



IQWiG-Berichte – Nr. 1150

**Avatrombopag
(Thrombozytopenie und
chronische
Lebererkrankung) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-31
Version: 1.0
Stand: 29.06.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

22.03.2021

Interne Auftragsnummer

A21-31

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Bernd Pöttsch

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Christiane Balg
- Moritz Felsch
- Eva Höfer
- Florina Kerekes
- Ulrike Lampert
- Katrin Nink
- Ulrike Seay

Schlagwörter

Avatrombopag, Thrombozytopenie, Lebererkrankung – Endstadium, Nutzenbewertung, NCT01972529, NCT01976104

Keywords

Avatrombopag, Thrombocytopenia, End Stage Liver Disease, Benefit Assessment, NCT01972529, NCT01976104

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abbildungsverzeichnis	vii
Abkürzungsverzeichnis	viii
1 Hintergrund	1
1.1 Verlauf des Projekts	1
1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
2 Nutzenbewertung	3
2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	3
2.2 Fragestellung	8
2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool	8
2.3.1 Eingeschlossene Studien	9
2.3.2 Studiencharakteristika	9
2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	19
2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte	19
2.4.2 Verzerrungspotenzial.....	21
2.4.1 Ergebnisse	22
2.4.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren	26
2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	26
2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene	26
2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen	29
3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	31
3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	31
3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	31
3.1.2 Therapeutischer Bedarf	31
3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	31
3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	34
3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)	34
3.2.1 Behandlungsdauer	34
3.2.2 Verbrauch	34
3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	34

3.2.4	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	34
3.2.5	Jahrestherapiekosten.....	34
3.2.6	Versorgungsanteile	35
4	Zusammenfassung der Dossierbewertung.....	36
4.1	Zugelassene Anwendungsgebiete.....	36
4.2	Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	36
4.3	Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen.....	37
4.4	Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	38
4.5	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	39
5	Literatur	41
Anhang A	Metaanalysen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2	45
Anhang B	Ergebnisse zu Nebenwirkungen	47
Anhang C	Suchstrategien.....	52
Anhang D	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)	53

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag	3
Tabelle 3: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag	8
Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	9
Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	10
Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	12
Tabelle 8: Blutungsrisiko invasiver Eingriffe in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2.....	15
Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	16
Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo.....	18
Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo ...	20
Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	21
Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	23
Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avatrombopag vs. Placebo	28
Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.....	29
Tabelle 16: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	30
Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.....	31
Tabelle 18: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	36
Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	37
Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	38
Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert	47
Tabelle 22: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.....	48
Tabelle 23: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert	48
Tabelle 24: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.....	49

Tabelle 25: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert	49
Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.....	50
Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert	50
Tabelle 28: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert.....	51

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Gesamtmortalität.....	45
Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für invasive Eingriffe mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko	45
Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2	45
Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt SUE	46

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLD	Chronic Liver Disease (chronische Lebererkrankung)
CTP	Child-Turcotte-Pugh
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HCC	Hepatocellular Carcinoma (hepatozelluläres Karzinom)
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppe
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities (Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung)
MELD	Model for End Stage Liver Disease
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
NASH	nicht alkoholische Steatohepatitis
PT	Preferred Term (bevorzugter Begriff)
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SMD	standardisierte Mittelwertdifferenz
SMQ	Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage)
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse)
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avatrombopag gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.03.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.2 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Kapitel 2 – Nutzenbewertung	
Abschnitt 2.1	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Abschnitte 2.2 bis 2.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Abschnitte 3.1 und 3.2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung	
Abschnitte 4.1 bis 4.5	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1]
AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Relevante Abweichungen zum Vorgehen des pU sowie Kommentare zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Avatrombopag gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 22.03.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	beobachtendes Abwarten ^b
a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen. CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In den eingeschlossenen Studien sollte die Möglichkeit der prophylaktischen und/ oder akuten Thrombozytentransfusion nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes gegeben sein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

In die Nutzenbewertung wurden die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eingeschlossen. Bei den Studien handelt es sich um 2 identische doppelblinde, multinationale randomisierte klinische Studien zum Vergleich von Avatrombopag mit Placebo.

In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLD unterschiedlicher Ätiologie und einer schweren Thrombozytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) eingeschlossen, für die ein invasiver Eingriff geplant war und die nach Meinung der Ärztin oder des Arztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwerts im Vergleich zum Ausgangswert.

In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen Avatrombopag (ADAPT-1: N = 149; ADAPT-2: N = 128) und Placebo (ADAPT-1: N = 82; ADAPT-2: N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach niedrigerem ($< 40 \times 10^9/l$) oder höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$), dem Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und dem mit dem geplanten Eingriff assoziierten Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch). In den Studien wurden die Kohorten für Patientinnen und Patienten mit niedrigerem ($< 40 \times 10^9/l$) und mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$) separat betrachtet.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Avatrombopag entsprach der Beschreibung der Fachinformation. Für alle Patientinnen und Patienten waren Thrombozytentransfusionen ab Randomisierung prophylaktisch und zur Behandlung von Blutungsereignissen möglich.

Invasive Eingriffe erfolgten 5 bis 8 Tage nach Abschluss der 5-tägigen Behandlung mit dem Studienmedikament.

Primärer Endpunkt der Studien war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Gesamtmortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Kategorien Gesamtmortalität und zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion wird mit hoch bewertet. Es fehlen Angaben dazu, wie sich fehlende Werte auf die Patientinnen und Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem eingriffassoziiertem Blutungsrisiko verteilen. Daher ist der Anteil der fehlenden Werte in der interessierenden Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Eingriffen von mittlerem oder hohem Blutungsrisiko unklar. Die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt wird für die Studie ADAPT-2 allerdings nicht

herabgestuft, weil der Einfluss der fehlenden Werte auf den großen beobachteten Effekt als gering eingeschätzt wird.

