lag der Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten bei 67 % [78].

Die Studie von Depré et al. (2018) ist eine retrospektive Auswertung von 400 Patientenakten von erwachsenen Patienten mit chronischer ITP, die zwischen 1996 und 2016 an der Charité in Berlin behandelt wurden [79]. Die Autoren geben den Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit 75 % an.

Im kürzlich veröffentlichten Dossier für Fostamatinib wurde für den Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit chronischer ITP neben der Studie von Rodeghiero et al. eine Publikation von Zaidi et al. aus dem Jahr 2018 herangezogen. Dabei handelt es sich um eine Auswertung des *UK Adult ITP Registry*, die einen Anteil von 73 % behandlungsbedürftigen Patienten mit einer primären ITP ergibt. Da es sich dabei jedoch nicht um eine Vollpublikation, sondern lediglich um einen Abstract zu einer Posterpräsentation handelt, wird diese Quelle im vorliegenden Dossier nicht für die Ermittlung der Größe der Zielpopulation berücksichtigt.

Des Weiteren sind in der in Abschnitt 3.2.3 beschriebenen Studie von Christiansen et al. Angaben zum Anteil der behandelten Patienten mit primärer ITP zu finden [71]. Diese werden hier jedoch nicht herangezogen, da die Angaben sich lediglich auf einen Zeitraum von sechs Monaten beziehen und zudem Patienten mit persistierender und nicht mit chronischer ITP ausgewertet werden. Somit ist diese Angabe mit Unsicherheit verbunden und die Übertragbarkeit auf das vorliegende Anwendungsgebiet ist unklar.

Im Folgenden wird für den Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten mit einer primären chronischen ITP eine Spanne von 67 bis 75 % angenommen, welche sich aus den Publikationen von Rodeghiero et al. und Depré et al. ergibt [78, 79].

Das Anwendungsgebiet von Avatrombopag erfordert, dass die Patienten auf mindestens eine andere Therapie nicht angesprochen haben. Bei der Bestimmung der Größe der Zielpopulation wird angenommen, dass alle behandlungsbedürftigen Patienten mit einer primären chronischen ITP die Kriterien des zugelassenen Anwendungsgebietes von Avatrombopag erfüllen. Diese Annahme wird wie folgt begründet: Die Zielpopulation von Avatrombopag umfasst Patienten mit chronischer ITP, also Patienten, bei denen die Diagnose der ITP jeweils mindestens zwölf Monate zurückliegt und somit auch die Krankheitsdauer mindestens zwölf Monate betragen muss [2, 52]. Aufgrund der Schwere des Krankheitsbildes der ITP ist es sehr wahrscheinlich, dass zeitnah nach der Diagnose der Erkrankung, spätestens aber nach zwölf Monaten beim

Übergang zu einer chronischen ITP, eine Therapie begonnen wurde. Die für die Erstlinientherapie eingesetzten Therapiemöglichkeiten, allen voran Glukokortikoide, führen zwar bei vielen Patienten zu einem kurzfristigen Ansprechen, jedoch ist der Anteil der Patienten mit einem langfristigen Ansprechen oder gar einer dauerhaften Remission sehr gering [2, 13]. Zudem sind Glukokortikoide mit teils schwerwiegenden Nebenwirkungen verbunden, wodurch die Dauer der Behandlung mit Glukokortikoiden begrenzt ist [2]. Somit ist davon auszugehen, dass ein behandlungsbedürftiger Patient mit einer chronischen ITP bereits mindestens eine nicht langfristig erfolgreiche Therapielinie erhalten hat. Eine weitere Eingrenzung der Zielpopulation wird folglich nicht vorgenommen.

Für Deutschland ergibt sich daher eine Spanne von 4.854 bis 12.330 erwachsenen Patienten mit primärer chronischer ITP, die behandlungsbedürftig sind und auf mindestens eine andere Therapie nicht angesprochen haben (Tabelle 3-7).

Tabelle 3-7: Anzahl der therapierefraktären Patienten mit primärer chronischer ITP

Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation ^b
Untergrenze: 67 % ^c	4.854	4.262
Obergrenze: 75 % ^d	12.330	10.826

a: Multiplikation der jeweiligen Prozentwerte mit der Unter- und Obergrenze der Anzahl erwachsener Patienten mit primärer chronischer ITP (siehe Tabelle 3-6)
b: Multiplikation der jeweiligen Patientenzahl in der mittleren Spalte mit dem Faktor 0,878
c: Quelle: Rodeghiero et al. (2010) [78]
d: Quelle: Depré et al. (2018) [79]
GKV: Gesetzliche Krankenversicherung

Schritt 3: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Laut Bundesministerium für Gesundheit (BMG) sind in Deutschland 73.053.000 Personen Versicherte der GKV (Angabe für das Jahr 2019) [80]. Gemäß Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamts lebten 2019 insgesamt 83.218.000 Menschen in Deutschland [77]. 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.

Somit ergibt sich für die Zielpopulation eine Spanne von 4.262 bis 10.826 GKV-Patienten (Tabelle 3-7). Die Obergrenze dieser Spanne stellt vermutlich aufgrund der Methodik der Bestimmung der oberen Prävalenzgrenze sowie der Annahme bezüglich der Therapierefraktärität eine leichte Überschätzung dar. Dennoch liegt die Schätzung in einer plausiblen Größenordnung; so geben die Autoren der deutschen Onkopedia-Leitlinie zur ITP an, dass es in Deutschland etwa 16.000 Patienten mit einer chronischen ITP gibt und dass etwa 5.000 bis 13.000 Patienten mit einer ITP behandlungsbedürftig sind [2].

Die hier für Avatrombopag ermittelte Größe der Zielpopulation liegt in der gleichen Größenordnung wie die kürzlich für Fostamatinib bestimmte Zielpopulation [81]. Die

Unterschiede in den zugelassenen Anwendungsgebieten hinsichtlich der Beschränkung auf die primäre ITP sind für die Bestimmung der Zielpopulation nicht maßgeblich. Zum einen betrachten die Quellen zur Prävalenz der chronischen ITP im Allgemeinen die primäre ITP und zum anderen ist davon auszugehen, dass bei der chronischen ITP der Anteil der sekundären Form der Erkrankung deutlich geringer ist als bei neu diagnostizierten Fällen. Die Unterschiede zwischen der für Fostamatinib und der für Avatrombopag ermittelten Patientenzahlen ergeben sich aus den herangezogenen Quellen für den Anteil der behandlungsbedürftigen Patienten. Aufgrund der Beschränkung auf publizierte Angaben für Patienten in Deutschland ist bei den Zahlen im vorliegenden Dossier von einer besseren Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext auszugehen. Die angegebene Spanne der Patientenzahl in der Zielpopulation bildet die bestehenden Unsicherheiten hinreichend ab.

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 primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Nicht quantifizierbar	4.262 bis 10.826

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.

Die Patientenpopulation, für die ein Zusatznutzen beansprucht wird, entspricht der gesamten Zielpopulation von Avatrombopag im vorliegenden Anwendungsgebiet. Die Herleitung der Größe der Zielpopulation ist in den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4 beschrieben. Die Begründung des Ausmaßes des Zusatznutzens findet sich in Modul 4 B.

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 zum Krankheitsbild sowie zur Therapie aus der deutschen Onkopedia-Leitlinie zur Diagnose und Behandlung der ITP entnommen. Diese wurde über eine freie Internetsuche identifiziert.

Informationen zu den im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln wurden dem Arzneimittel-Informationssystem der Zulassungsbehörden (über die Oberfläche AMIce, <https://www.dimdi.de/dynamic/de/arzneimittel/arzneimittel-recherchieren/amis/>) sowie der Seite www.fachinfo.de entnommen.

Zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz wurde eine Suche nach öffentlich verfügbaren Quellen zur Epidemiologie der ITP 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, des Robert Koch-Instituts sowie der Gesundheitsberichterstattung des Bundes durchsucht. Des Weiteren wurde in der Datenbank MEDLINE über die Suchoberfläche PubMed eine

orientierende Literaturrecherche nach Publikationen epidemiologischer Studien zur ITP durchgeführt. Folgende Suchbegriffe wurden in unterschiedlichen Schreibweisen verwendet: *immune thrombocytopenia, immune thrombocytopenic purpura, epidemiology, prevalence, incidence, management, treatment*. Die Suche wurde im Zeitraum vom 10.09.2020 bis zum 15.09.2020 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. Swinkels M, Rijkers M, Voorberg J, Vidarsson G, Leebeek FWG, Jansen AJG (2018): Emerging Concepts in Immune Thrombocytopenia. *Frontiers in Immunology*; 9:880.
2. Matzdorff A, Holzhauer S, Kühne T, Meyer O, Ostermann H, Pabinger-Fasching I, et al. (2020): Onkopedia-Leitlinien: Immunthrombozytopenie (ITP). [Zugriff: 26.11.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>.
3. Zufferey A, Kapur R, Semple WJ (2017): Pathogenesis and Therapeutic Mechanisms in Immune Thrombocytopenia (ITP). *Journal of Clinical Medicine*; 6(2):16.
4. Hod E, Schwartz J (2008): Platelet transfusion refractoriness. *British Journal of Haematology*; 142(3):348-60.
5. Kaushansky K (2015): Thrombopoiesis. *Seminars in Hematology*; 52(1):4-11.
6. Nugent D, McMillan R, Nichol JL, Slichter SJ (2009): Pathogenesis of chronic immune thrombocytopenia: increased platelet destruction and/or decreased platelet production. *British Journal of Haematology*; 146(6):585-96.
7. Semple JW, Rebetz J, Maouia A, Kapur R (2020): An update on the pathophysiology of immune thrombocytopenia. *Current Opinion in Hematology*; 27(6):423-9.
8. Bakchoul T, Sachs UJ (2016): Platelet destruction in immune thrombocytopenia. Understanding the mechanisms. *Hämostaseologie*; 36(3):187-94.
9. Perera M, Garrido T (2017): Advances in the pathophysiology of primary immune thrombocytopenia. *Hematology*; 22(1):41-53.
10. Kistanguri G, McCrae KR (2013): Immune thrombocytopenia. *Hematology/Oncology Clinics of North America*; 27(3):495-520.
11. Olsson B, Andersson P-O, Jernas M, Jacobsson S, Carlsson B, Carlsson LMS, et al. (2003): T-cell-mediated cytotoxicity toward platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Nature Medicine*; 9(9):1123-4.