Für die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 wird das Verzerrungspotenzial als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein unklarer Anteil von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion zeigt sich bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant war, in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avatrombopag. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Thromboembolische Ereignisse (SMQ, UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant ist, ausschließlich ein positiver Effekt von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Diesem positiven Effekt stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend ergibt sich für die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant ist, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit geringem Blutungsrisiko geplant ist, gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Avatrombopag.

Tabelle 3: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c	beobachtendes Abwarten ^b	mittleres oder hohes Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		niedriges Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten mit einem MELD-Score > 24 liegen keine Daten vor.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MELD: Model for End Stage Liver Disease</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßiger Vergleichstherapie zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Avatrombopag

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	beobachtendes Abwarten ^b
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen. CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In den eingeschlossenen Studien sollte die Möglichkeit der prophylaktischen und/ oder akuten Thrombozytentransfusion nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes gegeben sein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Avatrombopag (Stand zum 04.01.2021)
- bibliografische Recherche zu Avatrombopag (letzte Suche am 23.02.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Avatrombopag (letzte Suche am 11.03.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Avatrombopag (letzte Suche am 04.01.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Avatrombopag (letzte Suche am 30.03.2021), Suchstrategien siehe Anhang C

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

Studie	Studienkategorie			Verfügbare Quellen		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein)	Gesponserte Studie ^a (ja / nein)	Studie Dritter (ja / nein)	Studienbericht (ja / nein [Zitat])	Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat])	Publikation (ja / nein [Zitat])
E5501-G000-310 (ADAPT-1 ^c)	ja	ja	nein	ja [3]	ja [4,5]	ja [6-8]
E5501-G000-311 (ADAPT-2 ^c)	ja	ja	nein	ja [9]	ja [10-12]	ja [6-8]

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Avatrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ADAPT-1 und ADAPT-2 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
ADAPT-1	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CLD ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem mittleren Thrombozytenausgangswert von $< 50 \times 10^9/l^c$ ▪ bei denen ein invasiver Eingriff geplant war und die nach Meinung der Prüffärztin oder des Prüffarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren^d ▪ MELD-Score ≤ 24 zum Zeitpunkt des Screenings 	Avatrombopag (N = 149) Placebo (N = 82) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$) Avatrombopag 60 mg (N = 90) Placebo (N = 48) ▪ Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$): Avatrombopag 40 mg (N = 59) Placebo (N = 34) 	Screening: ≤ 14 Tage Behandlung: Tag 1–5 geplanter Eingriff: Tag 10–13 Beobachtung: 30 Tage nach Abschluss der Behandlung	75 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, Chile, China, Deutschland, Frankreich, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Portugal, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 02/2014–01/2017	primär: Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UEs
ADAPT-2	RCT, doppelblind, parallel	siehe ADAPT-1	Avatrombopag (N = 128) Placebo (N = 76) <ul style="list-style-type: none"> ▪ Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$) Avatrombopag 60 mg (N = 70) Placebo (N = 43) ▪ Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$): Avatrombopag 40 mg (N = 58) Placebo (N = 33) 	siehe ADAPT-1	74 Zentren in: Argentinien, Australien, Belgien, Brasilien, China, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Mexiko, Rumänien, Russland, Spanien, Tschechien, USA 12/2013–01/2017	siehe ADAPT-1

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit HCC im Stadium C oder D gemäß Barcelona-Clinic-Liver-Cancer(BCLC)-Klassifikation sowie mit Anzeichen oder Krankengeschichte einer Thrombose, genetischem prothrombotischem Syndrom, primärer hämatologischer Erkrankung oder Lebertransplantation waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Mittelwert aus 2 Messungen zu Screening und Randomisierung; keiner der 2 Thrombozytenwerte durfte höher sein als $60 \times 10^9/l$</p> <p>d. es sei denn, es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwerts im Vergleich zum Ausgangswert</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; HCC: hepatozelluläres Karzinom; MELD: Model for End Stage Liver Disease; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

Studie	Intervention	Vergleich
ADAPT-1	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$): Avatrombopag oral 60 mg/Tag	Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$): Placebo
	Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$): Avatrombopag oral 40 mg/Tag	Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$): Placebo
Behandlungsdauer: jeweils 5 Tage		
Vorbehandlung		
<u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytentransfusion oder Transfusion eines anderen Blutprodukts, das Thrombozyten enthält, ≤ 7 Tage vor dem Screening (Erythrozytenkonzentrate waren erlaubt) ▪ Heparin, Warfarin, NSAR ≤ 7 Tage vor dem Screening 		
Begleitbehandlung		
<u>erlaubt:</u>		
Mit Ausnahme der nicht erlaubten Begleitbehandlungen sind alle Behandlungen erlaubt, insbesondere auch:		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten ▪ Notfalltherapie^a bei Blutungen 		
<u>nicht erlaubt:</u>		
<ul style="list-style-type: none"> ▪ erythropoeseestimulierende Substanzen, ≤ 7 Tage vor dem Screening und während der Studie ▪ Interferon ≤ 14 Tage vor dem Screening bis zum Tag des Eingriffs ▪ östrogenhaltige Therapien ≤ 30 Tage vor dem Screening und während der Studie ▪ Eltrombopag, Romiplostim, Heparin, Warfarin, NSAR ▪ Acetylsalicylsäure^b, Verapamil und thrombozytenaggregationshemmende Therapie mit Ticlopidin oder Glykoprotein IIb/IIIa-Antagonisten (z. B. Tirofiban) ≤ 7 Tage vor dem Screening und während der Studie 		
ADAPT-2	siehe ADAPT-1	
<p>a. Thrombozytentransfusionen, gefrorenes Frischplasma, Kryopräzipitat, Vitamin K (Phytonadion), Desmopressin, rekombinanter aktivierter Faktor VII, Aminocaprinsäure, Tranexamsäure, Vollbluttransfusion, Transfusionen von Erythrozytenkonzentrat, chirurgische Eingriffe oder interventionelle Radiologie</p> <p>b. Acetylsalicylsäure (bzw. bei Kontraindikation eine alternative Therapie mit ADP-Rezeptor Inhibitoren wie Clopidogrel) kann nach Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes bei steigenden Thrombozytenwerten und erhöhtem Thromboserisiko verabreicht werden.</p>		
ADP: Adenosindiphosphat; NSAR: nicht steroidale Antirheumatika; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Studiendesign

Bei den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 handelt es sich um 2 identische doppelblinde, multinationale RCTs zum Vergleich von Avatrombopag mit Placebo.

In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLD unterschiedlicher Ätiologie und einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$)

eingeschlossen, für die ein invasiver Eingriff geplant war und die nach Meinung der Ärztin oder des Arztes eine Thrombozytentransfusion benötigt hätten, um ein mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko zu adressieren, es sei denn es gab einen klinisch signifikanten Anstieg des Thrombozytenwerts im Vergleich zum Ausgangswert.

Außerdem durfte die Schwere der Lebererkrankung gemessen anhand des Model-for-End-Stage-Liver-Disease(MELD)-Scores einen Wert von 24 von maximal 40 Punkten nicht überschreiten. Daher können für Patientinnen und Patienten mit einem MELD-Score > 24 aus den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 keine Aussagen getroffen werden.

In beiden Studien wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert im Verhältnis 2:1 den Behandlungsarmen Avatrombopag (ADAPT-1: N = 149; ADAPT-2: N = 128) und Placebo (ADAPT-1: N = 82; ADAPT-2: N = 76) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach niedrigerem (< $40 \times 10^9/l$) oder höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < $50 \times 10^9/l$), dem Vorliegen eines hepatozellulären Karzinoms (HCC) und dem mit dem geplanten Eingriff assoziierten Blutungsrisiko (niedrig, mittel oder hoch). In den Studien wurden die Kohorten für Patientinnen und Patienten mit niedrigerem (< $40 \times 10^9/l$) und mit höherem Thrombozytenausgangswert (≥ 40 bis < $50 \times 10^9/l$) separat betrachtet.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Avatrombopag entsprach den Vorgaben der Fachinformation [13].

Für alle Patientinnen und Patienten waren Thrombozytentransfusionen ab Randomisierung prophylaktisch und zur Behandlung von Blutungsereignissen möglich. Weitere Begleitbehandlungen waren unter Einschränkungen erlaubt. Dazu zählten Rettungsmaßnahmen (einschließlich Thrombozytentransfusion) aufgrund von Blutungen, wobei andere Rettungsmaßnahmen als Thrombozytentransfusionen nur bei insgesamt 2 Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT-2 eingesetzt wurden.

Invasive Eingriffe erfolgten 5 bis 8 Tage nach Abschluss der 5-tägigen Behandlung mit dem Studienmedikament. Die für diese Visite vorgesehene Bestimmung des Thrombozytenwerts musste der Ärztin oder dem Arzt vorliegen. Die anschließende Nachbeobachtungsphase umfasste 2 Visiten und endete maximal 35 Tage nach Randomisierung.

Primärer Endpunkt der Studien war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Gesamtmortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

Operationalisierung und Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie das beobachtende Abwarten bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden

Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Außerdem wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen.

In den Studien des pU erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Placebo. In beiden Studienarmen bestand die Möglichkeit der prophylaktischen und / oder akuten Thrombozytentransfusion nach Entscheidung der Ärztin oder des Arztes. Gemäß den Studienprotokollen wurden zu jeder Visite die Thrombozytenwerte bestimmt und Angaben zu Anzahl und Zeitpunkt von Thrombozytentransfusionen dokumentiert. Damit erlaubt das Design der Studien ADPAT-1 und ADAPT-2 eine adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.

Prophylaktische Thrombozytentransfusion vor invasiven Eingriffen

Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 die Thrombozytentransfusionen fast ausschließlich prophylaktisch verabreicht wurden.

Gemäß Leitlinien ist die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion abhängig von einer Summe verschiedener Faktoren darunter Thrombozytenzahl und -funktion, Blutungsrisiko, Blutungssymptomatik (nach Weltgesundheitsorganisation [WHO]), weiteren Gründen für eine abnormale Blutgerinnung, Blutungshistorie sowie Grunderkrankung [14,15]. Empfohlene Grenzwerte orientieren sich vielfach an der Betrachtung des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos und der Thrombozytenwerte. Dabei variieren Empfehlungen zum kritischen Thrombozytenwert bei invasiven Eingriffen in nationalen und internationalen Leitlinien [14-17]. Nach allgemeiner klinischer Erfahrung besteht kein erhöhtes Blutungsrisiko bei einer Thrombozytenzahl $> 50 \times 10^9/l$ und normaler Thrombozytenfunktion.