12. Zhang F, Chu X, Wang L, Zhu Y, Li L, Ma D, et al. (2006): Cell-mediated lysis of autologous platelets in chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *European Journal of Haematology*; 76(5):427-31.
13. Provan D, Newland AC (2015): Current Management of Primary Immune Thrombocytopenia. *Advances in Therapy*; 32(10):875-87.
14. Lambert MP, Gernsheimer TB (2017): Clinical updates in adult immune thrombocytopenia. *Blood*; 129(21):2829-35.
15. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. (2019): American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Advances*; 3(23):3829-66.
16. Cines DB, Bussel JB, Liebman HA, Luning Prak ET (2009): The ITP syndrome: pathogenic and clinical diversity. *Blood*; 113(26):6511-21.
17. Sachs UJ (2019): Diagnosing Immune Thrombocytopenia. *Hämostaseologie*; 39(3):250-8.
18. Neunert C, Noroozi N, Norman G, Buchanan GR, Goy J, Nazi I, et al. (2015): Severe bleeding events in adults and children with primary immune thrombocytopenia: a systematic review. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 13(3):457-64.
19. Frederiksen H, Maegbaek ML, Norgaard M (2014): Twenty-year mortality of adult patients with primary immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *British Journal of Haematology*; 166(2):260-7.
20. Qu M, Liu Q, Zhao H-G, Peng J, Ni H, Hou M, et al. (2018): Low platelet count as risk factor for infections in patients with primary immune thrombocytopenia: a retrospective evaluation. *Annals of Hematology*; 97(9):1701-6.
21. Norgaard M, Jensen AO, Engebjerg MC, Farkas DK, Thomsen RW, Cha S, et al. (2011): Long-term clinical outcomes of patients with primary chronic immune thrombocytopenia: a Danish population-based cohort study. *Blood*; 117(13):3514-20.
22. Doobaree IU, Nandigam R, Bennett D, Newland A, Provan D (2016): Thromboembolism in adults with primary immune thrombocytopenia: a systematic literature review and meta-analysis. *European Journal of Haematology*; 97(4):321-30.
23. Pierrot-Deseilligny Despujol C, Michel M, Khellaf M, Gouault M, Intrator L, Bierling P, et al. (2008): Antiphospholipid antibodies in adults with immune thrombocytopenic purpura. *British Journal of Haematology*; 142(4):638-43.
24. Stasi R, Stipa E, Masi M, Oliva F, Sciarra A, Perrotti A, et al. (1994): Prevalence and clinical significance of elevated antiphospholipid antibodies in patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 84(12):4203-8.
25. Matzdorff A, Meyer O, Ostermann H, Kiefel V, Eberl W, Kuhne T, et al. (2018): Immunthrombozytopenie – aktuelle Diagnostik und Therapie: Empfehlungen einer gemeinsamen Arbeitsgruppe der DGHO, ÖGHO, SGH, GPOH und DGTI. *Oncology Research and Treatment*; 41(Suppl 2):5-36.
26. Matzdorff A, Beer J-H (2013): Immune Thrombocytopenia Patients Requiring Anticoagulation—Maneuvering Between Scylla and Charybdis. *Seminars in Hematology*; 50:S83.
27. Newton JL, Reese JA, Watson SI, Vesely SK, Bolton-Maggs PHB, George JN, et al. (2011): Fatigue in adult patients with primary immune thrombocytopenia. *European Journal of Haematology*; 86(5):420-9.
28. Bussel JB, Ghanima W, Cooper N, Kruse A, Kruse C, Tomiyama Y, et al. (2020): Higher Symptom Burden in Patients With Immune Thrombocytopenia Experiencing

- Fatigue: Results From the ITP World Impact Survey (I-WISH). EHA Library; 294123:EP1642
29. Grace RF, Klaassen RJ, Shimano KA, Lambert MP, Grimes A, Bussel JB, et al. (2020): Fatigue in children and adolescents with immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 191(1):98-106.
 30. Hill QA, Newland AC (2015): Fatigue in immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 170(2):141-9.
 31. Trotter P, Hill QA (2018): Immune thrombocytopenia: improving quality of life and patient outcomes. *Patient Related Outcome Measures*; 9:369-84.
 32. McMillan R, Bussel JB, George JN, Lalla D, Nichol JL (2008): Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. *American Journal of Hematology*; 83(2):150-4.
 33. Mahevas M, Michel M, Godeau B (2016): How we manage immune thrombocytopenia in the elderly. *British Journal of Haematology*; 173(6):844-56.
 34. Cortelazzo S, Finazzi G, Buelli M, Molteni A, Viero P, Barbui T (1991): High risk of severe bleeding in aged patients with chronic idiopathic thrombocytopenic purpura. *Blood*; 77(1):31-3.
 35. Michel M, Rauzy OB, Thoraval FR, Languille L, Khellaf M, Bierling P, et al. (2011): Characteristics and outcome of immune thrombocytopenia in elderly: results from a single center case-controlled study. *American Journal of Hematology*; 86(12):980-4.
 36. Andres E, Mecili M, Fothergill H, Zimmer J, Vogel T, Maloisel F (2012): Gender-related analysis of the clinical presentation, treatment response and outcome in patients with immune thrombocytopenia. *La Presse Médicale*; 41(9 Pt 1):e426-31.
 37. Rodeghiero F, Stasi R, Gernsheimer T, Michel M, Provan D, Arnold DM, et al. (2009): Standardization of terminology, definitions and outcome criteria in immune thrombocytopenic purpura of adults and children: report from an international working group. *Blood*; 113(11):2386-93.
 38. Donato H, Picon A, Martinez M, Rapetti MC, Rosso A, Gomez S, et al. (2009): Demographic data, natural history, and prognostic factors of idiopathic thrombocytopenic purpura in children: a multicentered study from Argentina. *Pediatric Blood and Cancer*; 52(4):491-6.
 39. Miller AB, Hoogstraten B, Staquet M, Winkler A (1981): Reporting results of cancer treatment. *Cancer*; 47(1):207-14.
 40. U.S. Department of Health and Human Services (HHS) (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [Zugriff: 26.11.2020]. URL: https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf#search=%22ctcae%22.
 41. Taylor A, Westwood JP, Laskou F, McGuckin S, Scully M (2017): Thrombopoietin receptor agonist therapy in thrombocytopenia: ITP and beyond. *British Journal of Haematology*; 177(3):475-80.
 42. Ghanima W, Cooper N, Rodeghiero F, Godeau B, Bussel JB (2019): Thrombopoietin receptor agonists: ten years later. *Haematologica*; 104(6):1112-23.
 43. Zaja F, Carpenedo M, Baratè C, Borchellini A, Chiurazzi F, Finazzi G, et al. (2020): Tapering and discontinuation of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia: Real-world recommendations. *Blood Reviews*; 41:100647.

44. Novartis Pharma GmbH (2010): Revolade® 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
45. Amgen Europe B.V. (2009): Produktinformation - Nplate Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Stand: Januar 2021. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210122150420/anx_150420_de.pdf.
46. European Commission (2021): Commission Implementing Decision of 22.1.2021 Romiplostim amending the marketing authorisation granted by Decision C(2009)826 for “Nplate - romiplostim”, a medicinal product for human use. [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2021/20210122150420/dec_150420_en.pdf.
47. Kuter DJ, Newland A, Chong BH, Rodeghiero F, Romero MT, Pabinger I, et al. (2019): Romiplostim in adult patients with newly diagnosed or persistent immune thrombocytopenia (ITP) for up to 1 year and in those with chronic ITP for more than 1 year: a subgroup analysis of integrated data from completed romiplostim studies. *British Journal of Haematology*; 185(3):503-13.
48. Chaturvedi S, Arnold DM, McCrae KR (2018): Splenectomy for immune thrombocytopenia: down but not out. *Blood*; 131(11):1172-82.
49. Instituto Grifols, S. A. (2020): TAVLESSE 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
50. Arai Y, Matsui H, Jo T, Kondo T, Takaori-Kondo A (2019): Comparison of treatments for persistent/chronic immune thrombocytopenia: a systematic review and network meta-analysis. *Platelets*; 30(8):946-56.
51. Yang R, Lin L, Yao H, Ji O, Shen Q (2019): Therapeutic options for adult patients with previously treated immune thrombocytopenia – a systematic review and network meta-analysis. *Hematology*; 24(1):290-9.
52. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
53. Heumann Pharma GmbH & Co. Generica KG (2006): Azathioprin Heumann 50 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: September 2019 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
54. Thomsen RW, Schoonen WM, Farkas DK, Riis A, Jacobsen J, Fryzek JP, et al. (2009): Risk for hospital contact with infection in patients with splenectomy: a population-based cohort study. *Annals of Internal Medicine*; 151(8):546-55.
55. Wang KKW, Charles C, Heddle NM, Arnold E, Molnar L, Arnold DM (2014): Understanding why patients with immune thrombocytopenia are deeply divided on splenectomy. *Health Expectations*; 17(6):809-17.
56. Boyle S, White RH, Brunson A, Wun T (2013): Splenectomy and the incidence of venous thromboembolism and sepsis in patients with immune thrombocytopenia. *Blood*; 121(23):4782-90.
57. Gonzalez-Porrás JR, Godeau B, Carpenedo M (2019): Switching thrombopoietin receptor agonist treatments in patients with primary immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-9.