Bei Patientinnen und Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie müssen weitere Faktoren wie z. B. eine portale Hypertension oder eine begleitende Gerinnungsstörung bei der Einschätzung des Blutungsrisikos berücksichtigt werden [15]. Für die Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion wird eine patientenindividuelle Bewertung des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos und weiterer patientenspezifischer Faktoren empfohlen [15]. Bei invasiven Eingriffen mit eher höherem Blutungsrisiko herrscht im Allgemeinen Konsens darüber, dass eine Indikation zur prophylaktischen Thrombozytengabe bei einem Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$ besteht. Bei Eingriffen mit einem geringen Blutungsrisiko werden Thrombozytengrenzwerte eher niedriger angesetzt oder es wird empfohlen auf eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu verzichten [15,18,19].

Bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten waren invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko vorgesehen. Die Einschätzung des Blutungsrisikos stützt der pU auf die Konsensus-Leitlinie von Malloy [20] und die Einschätzungen von klinischen Experten. Tabelle 8 zeigt die in den Studien zugelassenen invasiven Eingriffe mit dem dazugehörigen Blutungsrisiko.

Tabelle 8: Blutungsrisiko invasiver Eingriffe in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Mit dem Eingriff assoziiertes Blutungsrisiko	Erlaubte invasive Eingriffe
niedriges Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Parazentese ▪ Thorakozentese (Pleurapunktion) ▪ gastrointestinale Endoskopie mit oder ohne geplante Biopsie, Koloskopie, Polypektomie oder Varizen-Bandligatur
mittleres Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Leberbiopsie ▪ Bronchoskopie mit oder ohne geplante Biopsie ▪ Alkoholablation oder Chemoembolisation bei HCC
hohes Blutungsrisiko	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gefäßkatheter (einschließlich rechtsseitiger Eingriffe bei Patientinnen und Patienten mit pulmonaler Hypertonie) ▪ transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt ▪ zahnärztliche Eingriffe ▪ renale Biopsie ▪ biliäre Interventionen ▪ Platzierung eines Nephrostomiekatheters ▪ Radiofrequenzablation ▪ laparoskopische Eingriffe

Dabei war für Prozeduren mit einem niedrigen Blutungsrisiko ein maximaler Anteil von 60 % geplant. Bei dieser Patientengruppe liegt der in deutschen Leitlinien empfohlene Grenzwert für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion eher bei $< 20 \times 10^9/l$ [14,16]. Gemäß Studienprotokoll war geplant, die Patientinnen und Patienten entsprechend dem Thrombozytenausgangswert etwa hälftig in die 2 Kohorten mit niedrigerem Ausgangswert ($< 40 \times 10^9/l$) bzw. höherem Ausgangswert (≥ 40 bis $< 50 \times 10^9/l$) einzuschließen. Das heißt, bei ca. der Hälfte der Patientinnen und Patienten lagen die Thrombozytenwerte bei Studieneinschluss in einem an den Schwellenwert für eine schwere Thrombozytopenie angrenzenden Bereich.

Allein aus den Patientencharakteristika (Thrombozytenzahl im Median ca. $38 \times 10^9/l$) und der Art der geplanten Eingriffe (ca. 50–60 % der Eingriffe mit einem niedrigen Blutungsrisiko) geht nicht hervor, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert war. Mittels der Angaben in Modul 4 ist abschätzbar, dass etwa 50 % der Patientinnen und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und 18 % der Patientinnen und Patienten mit Avatrombopag-Behandlung prophylaktische Thrombozytentransfusionen erhielten. Entgegen dem Hinweis des G-BA, macht der pU in Modul 4 keinerlei Angaben zu den Gründen für die Thrombozytentransfusionen. Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob insbesondere bei den Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko eine prophylaktische Thrombozytentransfusion erforderlich war. Dies wird bei der Interpretation des Endpunkts Patientinnen und Patienten ohne Transfusion adressiert (siehe Abschnitt 2.4.1).

Tabelle 9 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Avatrombopag	Placebo	Avatrombopag	Placebo
	N ^a = 149	N ^a = 82	N ^a = 128	N ^a = 76
Alter [Jahre], MW (SD)	56 (10)	56 (11)	58 (13)	58 (11)
Geschlecht [w / m], %	32 / 68	32 / 68	35 / 65	42 / 58
Region, n (%)				
Nordamerika	31 (21)	16 (20)	27 (21)	15 (20)
Europa	55 (37)	30 (37)	36 (28)	24 (32)
Ostasien	54 (36)	32 (39)	35 (27)	18 (24)
Rest der Welt	9 (6)	4 (5)	30 (23)	19 (25)
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/l$]				
MW (SD)	36,3 (8,8)	36,6 (9,1)	38,0 (7,4)	37,7 (7,8)
Median [Min; Max]	38,0 [10; 49,5]	37,5 [11,5; 50,5]	38,8 [18; 50]	39,0 [12; 49]
Thrombozytenausgangswert [$\times 10^9/l$], n (%)				
< 40	88 (59 ^b)	47 (57)	72 (56)	44 (58)
≥ 40 bis < 50	59 (40 ^b)	34 (41)	55 (43)	32 (42)
≥ 50	0 (0)	1 (1)	1 (1)	0 (0)
fehlende Werte	2 (1 ^b)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
MELD-Score				
< 10	50 (34 ^b)	34 (42)	50 (39 ^b)	28 (37)
≥ 10 bis ≤ 14	72 (48 ^b)	36 (44)	55 (43 ^b)	37 (49)
> 14	25 (17 ^b)	12 (15)	22 (17 ^b)	11 (14)
fehlende Werte	2 (1 ^b)	0 (0)	1 (1 ^b)	0 (0)
CTP-Stadium				
A	80 (54 ^b)	50 (61 ^b)	76 (59 ^b)	37 (49)
B	60 (40 ^b)	29 (35 ^b)	42 (33 ^b)	33 (43)
C	7 (5 ^b)	2 (2 ^b)	9 (7 ^b)	6 (8)
fehlende Werte	2 (1 ^b)	1 (1 ^b)	1 (1 ^b)	0 (0)
INR-Ausgangswert ^c , n (%)				
$\leq 1,6$	133 (89 ^b)	76 (93 ^b)	121 (95 ^b)	74 (97 ^b)
> 1,6	7 (5 ^b)	1 (1 ^b)	5 (4 ^b)	1 (1 ^b)
fehlende Werte	9 (6 ^b)	5 (6 ^b)	2 (2 ^b)	1 (1 ^b)
Krankheitsursache				
alkoholische Lebererkrankung	24 (16 ^b)	9 (11)	18 (14)	12 (16)
chronische Virushepatitis	86 (58 ^b)	57 (70)	63 (49)	44 (58)
chronische Hepatitis B	28 (19 ^b)	18 (22)	6 (5)	9 (12)
chronische Hepatitis C	57 (38 ^b)	39 (48)	55 (43)	34 (45)
chronische Hepatitis B und C	1 (1 ^b)	0 (0)	2 (2)	1 (1)