58. Amgen GmbH (2009): Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
59. Al-Samkari H, Kuter DJ (2019): Optimal use of thrombopoietin receptor agonists in immune thrombocytopenia. *Therapeutic Advances in Hematology*; 10:1-13.
60. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2020): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. Variation assessment report. [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.
61. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. (2018): Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 183(3):479-90.
62. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2010): CHMP Assessment Report for Revolade; International Nonproprietary Name: Eltrombopag. [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf.
63. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. (2008): Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*; 371(9610):395-403.
64. Bussel J, Allen LF, Aggarwal K, Vredenburg M, Tian W, Liebman H (2019): Lack of Clinically Significant Hepatotoxicity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with the Novel, Oral Thrombopoietin Receptor Agonist Avatrombopag - Pooled Safety Analysis of Four Clinical Trials. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263604/michael.vredenburg.lack.of.clinically.significant.hepatotoxicity.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dpb0418>.
65. Dunbar-Jacob J, Mortimer-Stephens MK (2001): Treatment adherence in chronic disease. *Journal of Clinical Epidemiology*; 54(12 Suppl 1):S57-S60.
66. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM (2008): Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia*; 49(3):446-54.
67. Frederiksen H, Schmidt K (1999): The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura in adults increases with age. *Blood*; 94(3):909-13.
68. Abrahamson PE, Hall SA, Feudjo-Tepie M, Mitrani-Gold FS, Logie J (2009): The incidence of idiopathic thrombocytopenic purpura among adults: a population-based study and literature review. *European Journal of Haematology*; 83(2):83-9.
69. Schoonen WM, Kucera G, Coalson J, Li L, Rutstein M, Mowat F, et al. (2009): Epidemiology of immune thrombocytopenic purpura in the General Practice Research Database. *British Journal of Haematology*; 145(2):235-44.
70. Moulis G, Palmaro A, Montastruc J-L, Godeau B, Lapeyre-Mestre M, Sailler L (2014): Epidemiology of incident immune thrombocytopenia: a nationwide population-based study in France. *Blood*; 124(22):3308-15.
71. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W, Risbo N, Ekstrand C, Stryker S, et al. (2019): Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinicalMedicine*; 14:80-7.

72. Moulis G, Germain J, Comont T, Brun N, Dingremont C, Castel B, et al. (2017): Newly diagnosed immune thrombocytopenia adults: Clinical epidemiology, exposure to treatments, and evolution. Results of the CARMEN multicenter prospective cohort. *American Journal of Hematology*; 92(6):493-500.
73. Feudjo-Tepie MA, Robinson NJ, Bennett D (2008): Prevalence of diagnosed chronic immune thrombocytopenic purpura in the US: analysis of a large US claim database: a rebuttal. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*; 6(4):711-2.
74. Saleh MN, Fisher M, Grotzinger KM (2009): Analysis of the impact and burden of illness of adult chronic ITP in the US. *Current Medical Research and Opinion*; 25(12):2961-9.
75. Bennett D, Hodgson ME, Shukla A, Logie JW (2011): Prevalence of diagnosed adult immune thrombocytopenia in the United Kingdom. *Advances in Therapy*; 28(12):1096-104.
76. Terrell DR, Beebe LA, Neas BR, Vesely SK, Segal JB, George JN (2012): Prevalence of primary immune thrombocytopenia in Oklahoma. *American Journal of Hematology*; 87(9):848-52.
77. 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>.
78. Rodeghiero F, Besalduch J, Michel M, Provan D, Grotzinger K, Thompson G (2010): Treatment practices in adults with chronic immune thrombocytopenia - a European perspective. *European Journal of Haematology*; 84(2):160-8.
79. Depré F, Aboud N, Mayer B, Salama A (2018): Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. *PLoS ONE*; 13(6):e0198184.
80. 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.
81. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Fostamatinib (Chronische Immuntrombozytopenie). [Zugriff: 17.12.2020]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4610/2020-12-17_AM-RL-XII_Fostamatinib_D-556.pdf.

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.

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 primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Kontinuierlich: Einmal wöchentlich 20 mg bis einmal täglich 40 mg	52,1 bis 365	1
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^a</i>	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Kontinuierlich: Einmal 25 mg alle 2 Tage ^b bis einmal täglich 75 mg	182,5 ^b bis 365	1
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich: Einmal wöchentlich 1 µg/kg bis 10 µg/kg Körpergewicht	52,1	1
<p>a: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>b: Die untere Spanne von Eltrombopag beträgt 12,5 mg einmal täglich. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen (Wirkstärke 25 mg, 50 mg und 75 mg) kann diese Dosierung nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation von Eltrombopag kann alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Diese Dosis ist jedoch keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.</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 von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Die Angaben zum Behandlungsmodus in Tabelle 3-9 sind der aktuellen Fachinformation entnommen [1].

Hiernach ist die empfohlene Anfangsdosierung von Avatrombopag einmal täglich 20 mg. Dosisanpassungen richten sich nach dem Ansprechen der Thrombozytenwerte. Somit kann die Dosis von Avatrombopag entweder auf bis zu einmal wöchentlich 20 mg (Minimaldosis) reduziert oder auf bis zu einmal täglich 40 mg (Maximaldosis) erhöht werden. Die Einnahme von Avatrombopag sollte abgesetzt werden, wenn:

- die Thrombozytenwerte nach vierwöchiger Verabreichung mit der Maximaldosis nicht auf $\geq 50 \times 10^9/L$ ansteigen oder
- die Thrombozytenwerte nach zweiwöchiger Verabreichung mit der Minimaldosis einen Wert von $250 \times 10^9/L$ übersteigen.

Gemäß Fachinformation liegt keine maximale Behandlungsdauer mit Avatrombopag vor. Dementsprechend handelt es sich bei Avatrombopag, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann, um eine kontinuierliche Behandlung mit einer einmal wöchentlichen bis einmal täglichen Gabe. Dies entspricht 52,1 bis 365 Behandlungen pro Patienten und Jahr. Dabei beträgt die Dauer einer Behandlung mit Avatrombopag einen Tag.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eltrombopag (Revolade®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Eltrombopag (Revolade®) basieren auf der aktuellen Fachinformation [2]. Hiernach ist die empfohlene Anfangsdosierung von Eltrombopag einmal täglich 50 mg. Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenwerte. Somit kann die Dosis von Eltrombopag entweder auf bis zu einmal täglich 12,5 mg (Minimaldosis) reduziert oder auf bis zu einmal täglich 75 mg (Maximaldosis) erhöht werden. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen kann die Minimaldosis von einmal täglich 12,5 mg Eltrombopag nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation kann stattdessen alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Die Behandlung mit Eltrombopag sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenwerte nach vierwöchiger Behandlung mit der täglichen Maximaldosis nicht auf einen Wert ansteigen, der ausreichend hoch ist, um klinisch bedeutsame Blutungen zu vermeiden. Darüber hinaus ist keine maximale Behandlungsdauer mit Eltrombopag angegeben. Demzufolge wird von einer kontinuierlichen Behandlung mit Eltrombopag ausgegangen, was 182,5 bis 365 Behandlungen pro Patienten und Jahr entspricht, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Die Dauer einer Behandlung mit Eltrombopag entspricht dabei einem Tag.

Die in der Fachinformation von Eltrombopag beschriebene Minimaldosis ist dabei keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Romiplostim (Nplate®)

Die Angaben zum Behandlungsmodus von Romiplostim (Nplate®) wurden der aktuellen Fachinformation entnommen [3]. Entsprechend dieser Fachinformation sollte Romiplostim unabhängig von der Dosierung einmal wöchentlich angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosierung von Romiplostim beträgt dabei einmal wöchentlich 1 µg/kg bezogen auf das aktuelle Körpergewicht des Patienten. Dosisanpassungen basieren auf dem Ansprechen der Thrombozytenwerte, wobei eine Maximaldosis von 10 µg/kg nicht überschritten werden darf. Die Behandlung mit Romiplostim sollte abgebrochen werden, wenn die Thrombozytenwerte nach vierwöchiger Behandlung mit der wöchentlichen Maximaldosis nicht auf einen Wert ansteigen, der ausreichend hoch ist, um klinisch signifikante Blutungen zu vermeiden. Darüber hinaus ist keine maximale Behandlungsdauer mit Romiplostim angegeben. Demzufolge wird von einer kontinuierlichen Behandlung mit Romiplostim ausgegangen, was bei einer wöchentlichen Gabe 52,1 Behandlungen pro Patienten und Jahr entspricht, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann. Die Dauer einer Behandlung mit Romiplostim entspricht dabei einem Tag.