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT-1		ADAPT-2	
	Avatrombopag N ^a = 149	Placebo N ^a = 82	Avatrombopag N ^a = 128	Placebo N ^a = 76
NASH	10 (7 ^b)	4 (5)	16 (13)	10 (13)
andere Ursachen	26 (17 ^b)	12 (15)	31 (24)	10 (13)
fehlende Werte	3 (2 ^b)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
invasive Eingriffe nach Blutungsrisiko, n (%)				
niedrig	89 (60 ^b)	48 (59 ^b)	73 (57 ^b)	38 (50 ^b)
mittel	21 (14 ^b)	11 (13 ^b)	20 (16 ^b)	18 (24 ^b)
hoch	30 (20 ^b)	13 (16 ^b)	31 (24 ^b)	16 (21 ^b)
unbekannt	9 (6 ^b)	10 (12 ^b)	4 (3 ^b)	4 (5 ^b)
Therapieabbruch, n (%)	9 (6) ^d	4 (5) ^d	5 (4)	8 (11 ^b)
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Werte, die auf anderen Patientenzahlen basieren, werden in der entsprechenden Zeile gekennzeichnet, wenn Abweichung relevant.
b. Prozentwerte: eigene Berechnung, bezogen auf alle randomisierten Patientinnen und Patienten
c. INR für die Prothrombinzeit
d. 2 Patientinnen und Patienten haben keine Behandlung bekommen

CTP: Child-Turcotte-Pugh; INR: International Normalized Ratio; MELD: Model for End Stage Liver Disease; MW: Mittelwert; m: männlich; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; NASH: nicht alkoholische Steatohepatitis; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich

Die demografischen und klinischen Charakteristika sind zwischen den beiden Studien sowie zwischen den Studienarmen ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 56 bis 58 Jahre alt und zu etwa 1 Drittel weiblich. Etwa 1 Drittel der Patientinnen und Patienten kam aus Europa. Die chronische Lebererkrankung war vor allem auf eine chronische Virushepatitis zurückzuführen oder wurde durch eine alkoholische Lebererkrankung oder eine nicht alkoholische Steatohepatitis (NASH) verursacht. Die Schwere der Lebererkrankung entsprach einem eher weniger schweren Zustand charakterisiert durch ein Child-Turcotte-Pugh(CTP)-Stadium A bei gut der Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und einen MELD-Score ≤ 14 bei gut 80 % der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Die Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere Thrombozytopenie mit einer mittleren Thrombozytenzahl von etwa $37 \times 10^9/l$ (Median ca. $38 \times 10^9/l$) auf. Die geplanten invasiven Eingriffe hatten in beiden Studien zusammen bei insgesamt 248 (57 %) der Patienten ein niedriges, bei 70 Patienten (16 %) ein mittleres und bei 90 (21 %) der Patienten ein hohes Blutungsrisiko. Die Kohorte der Patientinnen und Patienten mit niedrigem Thrombozytenausgangswert umfasste ca. 58 % der beiden Studienpopulationen und die Kohorte mit hohem Thrombozytenausgangswert 42 %.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 10 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 10: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

Studie	Verblindung						Verzerrungspotenzial auf Studienebene
	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Patientinnen und Patienten	Behandelnde Personen	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Fehlen sonstiger Aspekte	
ADAPT-1	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig
ADAPT-2	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für beide Studien als niedrig eingestuft. Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 aus den nachfolgenden Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

Der Studienkomparator Placebo in Zusammenhang mit der Möglichkeit, in beiden Studienarmen im Bedarfsfall prophylaktische Thrombozytentransfusionen sowie Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen durchzuführen, entspreche nicht nur den internationalen, sondern auch den deutschen Leitlinien und der gängigen deutschen Praxis.

Darüber hinaus sei ungefähr die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten in Studienzentren in Europa und Nordamerika behandelt worden, die Mehrheit der Studienpopulation entfalle auf die Abstammung „weiß“. Des Weiteren seien mit den Grunderkrankungen alkoholische Lebererkrankung, chronische Virushepatitis sowie NASH die Hauptursachen einer CLD in Deutschland erfasst.

Daher ließen sich insgesamt weder aus dem Studiendesign noch aus den Patientencharakteristika Hinweise ableiten, dass die Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar seien.

Der pU legt keine weiteren Informationen zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext vor.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Patientinnen und Patienten ohne Transfusion
 - Blutungen WHO-Grad ≥ 2
- Nebenwirkungen
 - schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (SUEs)
 - Abbruch wegen UEs
 - thromboembolische Ereignisse (SMQ, UE)
 - gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen heranzieht.

Tabelle 11 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 11: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

Studie	Endpunkte							
	Gesamtmortalität	Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ^a	Blutungen WHO-Grad $\geq 2^{b,c}$	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^d	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse (SMQ ^e , UE)	Weitere spezifische UEs
ADAPT-1	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	nein ^g
ADAPT-2	ja	ja	ja	nein ^f	ja	ja	ja	nein ^g

a. Anteil der Studienteilnehmer, die keine Thrombozytentransfusionen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten

b. Blutungsereignisse wurden ab Randomisierung über den gesamten Studienzeitraum (35 Tage) erfasst.

c. Grad 2: milde Blutung (klinisch signifikant), Grad 3: große Blutung mit Transfusionsbedarf (schwer)

d. unter Ausschluss folgender blutungsspezifischen PTs: Analblutung, Blut im Urin nachweisbar, Bindehautblutung, Ekchymose, Epistaxis, Magenblutung, Gastrointestinalblutung, Zahnfleischbluten, Hämarthrose, Hämatemesis, Hämaturie, Hämorrhoidalblutung, Ösophagusblutung, Ösophagusvarizen mit Blutung, Petechien, Blutung nach einem Eingriff, eingriffsbedingte Hämorrhagie, Blutung an der Punktionsstelle, Purpura, Rektalblutung, Zahnhöhlenblutung, Blutung an der Gefäßpunktionsstelle und Thrombozytenzahl vermindert

e. SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“

f. Endpunkt nicht erhoben

g. Es wurden auf Basis der Angaben in Modul4 des Dossiers keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Vom pU vorgelegte Analysen

In Modul 4 legt der pU Ergebnisse der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 ausschließlich separat für die Kohorten mit niedrigem und hohem Thrombozytenausgangswert vor und fasst diese metaanalytisch zusammen.

Für die Dossierbewertung werden jeweils die Ergebnisse der gesamten Populationen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2, unabhängig von der Kohortenzuteilung, betrachtet. Die Studien werden, wenn möglich, metaanalytisch zusammengefasst.

Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Es ist unklar, ob bei den Patientinnen und Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko prophylaktische Thrombozytentransfusionen erforderlich waren (siehe Abschnitt 2.3.2) Entgegen dem Hinweis des G-BA, macht der pU in Modul 4 keinerlei Angaben zu den Gründen

für die Thrombozytentransfusionen. Für die Nutzenbewertung werden daher für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nur Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko betrachtet.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 12 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 12: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

Studie	Studienebene	Endpunkte							
		Gesamtmortalität	Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ^a	Blutungen WHO-Grad ≥ 2 ^b	Gesundheitsbezogene Lebensqualität	SUEs ^c	Abbruch wegen UEs	Thromboembolische Ereignisse (SMQ ^d , UE)	Weitere spezifische UEs
ADAPT-1	N	N	H ^e	H ^f	– ^g	N	N	N	–
ADAPT-2	N	N	H ^e	H ^f	– ^g	N	N	N	–

a. Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
b. Grad 2: mild Blutung (klinisch signifikant), Grad 3: große Blutung mit Transfusionsbedarf (schwer)
c. unter Ausschluss blutungsspezifischen PTs
d. SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“
e. Verteilung der fehlenden Werte auf die Subgruppen der invasiven Eingriffe mit unterschiedlichen Blutungsrisiken (niedrig, mittel, hoch) ist unklar
f. unklarer Anteil fehlender Werte
g. Endpunkt nicht erhoben

H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
N: niedrig; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der Kategorien Gesamtmortalität und zu allen Endpunkten der Kategorie Nebenwirkungen wird in Übereinstimmung mit dem pU als niedrig eingestuft.

Das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion wird in Abweichung vom pU mit hoch bewertet. Es fehlen Angaben dazu, wie sich fehlende Werte auf die Patientinnen und Patienten mit niedrigem, mittlerem oder hohem eingriffassoziiertem Blutungsrisiko verteilen. Daher ist der Anteil der fehlenden Werte in der interessierenden

Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit Eingriffen von mittlerem oder hohem Blutungsrisiko unklar. Unter der Annahme, dass alle fehlenden Werte dieser Teilpopulation zuzurechnen sind, ergibt sich für die Studie ADAPT-1 ein Unterschied von 13,5 Prozentpunkten im Anteil fehlender Werte zwischen dem Avatrombopag- (15,7 %) und dem Placeboarm (29,9 %). Zusätzlich liegt der Anteil fehlender Werte insgesamt bei 20 %. Für die Studie ADAPT-2 ergibt sich ein Unterschied von 5,9 Prozentpunkten im Anteil fehlender Werte zwischen dem Avatrombopag- (5,9 %) und dem Placeboarm (11,8 %). Die Ergebnissicherheit für diesen Endpunkt wird für die Studie ADAPT-2 allerdings nicht herabgestuft, weil der Einfluss der fehlenden Werte auf den großen beobachteten Effekt als gering eingeschätzt wird.

Für die Ergebnisse zum Morbiditätsendpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 wird das Verzerrungspotenzial abweichend von der Einschätzung des pU als hoch eingestuft. Grund dafür ist ein unklarer Anteil von Patientinnen und Patienten mit fehlenden Werten.