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) ^a
Zu bewertendes Arzneimittel			
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Erwachsene Patienten mit pri- märer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Kontinuierlich: Einmal wöchentlich 20 mg bis einmal täglich 40 mg	52,1 bis 365
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)			
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^b</i>	Erwachsene Patienten mit pri- märer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Kontinuierlich: Einmal 25 mg alle 2 Tage ^c bis einmal täglich 75 mg	182,5 ^c bis 365
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Kontinuierlich: Einmal wöchentlich 1 µg/kg bis 10 µg/kg Körpergewicht	52,1
<p>a: Da aus der Fachinformation von Avatrombopag und den jeweiligen Fachinformationen von Eltrombopag und Romiplostim keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wurde als Behandlungsdauer für alle Therapien rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.</p> <p>b: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>c: Die untere Spanne von Eltrombopag beträgt 12,5 mg einmal täglich. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen (Wirkstärke 25 mg, 50 mg und 75 mg) kann diese Dosierung nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation von Eltrombopag kann alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Diese Dosis ist jedoch keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.</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>			

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) ^a	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 primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	52,1 bis 365	20 mg bis 40 mg (1 Tablette à 20 mg bis 2 Tabletten à 20 mg)	1.042 mg bis 14.600 mg (52,1 Tabletten à 20 mg bis 730 Tabletten à 20 mg)
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^b</i>	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	182,5 ^c bis 365	25 mg bis 75 mg (1 Tablette à 25 mg bis 1 Tablette à 75 mg)	4.562,5 mg bis 27.375 mg (182,5 Tabletten à 25 mg bis 365 Tabletten à 75 mg) ^c
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		52,1	77 µg bis 770 µg ^d (1 Durchstechflasche à 125 µg mit Verwurf bis jeweils 1 Durchstechflasche à 125 µg, à 250 µg und à 500 µg mit Verwurf)	4.011,7 µg bis 40.117 µg (52,1 Durchstechflaschen à 125 µg mit Verwurf bis jeweils 52,1 Durchstechflaschen à 125 µg, 250 µg und 500 µg mit Verwurf)
<p>a: Da aus der Fachinformation von Avatrombopag und den jeweiligen Fachinformationen von Eltrombopag und Romiplostim keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, wurde als Behandlungsdauer für alle Therapien rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer sein kann.</p> <p>b: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>c: Die untere Spanne von Eltrombopag beträgt 12,5 mg einmal täglich. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen (Wirkstärke 25 mg, 50 mg und 75 mg) kann diese Dosierung nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation von Eltrombopag kann alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Diese Dosis ist jedoch keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.</p> <p>d: $77 \mu\text{g bis } 770 \mu\text{g} \hat{=} 1 \mu\text{g/kg Körpergewicht} \times 77 \text{ kg bis } 10 \mu\text{g/kg Körpergewicht} \times 77 \text{ kg}$ [4]</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).

Für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurden die Angaben zu den anhand der Therapiedauer abgeleiteten Behandlungstagen pro Patienten und Jahr sowie die Dosierung und Anwendungsfrequenz entsprechend der Fachinformation von Avatrombopag [1] und den jeweiligen Fachinformationen von Eltrombopag [2] und Romiplostim [3] herangezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Der Jahresdurchschnittsverbrauch wird für Avatrombopag (Doptelet®) in Milligramm und Tablettenanzahl angegeben.

Laut Fachinformation [1] ist die empfohlene Anfangsdosis von Avatrombopag einmal täglich 20 mg. Nach Beginn der Behandlung ist die Dosis so anzupassen, dass Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht und aufrechterhalten werden, um das Risiko von Blutungen zu reduzieren. Somit kann die Dosis von Avatrombopag entweder auf bis zu einmal wöchentlich 20 mg reduziert oder auf bis zu einmal täglich 40 mg erhöht werden. Eine Dosis von einmal täglich 40 mg darf nicht überschritten werden. Dies entspricht einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 1.042 mg (= 20 mg \times 52,1 Tage) bis 14.600 mg (= 2 \times 20 mg \times 365 Tage) pro Patienten. Da Avatrombopag als 20 mg-Filmpille verfügbar ist, entspricht dieses einem Verbrauch von 52,1 Filmpillen $\hat{=}$ 20 mg (= 1.042 mg / 20 mg) bis 730 Filmpillen $\hat{=}$ 20 mg (= 14.600 mg / 20 mg) pro Jahr.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eltrombopag (Revolade®)

Für Eltrombopag (Revolade®) wird der Jahresdurchschnittsverbrauch ebenfalls in Milligramm und Tablettenanzahl angegeben.

Gemäß der Fachinformation [2] beträgt die empfohlene Anfangsdosis von Eltrombopag für Erwachsene einmal täglich 50 mg. Nach Beginn der Behandlung mit Eltrombopag muss die Dosis so angepasst werden, dass Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht und aufrechterhalten werden, um das Risiko von Blutungen zu reduzieren. Aufgrund dessen ist eine regelhafte Dosismodifikation im Bereich von einmal täglich 25 mg bis 75 mg möglich, wobei eine tägliche Dosis von 75 mg nicht überschritten werden darf. Eine Dosierung von 12,5 mg einmal täglich bzw. 25 mg an jedem zweiten Tag sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben. Daher ist diese Dosierung nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag. Bezieht man dennoch diese Minimaldosierung in den Jahresdurchschnittsverbrauch ein, resultiert daraus insgesamt ein Verbrauch von 4.562,5 mg (= 25 mg \times 182,5 Tage) bis 27.375 mg (= 75 mg \times 365 Tage). Eltrombopag ist als 25 mg-, 50 mg- und 75 mg-Tablette verfügbar, sodass sich ein Verbrauch von 182,5 Tabletten $\hat{=}$ 25 mg bis 365 Tabletten $\hat{=}$ 75 mg pro Jahr ergibt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Romiplostim (Nplate®)

Für Romiplostim (Nplate®) wird der Jahresdurchschnittsverbrauch in Mikrogramm und Anzahl von Durchstechflaschen angegeben.

Entsprechend der Fachinformation [3] sollte Romiplostim einmal wöchentlich als subkutane Injektion angewendet werden. Die empfohlene Anfangsdosis beträgt 1 µg/kg bezogen auf das aktuelle Körpergewicht des Patienten. Die einmal pro Woche anzuwendende Dosis sollte so lange in Schritten von 1 µg/kg Körpergewicht erhöht werden, bis der Patient Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht hat. Eine maximale, einmal pro Woche anzuwendende Dosis von 10 µg/kg darf nicht überschritten werden. Gemäß diesen Angaben basieren die nachfolgenden Berechnungen auf einer Erhaltungsdosis von einmal wöchentlich 1 µg/kg bis 10 µg/kg Körpergewicht.

Zur Berechnung des körperrgewichtabhängigen Verbrauchs wird gemäß dem Vorgehen des G-BA das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten von 77 kg auf Basis des Mikrozensus 2017 verwendet [4]. Daraus ergibt sich eine Verbrauchsspanne für Romiplostim von einmal wöchentlich 77 µg (= 1 µg/kg × 77 kg) bis 770 µg (= 10 µg/kg × 77 kg), was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.011,7 µg (= 77 µg × 52,1 Tage) bis 40.117 µg (= 770 µg × 52,1 Tage) entspricht. Romiplostim ist als Durchstechflasche in den Dosierungen 125 µg, 250 µg und 500 µg verfügbar, wobei jede Durchstechflasche gemäß Fachinformation nur für den Einmalgebrauch bestimmt ist und nach Rekonstitution eine Haltbarkeit von vier Stunden aufweist. Daher resultiert für Romiplostim unter Berücksichtigung von haltbarkeitsbedingtem Verwurf ein Verbrauch von 52,1 Durchstechflaschen à 125 µg bis jeweils 52,1 Durchstechflaschen à 125 µg, à 250 µg und à 500 µg in Kombination pro Jahr.

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®) <i>Filmtabletten</i>	Doptelet® 20 mg, 30 Filmtabletten, PZN: 16934408, AVP: 3.690,71 €	3.481,44 € [1,77 €; 207,50 €; -]
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)		
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^b</i>	Revolade® 25 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 12643401, AVP: 4.191,17 €	3.804,30 € [1,77 €; 236,08 €; 149,02 €]
	Revolade® 75 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 12643430, AVP: 12.458,76 €	11.301,67 € [1,77 €; 708,25 €; 447,07 €]
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, PZN: 14133905, AVP: 603,29 €	445,18 € [1,77 €; 32,79 €; 123,55 €]
	Nplate® 250 µg, 4 Durchstechflaschen, PZN: 364185, AVP: 3.338,27 €	3.149,13 € [1,77 €; 187,37 €; -]
	Nplate® 500 µg, 4 Durchstechflaschen, PZN: 364216, AVP: 6.618,66 €	6.242,17 € [1,77 €; 374,72 €; -]
<p>a: Die Rabatte werden wie folgt angegeben: [Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V; Rabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V].</p> <p>b: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>AVP: Apothekenverkaufspreis; PZN: Pharmazentralnummer</p>		

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

Die Preisinformation und die jeweiligen Abschläge für das zu bewertende Arzneimittel in Tabelle 3-12 sind auf Basis des vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreises (ApU) zur Markteinführung angegeben. Für die in Tabelle 3-12 genannten Präparate aller relevanten Therapien der zVT werden die Preisinformation und jeweiligen Abschläge aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2021 herangezogen. Dabei werden nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, sind ausgeschlossen.

Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten aller Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packungsgröße bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des minimalen bzw. maximalen Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden zur Ermittlung der tatsächlichen Kosten für die GKV von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (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,
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 3a SGB V (Preismoratorium), sofern zutreffend.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Der vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegte Abgabepreis (ApU) beträgt zur Markteinführung 2.964,30 Euro für eine Packung Doptelet® mit 30 Filmtabletten à 20 mg. Der jeweils resultierende Apothekenverkaufspreis (AVP) ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [5] ermittelt. 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 3.690,71 Euro für eine Packung mit 30 Filmtabletten.

Nach dem jeweiligen Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (207,50 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 3.481,44 Euro (= 3.690,71 Euro – 1,77 Euro – 207,50 Euro) für eine Packung mit 30 Filmtabletten.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eltrombopag (Revolade®)

Der AVP einer Packung Revolade® mit 84 Filmtabletten à 25 mg beträgt 4.191,17 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro), des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (236,08 Euro) und des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (149,02 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 3.804,30 Euro.

Für eine Packung Revolade® mit 84 Filmtabletten à 75 mg beläuft sich der AVP auf 12.458,76 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro), des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (708,25 Euro) und des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (447,07 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 11.301,67 Euro.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Romiplostim (Nplate®)

Der AVP für eine Packung Nplate® mit einer Durchstechflasche à 125 µg liegt bei 603,29 Euro. Nach Abzug des Apothekenabschlags (1,77 Euro), des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (32,79 Euro) und des Preismoratoriums nach § 130a Abs. 3a SGB V (123,55 Euro) resultieren tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 445,18 Euro.

Für eine Packung Nplate® mit vier Durchstechflaschen à 250 µg beträgt der AVP 3.338,27 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (187,37 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 3.149,13 Euro.

Für eine Packung Nplate® mit vier Durchstechflaschen à 500 µg beträgt der AVP 6.618,66 Euro. Nach Berücksichtigung des Apothekenabschlags (1,77 Euro) und des Herstellerrabatts nach § 130a Abs. 1 SGB V (374,72 Euro) ergeben sich tatsächliche Kosten für die GKV i. H. v. 6.242,17 Euro.

3.3.3.2 Zusammenfassung der Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Im Folgenden werden die jährlichen Arzneimittelkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zVT basierend auf den dargestellten Angaben zum Jahresdurchschnittsverbrauch (Tabelle 3-11) und den jeweiligen Kosten (Tabelle 3-12) ermittelt. Die Arzneimittelkosten 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 bzw. Durchstechflaschen) pro Packung.

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 ^{b, c}	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag (Doptelet®) <i>Filmtabletten</i>	Doptelet® 20 mg, 30 Filmtabletten, PZN: 16934408, AVP: 3.690,71 €	3.481,44 €	52,1 Tabletten à 20 mg bis 730 Tabletten à 20 mg (1,74 bis 24,33 Packungen)	6.046,10 € (untere Spanne) bis 84.715,04 € (obere Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^d</i>	Revolade® 25 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 12643401, AVP: 4.191,17 €	3.804,30 €	182,5 Tabletten à 25 mg (2,17 Packungen) ^e	8.265,29 € (untere Spanne) ^e
	Revolade® 75 mg, 84 Filmtabletten, PZN: 12643430, AVP: 12.458,76 €	11.301,67 €	365 Tabletten à 75 mg (4,35 Packungen)	49.108,45 € (obere Spanne)

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 ^{b, c}	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>	Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, PZN: 14133905, AVP: 603,29 €	445,18 €	52,1 Durchstechflaschen à 125 µg (52,1 Packungen)	23.193,88 € (untere Spanne)
	Kombination aus: Nplate® 125 µg, 1 Durchstechflasche, PZN: 14133905, AVP: 603,29 €	445,18 €	52,1 Durchstechflaschen à 125 µg (52,1 Packungen)	23.193,88 €
	Nplate® 250 µg, 4 Durchstechflaschen, PZN: 364185, AVP: 3.338,27 €	3.149,13 €	52,1 Durchstechflaschen à 250 µg (13,03 Packungen)	41.017,42 €
	Nplate® 500 µg, 4 Durchstechflaschen, PZN: 364216, AVP: 6.618,66 €	6.242,17 €	52,1 Durchstechflaschen à 500 µg (13,03 Packungen)	81.304,26 €
	Summe:			145.515,56 € (obere Spanne)

a: Vergleiche Tabelle 3-12.

b: Vergleiche Tabelle 3-11.

c: Die Darstellung der Anzahl von Packungen erfolgt jeweils gerundet auf zwei Nachkommastellen. Für die Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patienten und Jahr wird jedoch die ungerundete Anzahl an Packungen zugrunde gelegt.

d: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.

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

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®) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Entfällt	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)				
Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten ^a	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Bestimmung Leberwerte (ALT/GPT, AST/GOT und Bilirubin im Serum)	Einmal monatlich während der Behandlung	12

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
Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Knochenmarkpunktion und -biopsie	Einmal während der Behandlung	1
<p>a: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p>				

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.

Zu bewertendes Arzneimittel: Avatrombopag (Doptelet®)

Wie oben beschrieben, fallen durch die Gabe von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation [1] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Eltrombopag (Revolade®)

Anders als das zu bewertende Arzneimittel erfordert die Behandlung mit Eltrombopag (Revolade®) entsprechend der Fachinformation [2] eine Bestimmung der Leberwerte. Dazu sollten vor Beginn der Behandlung, alle zwei Wochen während der Dosiseinstellungsphase und nach Festlegung einer stabilen Dosis monatlich die Leberwerte Alanin-Aminotransferase (ALT, GPT), Aspartat-Aminotransferase (AST, GOT) und Bilirubin im Serum bestimmt werden.

Folglich werden als zusätzlich notwendige GKV-Leistungen während der Behandlung mit Eltrombopag in Bezug auf die Erhaltungsphase die Bestimmung von Leberwerten (ALT/GPT, AST/GOT und Bilirubin im Serum) mit zwölfmal pro Jahr abgebildet.

Zweckmäßige Vergleichstherapie: Romiplostim (Nplate®)

Während der Behandlung mit Romiplostim (Nplate®) sollte laut Fachinformation [3] in der Regel eine Knochenmarkpunktion und -biopsie zur Bestätigung der Diagnose der ITP durchgeführt werden, insbesondere bei Patienten über 60 Jahre und bei solchen mit systemischen Symptomen oder abnormen Zeichen. Insbesondere muss dabei die Diagnose eines myelodysplastischen Syndroms ausgeschlossen sein.

Folglich geht die Behandlung mit Romiplostim in Bezug auf die Erhaltungsphase mit den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen Knochenmarkpunktion und -biopsie einmal pro Jahr einher.

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
Bestimmung Leberwerte (ALT/GPT, AST/GOT und Bilirubin im Serum)	
GPT (GOP 32070)	0,25 €
GOT (GOP 32069)	0,25 €
Bilirubin gesamt (GOP 32058)	0,25 €
Summe	0,75 €
Knochenmarkpunktion und -biopsie	
Punktion II - Punktion des Knochenmarks (GOP 02341)	15,24 €
ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GOP: Gebührenordnungsposition; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase	

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

Die einzelnen Gebührenordnungspositionen (GOP) sowie die dazugehörigen Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen sind dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM) vom 07.01.2021 (Stand: 1. Quartal 2021) entnommen [6].

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 primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	Entfällt	Entfällt
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)			
Eltrombopag (Revolade®) <i>Filmtabletten^a</i>	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	Bestimmung Leberwerte (ALT/GPT, AST/GOT und Bilirubin im Serum)	9,00 €
Romiplostim (Nplate®) <i>Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung</i>		Knochenmarkpunktion und -biopsie	15,24 €
<p>a: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>ALT: Alanin-Aminotransferase; AST: Aspartat-Aminotransferase; GOT: Glutamat-Oxalacetat-Transaminase; GPT: Glutamat-Pyruvat-Transaminase</p>			

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 0 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.

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®) Filmtabletten	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen	6.046,10 € bis 84.715,04 €	Entfällt	Entfällt	6.046,10 € bis 84.715,04 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT)					
Eltrombopag (Revolade®) Filmtabletten ^a	Erwachsene Patienten mit primärer chronischer ITP, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind	8.265,29 € ^b bis 49.108,45 €	9,00 €	Entfällt	8.274,29 € ^b bis 49.117,45 €
Romiplostim (Nplate®) Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung		23.193,88 € bis 145.515,56 €	15,24 €	Entfällt	23.209,12 € bis 145.530,80 €
<p>a: Eltrombopag steht in der Wirkstärke 25 mg auch als Pulver zur Herstellung einer Suspension zur Verfügung. Diese Formulierung stellt jedoch im Vergleich zu der Formulierung als Filmtablette keine wirtschaftlichere Handelsform dar und findet somit für die folgende Berechnung der Jahrestherapiekosten keine weitere Berücksichtigung.</p> <p>b: Die untere Spanne von Eltrombopag beträgt 12,5 mg einmal täglich. Mit den am Markt verfügbaren und verordnungsfähigen Packungsgrößen (Wirkstärke 25 mg, 50 mg und 75 mg) kann diese Dosierung nicht erzielt werden. Entsprechend der Fachinformation von Eltrombopag kann alternativ eine Dosierung von 25 mg an jedem zweiten Tag angewendet werden. Diese Dosis ist jedoch keinesfalls als regelhafte untere Spanne anzusehen: Sie sollte lediglich als Dosisanpassung aufgrund erhöhter Thrombozytenwerte bei Patienten in Erwägung gezogen werden, die bisher einmal täglich 25 mg Eltrombopag erhalten haben, ist aber nicht zwingend Teil der üblichen Dosisanpassung von Eltrombopag.</p>					

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[®]) wird angewendet zur Behandlung von primärer chronischer ITP bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen [1].

Kontraindikationen

Die Fachinformation für Avatrombopag 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 [1], ein Einfluss auf die Versorgungsanteile ist hierbei zu vernachlässigen.