2.4.1 Ergebnisse

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Avatrombopag mit Placebo zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit chronischer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, zusammen. Die Forest Plots der selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang A.

Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang B. Die Darstellung erfolgt getrennt für die Patientinnen und Patienten mit niedrigem und hohem Thrombozytenausgangswert.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt.

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
Mortalität					
Gesamtmortalität					
ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31]; 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	1 (1,3)	0,20 [0,01; 4,86]; 0,235 ^b
Gesamt					0,85 [0,14; 5,18]; 0,861 ^c
Morbidität					
Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ^d					
invasive Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko					
ADAPT-1	89	79 (88,8)	48	17 (35,4)	– ^e
ADAPT-2	73	57 (78,1)	38	18 (47,4)	– ^e
invasive Eingriffe mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko					
ADAPT-1	51	32 (62,7)	24	7 (29,2)	2,15 [1,11; 4,16]; 0,007 ^b
ADAPT-2	51	42 (82,4)	34	8 (23,5)	3,50 [1,88; 6,50]; < 0,001 ^b
Gesamt					2,83 [1,81; 4,43]; < 0,001 ^c
Blutungen WHO Grad ≥ 2 ^f					
ADAPT-1	149	9 (6,0)	82	4 (4,9)	1,24 [0,39; 3,90]; 0,797 ^b
ADAPT-2	128	2 (1,6)	76	2 (2,6)	0,59 [0,09; 4,13]; 0,616 ^b
Gesamt					1,03 [0,39; 2,72]; 0,957 ^c
Nebenwirkungen					
UEs (ergänzend dargestellt) ^g					
ADAPT-1	147	81 (55,1)	80	47 (58,8)	–
ADAPT-2	127	59 (46,5)	76	34 (44,7)	–
SUEs ^g					
ADAPT-1	147	16 (10,9)	80	9 (11,3)	0,97 [0,45; 2,09]; 0,966 ^b
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24]; 0,421 ^b
Gesamt					0,85 [0,41; 1,75]; 0,657 ^c
Abbruch wegen UEs					
ADAPT-1	147	2 (1,4)	80	0 (0)	2,74 [0,13; 56,31]; 0,407 ^b
ADAPT-2	127	0 (0)	76	0 (0)	–
Gesamt					– ^h
thromboembolische Ereignisse (SMQ ⁱ , UEs)					
ADAPT-1	147	0 (0)	80	0 (0)	–
ADAPT-2	127	1 (0,8)	76	2 (2,6)	0,30 [0,03; 3,24]; 0,421 ^b
Gesamt					– ^h

Tabelle 13: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

Endpunktkategorie Endpunkt Studie	Avatrombopag		Placebo		Avatrombopag vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) ^a	
<p>a. eigene Berechnung aus separaten Angaben pro Kohorte mit niedrigerem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert</p> <p>b. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [21])</p> <p>c. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)</p> <p>d. Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten</p> <p>e. Für die Nutzenbewertung werden Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Ereignis mit niedrigem Blutungsrisiko nicht betrachtet, siehe Abschnitt 2.4.1.</p> <p>f. Grad 2: milde Blutung (klinisch signifikant), Grad 3: große Blutung mit Transfusionsbedarf (schwer). Es traten insgesamt nur 2 schwere Blutungsereignisse (Grad 3), jeweils im Avatrombopag-Arm der Studie AFDAPT-1, auf.</p> <p>g. unter Ausschluss von blutungsspezifischen PTs</p> <p>h. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, weil in 1 von 2 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>i. SMQ „Embolie- und Thromboseereignisse“</p> <p>KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>					

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für die Endpunkte Gesamtmortalität und Patientinnen und Patienten ohne Transfusion sowie für die Endpunkte der Kategorie Nebenwirkungen maximal Belege und für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 aufgrund des hohen Verzerrungspotenzials maximal ein Hinweis, beispielsweise auf einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies weicht vom Vorgehen des pU ab, der die Todesfälle zwar im Rahmen der Nebenwirkungen erfasst, aber diesen Endpunkt nicht zur Ableitung des Zusatznutzens heranzieht.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion.

Für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion zeigt sich bei Patientinnen und Patienten, bei denen ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant war, in der Metaanalyse der Studien ein statistisch signifikanter Unterschied zum Vorteil von Avatrombopag. Daraus ergibt sich ein Beleg für einen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten.

Dies weicht vom Vorgehen des pU dahin gehend ab, dass dieser für die Gesamtpopulation aller Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Blutungsrisiko des geplanten invasiven Eingriffs, einen Beleg für einen Zusatznutzen von Avatrombopag ableitet.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Der pU zieht den Endpunkt nicht heran.

Nebenwirkungen

SUEs, Abbruch wegen UEs

Für die Endpunkte SUEs und Abbruch wegen UEs zeigen sich in der Metaanalyse der Studien jeweils keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

Thromboembolische Ereignisse (SMQ, UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Avatrombopag im

Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Dies entspricht der Einschätzung des pU.

2.4.2 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)
- mit dem invasiven Eingriff verbundenes Blutungsrisiko (niedrig / mittel / hoch)

Diese Merkmale waren für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion vordefiniert.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in 1 Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten liegt eine relevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [22].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 14).

Bestimmung der Endpunktkategorie für die Endpunkte zur Symptomatik

Für den nachfolgenden Endpunkt geht aus dem Dossier nicht hervor, ob dieser schwerwiegend / schwer oder nicht schwerwiegend / nicht schwer ist. Für diesen Endpunkt wird die Einordnung begründet.