Therapieabbrüche

Daten zu Therapieabbrüchen im Versorgungsalltag sind derzeit nicht verfügbar. Zieht man die Studiendaten der pivotalen Studie 302 heran (siehe Modul 4 B), kam es während der gesamten Studiendauer einschließlich der Extensionsphase bei 12,8 % der mit Avatrombopag behandelten Patienten zu Therapieabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse. Weitere 5,1 % der Patienten brachen die Behandlung aufgrund eines nicht ausreichenden therapeutischen Effekts ab. Diese Zahlen deuten darauf hin, dass nicht mit einer hohen Rate an Therapieabbrüchen zu rechnen ist, vor allem auch vor dem Hintergrund der Krankheitsschwere der in die Studie eingeschlossenen Patienten (siehe Modul 4 B) und der Zielpopulation im Allgemeinen. Dementsprechend wird auch das Sicherheitsprofil von Avatrombopag als ausgewogen gewertet, und die Exposition-adjustierten Inzidenzraten unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Avatrombopag sind mit Placebo vergleichbar [7].

Versorgungskontext und Patientenpräferenzen

Avatrombopag wird in der Therapie von Patienten mit einer primären chronischen ITP angewendet, die unter anderem, aber nicht ausschließlich gegenüber Erstlinientherapien wie beispielsweise Glukokortikoiden oder IVIg refraktär sind [1]. In dieser Zweitlinientherapie refraktärer Patienten standen als medikamentöse Therapien bisher ausschließlich die beiden TRA Eltrombopag (Revolade[®]) [2] oder Romiplostim (Nplate[®]) [3] zur Verfügung. Außerdem wurde vor Kurzem der Wirkstoff Fostamatinib (Tavlesse[®]) zugelassen zur Behandlung der chronischen ITP bei erwachsenen Patienten, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind [8].

Patienten mit einer primären chronischen ITP, die auf andere Therapien nicht ansprechen, stellen eine in Hinsicht auf schwerwiegende Blutungen besonders gefährdete Patientengruppe dar [9]. Wie Avatrombopag zeigen die Wirkstoffe Eltrombopag und Romiplostim eine gute Wirksamkeit, unterliegen jedoch Limitationen bei Sicherheit und Anwendung. So gibt es für Eltrombopag einen besonderen Warnhinweis bezüglich einer potenziell tödlichen hepatischen Dekompensation und thromboembolischer Ereignisse, insbesondere für Patienten mit einer thrombozytopenischen Hepatitis C und fortgeschrittener chronischer Lebererkrankung [2].

Des Weiteren ist die Einnahme von Eltrombopag stark reglementiert und sollte „mindestens zwei Stunden vor oder frühestens vier Stunden nach der Einnahme von allen Mitteln, wie Antazida, Milchprodukte (oder andere Kalzium enthaltende Nahrungsmittel) oder Mineralergänzungsmitteln, die polyvalente Kationen enthalten (z. B. Eisen, Kalzium, Magnesium, Aluminium, Selen und Zink)“ erfolgen [2]. Die Behandlung mit Romiplostim erfolgt einmal wöchentlich als subkutane Injektion. Diese kann von erwachsenen Patienten zwar selbst durchgeführt werden, ist in ihrer Anwendung aber vergleichsweise kompliziert, da das Arzneimittel nach genauen Anweisungen rekonstituiert werden muss [3].

Das Sicherheitsprofil von Avatrombopag ist günstig; eine signifikante Lebertoxizität wie bei Eltrombopag trat in den Studien nicht auf [1, 7, 10]. Zudem kann Avatrombopag oral als Tablette eingenommen werden, was gegenüber der aufwendigen subkutanen Applikation von Romiplostim vorteilhaft ist. Des Weiteren bestehen bei der Anwendung von Avatrombopag keine Einschränkungen hinsichtlich der Mahlzeiten [1]. Damit ist keine für den Patienten belastende Injektion notwendig, und die beeinträchtigenden diätetischen Restriktionen oder Abstände zu den Mahlzeiten wie bei Eltrombopag entfallen. Hierdurch wird die Therapie für die Patienten sehr erleichtert und kann besser in den Alltag integriert werden. Weiterhin kann sich das Fehlen von diätetischen Restriktionen bei Patienten, die sich nicht an diese Einschränkungen halten können oder wollen, positiv auf die Wirksamkeit der Behandlung auswirken.

Unter Avatrombopag wurde bei Patienten mit einer primären chronischen ITP eine messbare Erhöhung der Thrombozytenwerte früh nach Initiierung der Behandlung festgestellt. Bereits nach acht Tagen erreichten 65,6 % der Patienten Thrombozytenwerte $\geq 50 \times 10^9/L$ und damit einen klinisch bedeutsamen Behandlungserfolg [7]. Bei Eltrombopag wurde ein solch frühes Ansprechen nach acht Tagen nur bei 37 % der Patienten festgestellt [11]. Unter Romiplostim lag der Anteil von Patienten mit Thrombozytenwerten $\geq 50 \times 10^9/L$ innerhalb einer Woche nach Behandlungsbeginn bei 25 % bzw. innerhalb von zwei bis drei Wochen nach Behandlungsbeginn bei 50 % [12]. Im Vergleich zu den anderen TRA weisen daher unter Avatrombopag deutlich mehr Patienten eine solch frühe Therapieantwort auf.

Darüber hinaus ermöglicht Avatrombopag auch langfristig eine Kontrolle der Thrombozytenwerte im angestrebten Zielbereich und damit einen Therapieerfolg bei diesen Patienten. Dabei kommt es zu keinem Überschießen der Therapieantwort, sodass thrombotische oder thromboembolische Ereignisse weitestgehend vermieden werden können. Zudem sind die Exposition-adjustierten Inzidenzraten unerwünschter Ereignisse unter der Behandlung mit Avatrombopag mit Placebo vergleichbar [7].

Angesichts der oben beschriebenen Limitationen der TRA Eltrombopag und Romiplostim besteht für Patienten mit einer primären chronischen ITP ein hoher medizinischer Bedarf für eine gut verträgliche Behandlungsalternative, die eine patientenfreundliche Dosierung erlaubt und dabei auch ein verbessertes Wirksamkeitsprofil aufweist [7]. Durch Avatrombopag kann dieser Bedarf nun gedeckt werden. Es ist daher davon auszugehen, dass Avatrombopag als Behandlungsalternative in der Zweitlinientherapie von Patienten mit einer primären chronischen ITP eine bedeutsame Rolle spielen wird.

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 und der Limitationen der therapeutischen Alternativen im Anwendungsgebiet ist davon auszugehen, dass das zu bewertende Arzneimittel im Versorgungsalltag eine relevante Therapieoption darstellt.

Zusätzlich zu der Behandlung erwachsener Patienten mit primärer chronischer ITP, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, wird Avatrombopag auch angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung (*Chronic Liver Disease*, CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist [1]. Während es sich im zuerst genannten Anwendungsgebiet der primären chronischen ITP um eine Dauertherapie handelt (siehe Abschnitt 3.3.1), wird Avatrombopag bei einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, als fünftägige Kurzzeitbehandlung eingesetzt (siehe Modul 3 A). Daher ergeben sich deutlich höhere Versorgungsanteile 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 [1]. Angaben zur zVT beruhen auf der Niederschrift zum Beratungsgespräch mit der Vorgangsnummer 2020-B-051 [13].

Für die Angaben zum Behandlungsmodus, zur Behandlungsdauer und zum Verbrauch der zVT Eltrombopag (Revolade[®]) und Romiplostim (Nplate[®]) wurde die jeweils gültige Fachinformation verwendet [2, 3].

Zur Berechnung des körpereigenschaftsabhängigen Verbrauchs im Fall der zVT Romiplostim wurde gemäß dem Vorgehen des G-BA das durchschnittliche Gewicht eines Unisex-Standardpatienten auf Basis des Mikrozensus 2017 des Statistischen Bundesamtes herangezogen [4].

Der angegebene Abgabepreis des zu bewertenden Arzneimittels Avatrombopag für eine Packung Doptelet[®] mit 30 Filmtabletten entspricht dem vom pharmazeutischen Unternehmer festgelegten Abgabepreis zur Markteinführung. Der jeweils resultierende AVP ist auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung [5] ermittelt worden. Für die Angaben zu den Kosten der zVT Eltrombopag und Romiplostim wurden die Preisinformation und jeweiligen Abschläge aus der Lauer-Taxe mit Stand vom 01.01.2021 herangezogen. Die Kosten aller Therapien wurden nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte unter Berücksichtigung der Vorgaben gemäß § 130 Abs. 1 SGB V, § 130a Abs. 1 SGB V und, sofern zutreffend, § 130a Abs. 3a SGB V bestimmt.

Zur Ermittlung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zVT wurde ebenfalls die Fachinformation von Avatrombopag [1] bzw. die jeweils gültige Fachinformation von Eltrombopag und Romiplostim herangezogen [2, 3]. Die Angaben zu den Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen wurden dem EBM-Katalog vom 07.01.2021 (Stand: 1. Quartal 2021) entnommen [6].

Die Angaben zu den Jahrestherapiekosten (Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

Für die Angaben zu Versorgungsanteilen wurde auf die Fachinformation von Avatrombopag (Doptelet[®]) [1], auf Angaben aus Modul 4 B und Modul 3 A, auf Leitlinien und einschlägige Literatur [7, 9-12] sowie auf die Fachinformationen weiterer Arzneimittel [2, 3, 8] 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. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Januar 2021. [Zugriff: 23.02.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Novartis Pharma GmbH (2010): Revolade® 12,5 mg/- 25 mg/- 50 mg/- 75 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: Juli 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
3. Amgen GmbH (2009): Nplate® 125/250/500 Mikrogramm Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung; Fachinformation. Stand: Mai 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Publikationen/Downloads-Gesundheitszustand/koerpermasse-5239003179004.pdf?__blob=publicationFile&v=4.
5. 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>.
6. 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.
7. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J, Krawczyk K, Jamieson BD, Tian W, et al. (2018): Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoietin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. *British Journal of Haematology*; 183(3):479-90.
8. Instituto Grifols, S. A. (2020): TAVLESSE 100 mg/150 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: April 2020 [Zugriff: 22.01.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
9. Miltiados O, Hou M, Bussel JB (2020): Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. *Blood*; 135(7):472-90.
10. Bussel J, Allen LF, Aggarwal K, Vredenburg M, Tian W, Liebman H (2019): Lack of Clinically Significant Hepatotoxicity in Patients with Chronic Immune Thrombocytopenia Treated with the Novel, Oral Thrombopoietin Receptor Agonist Avatrombopag - Pooled Safety Analysis of Four Clinical Trials. [Zugriff: 18.12.2020]. URL: <https://academy.isth.org/isth/2019/melbourne/263604/michael.vredenburg.lack.of.clinically.significant.hepatotoxicity.in.patients.html?f=listing%3D0%2Abrowseby%3D8%2Asortby%3D1%2Asearch%3Dpb0418>.
11. Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) (2010): CHMP Assessment Report for Revolade; International Nonproprietary Name: Eltrombopag.

- [Zugriff: 11.08.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/revolade-epar-public-assessment-report_en.pdf.
12. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM, Pullarkat V, Gernsheimer TB, Senecal FM, et al. (2008): Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *The Lancet*; 371(9610):395-403.
 13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2020): Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-051. [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.

Doptelet ist in der niedrigsten Dosierung anzuwenden, mit der ein zur Verringerung des Blutungsrisikos notwendiger Thrombozytenwert von $\geq 50 \times 10^9/L$ erreicht und aufrechterhalten werden kann. Avatrombopag soll nicht zur Normalisierung der Thrombozytenwerte eingesetzt werden. In klinischen Studien stiegen die Thrombozytenwerte normalerweise innerhalb einer Woche nach Beginn der Behandlung mit Avatrombopag und gingen innerhalb von ein bis zwei Wochen nach dem Absetzen wieder zurück.

Schema für die Anfangsdosis

Die empfohlene Anfangsdosis von Doptelet beträgt 20 mg (1 Tablette) einmal täglich zusammen mit einer Mahlzeit.

Überwachung und Dosisanpassung

Nach Einleitung der Therapie ist der Thrombozytenwert wöchentlich mindestens einmal zu beurteilen, bis ein stabiler Wert zwischen $\geq 50 \times 10^9/L$ und $\leq 150 \times 10^9/L$ erreicht wurde. Bei Patienten, die Avatrombopag nur ein- oder zweimal wöchentlich erhalten, sind in den ersten Therapiewochen die Thrombozytenwerte zweimal pro Woche zu überprüfen. Eine zweimal wöchentliche Kontrolle ist auch nach Dosisanpassungen im Verlauf der Therapie erforderlich.

Aufgrund des möglichen Risikos für Thrombozytenwerte über $400 \times 10^9/L$ in den ersten Therapiewochen sollten die Patienten sorgfältig auf Anzeichen oder Symptome einer Thrombozytose überwacht werden. Nach Erreichen stabiler Thrombozytenwerte sind diese mindestens einmal im Monat zu überprüfen. Nach Absetzen von Avatrombopag sollten die Thrombozytenwerte für mindestens vier Wochen einmal wöchentlich bestimmt werden.

Die Dosisanpassungen (siehe Tabelle 3-18 und Tabelle 3-19) beruhen auf dem Ansprechen des Thrombozytenwertes. Eine Tagesdosis von 40 mg (2 Tabletten) darf nicht überschritten werden.

Tabelle 3-18: Dosisanpassungen von Avatrombopag für Patienten mit primärer chronischer ITP

Thrombozytenwert ($\times 10^9/L$)	Dosisanpassung oder Maßnahme
< 50 nach mindestens 2-wöchiger Behandlung mit Avatrombopag	<ul style="list-style-type: none"> • Um <i>eine Dosisstufe</i> gemäß Tabelle 3-19 erhöhen. • 2 Wochen warten, um die Wirkungen dieses Schemas und etwaiger anschließender Dosisanpassungen beurteilen zu können.
> 150 und ≤ 250	<ul style="list-style-type: none"> • Um <i>eine Dosisstufe</i> gemäß Tabelle 3-19 verringern. • 2 Wochen warten, um die Wirkungen dieses Schemas und etwaiger anschließender Dosisanpassungen beurteilen zu können.
> 250	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von Avatrombopag beenden. • Überwachung des Thrombozytenwertes auf zweimal wöchentlich erhöhen. • Bei einem Thrombozytenwert unter $100 \times 10^9/L$ um <i>eine Dosisstufe</i> gemäß Tabelle 3-19 verringern und Therapie neu beginnen.
< 50 nach 4 Wochen Avatrombopag 40 mg einmal täglich	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag absetzen.
> 250 nach 2 Wochen Avatrombopag 20 mg wöchentlich	<ul style="list-style-type: none"> • Avatrombopag absetzen.

Tabelle 3-19: Dosisstufen von Avatrombopag für die Titration bei Patienten mit primärer chronischer ITP

Dosis ^a	Dosisstufe
40 mg einmal täglich	6
40 mg dreimal wöchentlich UND 20 mg an den übrigen vier Tagen jeder Woche	5
20 mg einmal täglich^b	4

Dosis ^a	Dosisstufe
20 mg dreimal wöchentlich	3
20 mg zweimal wöchentlich ODER 40 mg einmal wöchentlich	2
20 mg einmal wöchentlich	1
<p>a: Patienten, die Avatrombopag seltener als einmal täglich einnehmen, sollten dabei von Woche zu Woche einen einheitlichen Plan einhalten.</p> <p>Dosisstufe 3: An drei nicht aufeinanderfolgenden Wochentagen, z. B. Montag, Mittwoch und Freitag</p> <p>Dosisstufe 2: An zwei nicht aufeinanderfolgenden Wochentagen, z. B. Montag und Freitag</p> <p>Dosisstufe 1: Immer am gleichen Wochentag, z. B. Montag</p> <p>b: Schema für die Anfangsdosis bei allen Patienten, <i>außer</i> bei jenen, die <i>moderate oder starke duale Induktoren</i> oder <i>moderate oder starke duale Hemmer</i> von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder nur von CYP2C9 einnehmen.</p>	

Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollen die Patienten diese einnehmen, sobald sie daran denken. Die Patienten sollen nicht zwei Dosen gleichzeitig als Ausgleich für eine ausgelassene Dosis einnehmen. Die nächste Dosis sollte gemäß dem aktuellen Schema eingenommen werden.

Avatrombopag kann zusätzlich zu anderen Arzneimitteln gegen ITP gegeben werden. Bei einer Kombination von Avatrombopag mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von primärer ITP sind die Thrombozytenwerte zu überwachen, um Werte außerhalb des empfohlenen Bereichs zu vermeiden und um zu ermitteln, ob die Dosis eines dieser Arzneimittel verringert werden sollte.

Absetzen

Avatrombopag ist abzusetzen, wenn sich der Thrombozytenwert nach 4-wöchiger Anwendung der Höchstdosis von 40 mg einmal täglich nicht auf $\geq 50 \times 10^9/L$ erhöht. Sollte der Thrombozytenwert nach 2-wöchiger Gabe von 20 mg einmal wöchentlich über $250 \times 10^9/L$ liegen, muss Doptelet abgesetzt werden.

Empfohlene Dosierung bei gleichzeitig angewendeten moderaten oder starken dualen Induktoren oder Hemmern von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder nur von CYP2C9 für Patienten mit chronischer ITP

Die empfohlenen Anfangsdosen von Avatrombopag bei Patienten mit chronischer ITP, die Begleitmedikationen erhalten, sind in Tabelle 3-20 zusammengefasst.

Tabelle 3-20: Empfohlene Anfangsdosis von Avatrombopag für Patienten mit primärer chronischer ITP basierend auf Begleitmedikationen

Begleitmedikationen	Empfohlene Anfangsdosis
Moderate oder starke duale Hemmer von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder nur von CYP2C9 (z. B. Fluconazol)	20 mg (1 Tablette) dreimal wöchentlich

Begleitmedikationen	Empfohlene Anfangsdosis
Moderate oder starke duale Induktoren von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder nur von CYP2C9 (z. B. Rifampicin, Enzalutamid)	40 mg (2 Tabletten) einmal täglich
CYP: Cytochrom P450	

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, *Model for End Stage Liver Disease* (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 dem humanen Immundefizienz-Virus (HIV) oder Hepatitis-C-Virus (HCV) oder bei Patienten mit bekanntem systemischen Lupus erythematoses, 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), fortgeschrittenem 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.

Bei Anwendung zusammen mit einem moderaten oder starken dualen Hemmer von CYP2C9 und CYP3A4/5 ist die Anfangsdosis von Avatrombopag zu verringern (siehe Tabelle 3-20 und Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“). Eine Senkung der Anfangsdosis ist auch bei Patienten zu erwägen, die einen moderaten oder starken CYP2C9-Hemmer erhalten.

Bei Patienten, die während der Therapie mit Avatrombopag eine Behandlung mit moderaten oder starken dualen Hemmern von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder moderaten oder starken Hemmern von CYP2C9 neu beginnen, ist der Thrombozytenwert zu überwachen und die Avatrombopag-Dosis gegebenenfalls anzupassen (siehe Tabelle 3-18, Tabelle 3-19 und Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“).

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.

Bei Anwendung zusammen mit einem moderaten oder starken dualen Induktor von CYP2C9 und CYP3A4/5 wird empfohlen, die Anfangsdosis von Doptelet zu erhöhen (siehe Tabelle 3-20 und Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“). Eine Erhöhung der Anfangsdosis ist auch bei Patienten zu erwägen, die einen moderaten oder starken CYP2C9-Induktor erhalten.

Bei Patienten, die während der Therapie mit Avatrombopag eine Behandlung mit moderaten oder starken dualen Induktoren von CYP2C9 und CYP3A4/5 oder moderaten oder starken Induktoren von CYP2C9 neu beginnen, ist der Thrombozytenwert zu überwachen und die Dosis gegebenenfalls anzupassen (siehe Tabelle 3-18, Tabelle 3-19 und Abschnitt „Dosierung und Art der Anwendung“).

Arzneimittel zur Behandlung von ITP

Arzneimittel, die im Rahmen von klinischen Studien zur Behandlung von ITP in Kombination mit Avatrombopag angewendet wurden, waren u. a. Kortikosteroide, Danazol, Dapson und IVIg. Bei einer Kombination von Avatrombopag mit anderen Arzneimitteln zur Behandlung von ITP sind die Thrombozytenwerte zu überwachen, um Werte außerhalb des empfohlenen Bereichs zu vermeiden.

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 drei kontrollierten Studien und einer unkontrollierten Studie bewertet, in die 161 Patienten mit chronischer ITP aufgenommen wurden. Zusammengenommen umfassen die Sicherheitsdaten aus diesen vier Studien 128 Patienten, die Avatrombopag im Median über 29 Wochen erhalten haben.

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen (Tabelle 3-21) 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 3-21: Tabellarische Liste der Nebenwirkungen – Studienpopulation mit chronischer primärer ITP

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie^a)	Häufig	Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Gelegentlich	Furunkel, Thrombophlebitis septisch, Infektion der oberen Atemwege
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)	Gelegentlich	Myelofibrose
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Häufig	Thrombozytopenie, Anämie, Splenomegalie
	Gelegentlich	Leukozytose
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Häufig	Hyperlipidämie, Appetit vermindert
	Gelegentlich	Dehydratation, Hypertriglyzeridämie, Appetitsteigerung, Eisenmangel
Psychiatrische Erkrankungen	Gelegentlich	Stimmungsschwankungen

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie^{a)})	Häufig	Nebenwirkung
Erkrankungen des Nervensystems	Sehr häufig	Kopfschmerzen
	Häufig	Schwindelgefühl, Kopfbeschwerden, Migräne, Parästhesie
	Gelegentlich	Apoplektischer Insult, kognitive Störung, Dysgeusie, Hypoästhesie, Gefühlsstörung, transiente ischämische Attacke
Augenerkrankungen	Gelegentlich	Anomale Sinnesempfindung des Auges, Augenreizung, Augenjucken, Schwellung des Auges, Tränensekretion verstärkt, Augenbeschwerden, Photophobie, Verschluss einer Netzhautarterie, verschwommenes Sehen, Sehverschlechterung
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	Gelegentlich	Oherschmerzen, Hyperakusis
Herzkrankungen	Gelegentlich	Myokardinfarkt
Gefäßerkrankungen	Häufig	Hypertonie
	Gelegentlich	Tiefe Venenthrombose, Jugularvenenthrombose, Vasokonstriktion
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Häufig	Epistaxis, Dyspnoe
	Gelegentlich	Hämoptoe, Nasenverstopfung, Lungenembolie
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Häufig	Übelkeit, Diarrhoe, Erbrechen, Schmerzen im Oberbauch, Flatulenz
	Gelegentlich	Abdominale Beschwerden, Bauch aufgetrieben, Schmerzen Unterbauch, anorektale Varizen, Obstipation, Aufstoßen, gastroösophageale Refluxerkrankung, Glossodynie, Hämorrhoiden, Parästhesie oral, geschwollene Zunge, Erkrankung der Zunge
Leber- und Gallenerkrankungen	Gelegentlich	Pfortaderthrombose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Häufig	Ausschlag, Akne, Petechien, Pruritus
	Gelegentlich	Alopezie, trockene Haut, Ekchymose, Hyperhidrosis, Pigmentierungsstörung, Ausschlag mit Juckreiz, Hautblutung, Hautreizung
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Häufig	Arthralgie, Rückenschmerzen, Schmerz in einer Extremität, Myalgie, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems
	Gelegentlich	Arthropathie, Gliederbeschwerden, Muskelspasmen, muskuläre Schwäche, Brustschmerzen die Skelettmuskulatur betreffend
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	Gelegentlich	Hämaturie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Gelegentlich	Menorrhagie, Brustwarzenschmerz

Systemorganklasse (MedDRA-Terminologie ^a)	Häufig	Nebenwirkung
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Sehr häufig	Ermüdung
	Häufig	Asthenie
	Gelegentlich	Brustkorbbeschwerden, Hunger, Schmerzen, periphere Schwellung
Untersuchungen	Häufig	Glukose im Blut erhöht, Thrombozytenzahl erhöht, Glukose im Blut erniedrigt, Triglyzeride im Blut erhöht, Laktatdehydrogenase im Blut erhöht, Thrombozytenzahl vermindert, Alaninaminotransferase erhöht, Gastrin im Blut erhöht
	Gelegentlich	Aspartataminotransferase erhöht, Blutdruck erhöht, Herzfrequenz unregelmäßig, Leberenzym erhöht
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 vier gepoolten klinischen Studien mit Patienten mit chronischer ITP wurden bei 7 % (9/128) der Patienten thromboembolische Ereignisse festgestellt. Das einzige thromboembolische Ereignis, das bei mehr als einem einzelnen Patienten auftrat, war apoplektischer Insult bei 1,6 % (2/128) der Patienten.

Thrombozytopenie nach Absetzen der Behandlung bei Patienten mit chronischer ITP

In den vier gepoolten klinischen Studien mit Patienten mit chronischer ITP wurde bei 8,6 % (11/128) der mit Avatrombopag behandelten Patienten nach Absetzen der Behandlung ein vorübergehendes Absinken des Thrombozytenwertes auf ein Niveau unterhalb des Ausgangswerts beobachtet.

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 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 3-22 stellt die im EPAR dargestellte Auflistung der Sicherheitsbedenken aus Abschnitt 2.7 „Risk Management Plan“ dar (RMP Version 2.7).

Tabelle 3-22: Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	Thrombotische/ thromboembolische Ereignisse Knochenmarkfibrose in Bezug auf eine Langzeitbehandlung und wiederholte Behandlung
---------------------------------	---

Wichtige potenzielle Risiken	Verschlechterung der Leberfunktion bei Patienten mit Child-Pugh-Stadium C Hämatologische Tumorerkrankungen
Fehlende Informationen	Anwendung bei splenektomierten Patienten mit CLD 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 3-23 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 2.7).

Tabelle 3-23: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanz-Aktivitäten

Wichtige identifizierte Risiken	
Thrombotische/ thromboembolische Ereignisse	Routine-RMM: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitte 4.4 and 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 Weitere RMM: Keine
Knochenmarkfibrose in Bezug auf eine Langzeitbehandlung und wiederholte Behandlung	Keine Routine-RMM spezifisch für Knochenmarkfibrose. Routine-Risiko-Kommunikation für Langzeitbehandlung und wiederholte Behandlung: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitte 4.2, 4.4 and 4.8 • Packungsbeilage, Abschnitte 2 und 4 Weitere RMM: Keine
Wichtige potenzielle Risiken	
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
Hämatologische Tumorerkrankungen	Routine-Risiko-Kommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Weitere RMM: Keine
Fehlende Informationen	
Anwendung bei splenektomierten Patienten mit CLD	Keine RMM
Anwendung bei Patienten, die mit interferonhaltigen Produkten behandelt werden	Routine-Risiko-Kommunikation: <ul style="list-style-type: none"> • SmPC, Abschnitt 4.4 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 Weitere RMM: Keine

Sicherheit bei Patienten, die sich einer hochinvasiven Prozedur unterziehen	Routine-Risiko-Kommunikation: • SmPC, Abschnitt 4.4 Weitere RMM: Keine
Anwendung bei Patienten mit einem MELD-Score > 24	Routine-Risiko-Kommunikation: • SmPC, Abschnitte 4.2, 4.4, 5.1 und 5.2 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 • Weitere RMM: Keine
MELD: <i>Model for End Stage Liver Disease</i> ; RMM: Risikominimierende Maßnahmen (<i>Risk Minimisation Measures</i>); SmPC: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (<i>Summary of Product Characteristics</i>)	

Der RMP umfasst die Durchführung von zwei nichtinterventionellen Unbedenklichkeitsstudien nach Zulassung (*Post-Authorisation Safety Study, PASS*) der Kategorie 3:

- Leberbezogene Sicherheit von Avatrombopag bei Patienten mit einer Lebererkrankung mit Child-Pugh-Stadium C oder einem MELD-Score > 24
- Weitere Charakterisierung des Langzeit-Sicherheitsprofils von Avatrombopag bei Patienten mit primärer chronischer ITP

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) (2020): Assessment report: Doptelet; International non-proprietary name: avatrombopag. Variation assessment report. [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/doptelet-h-c-004722-ii-0004-g-epar-assessment-report-variation_en.pdf.

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 3-24 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 3-24 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 3-24: 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 3-24, 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 3-24 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.