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Aus den Angaben in Modul 4 A geht nicht hervor, dass es sich bei der Vermeidung von Transfusionen um schwerwiegende / schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen handelt. Daher wird der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion der Kategorie nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome bzw. Folgekomplikationen zugeordnet.

Tabelle 14: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Avatrombopag vs. Placebo

Endpunktkategorie Endpunkt Effektmodifikator Subgruppe	Avatrombopag vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a	Ableitung des Ausmaßes ^b
Mortalität		
Gesamtmortalität	0–1,4 % vs. 0–1,3 % ^c RR: 0,85 [0,14; 5,18] p = 0,861	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Morbidität		
Patientinnen und Patienten ohne Transfusion invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko	62,7–82,4 % vs. 23,5–29,2 % ^c RR: 2,83 [1,81; 4,43] RR ^d : 0,35 [0,23; 0,55] p < 0,001 Wahrscheinlichkeit: Beleg	Endpunktkategorie: nicht schwerwiegende / nicht schwere Symptome / Folgekomplikationen KI _o < 0,80 Zusatznutzen, Ausmaß: beträchtlich
Blutungen WHO-Grad ≥ 2	1,6–6,0 % vs. 2,6–4,9 % ^c RR: 1,03 [0,39; 2,72] p = 0,957	geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
nicht erhoben		
Nebenwirkungen		
SUEs	0,8–10,9 % vs. 2,6–11,3 % ^c RR: 0,85 [0,41; 1,75] p = 0,657	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
Abbruch wegen UEs	0–1,4 % vs. 0 % ^c RR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
thromboembolische Ereignisse	0–0,8 % vs. 0–2,6 % ^c RR: n. b.	höherer / geringerer Schaden nicht belegt
<p>a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen</p> <p>b. Einschätzungen zur Effektgröße erfolgen je nach Endpunktkategorie mit unterschiedlichen Grenzen anhand der oberen Grenze des Konfidenzintervalls (KI_o)</p> <p>c. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien</p> <p>d. eigene Berechnung, umgedrehte Effektrichtung zur Anwendung der Grenzen bei der Ableitung des Ausmaßes des Zusatznutzens</p> <p>KI: Konfidenzintervall; KI_o: obere Grenze des Konfidenzintervalls; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p>		

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 15 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 15: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

Positive Effekte	Negative Effekte
Morbidität <ul style="list-style-type: none"> ▪ Patientinnen und Patienten ohne Transfusion <ul style="list-style-type: none"> ▫ invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko: Beleg für einen Zusatznutzen – Ausmaß: beträchtlich 	–

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant ist, ausschließlich ein positiver Effekt von Avatrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten. Diesem positiven Effekt stehen keine negativen Effekte gegenüber.

Zusammenfassend ergibt sich für die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko geplant ist, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten.

Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff mit geringem Blutungsrisiko geplant ist, gibt es keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 16 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 16: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c	beobachtendes Abwarten ^b	mittleres oder hohes Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		niedriges Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen.</p> <p>c. Für Patientinnen und Patienten mit einem MELD-Score > 24 liegen keine Daten vor.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Model for End Stage Liver Disease</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser leitet für alle Patientinnen und Patienten, unabhängig vom Blutungsrisiko des geplanten invasiven Eingriffs, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die schwere Thrombozytopenie stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [13]. Demnach wird Avatrombopag angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Vor dem Hintergrund des jetzigen Einsatzes von Thrombozytentransfusionen erläutert der pU den hohen medizinischen Bedarf für eine schnell verfügbare und gleichzeitig sichere Therapie einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, für die ein invasiver Eingriff geplant ist.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Der pU trifft die Annahme, dass die Zielpopulation vorwiegend Patientinnen und Patienten mit einer Leberzirrhose umfasst, da in früheren Stadien einer chronischen Lebererkrankung nur selten schwere Thrombozytopenien auftreten.

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in 2 Schritten her, die in Tabelle 17 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 17: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil [%]	Ergebnis (Patientenzahl)
1	Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV im Jahr 2021, davon		178 723
2	Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie	1 bis 13,5	1787 bis 24 128

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit einer Leberzirrhose in der GKV im Jahr 2021

Für die Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose stützt sich der pU auf Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden:

Der pU zieht zunächst die Jahresausgleichbescheide zu den Risikogruppenanteilen der Jahre 2010 bis 2018 heran [23-31]. Die hierarchisierte Morbiditätsgruppe (HMG) 026 beinhaltet für diese Jahre ausschließlich die Diagnosegruppe DxG145 „Leberzirrhose“ mit folgenden Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) [32]:

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

Der pU entnimmt die jeweilige Anzahl der Versichertentage der HMG 026 und trifft die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Jahren durchgängig 365 Tage versichert waren. Somit berechnet er die jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten der HMG 026 für die Jahre 2010 bis 2018 und setzt diese mit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV gleich.

Anschließend extrapoliert der pU mittels linearer Regression eine geschätzte Anzahl in Höhe von 178 723 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV für das Jahr 2021.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie zu ermitteln, zieht der pU 6 internationale Studien [33-38] mit Untersuchungen zu Patientinnen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen, vornehmlich Leberzirrhose, heran. Die Mehrheit dieser Studien geht bei einem Thrombozytenwert von $< 50\,000/\mu\text{l}$ von einem schweren Krankheitsgrad der Thrombozytopenie aus. Der pU weist auf Basis dieser Studien eine Spanne von 1 % bis 13,5 % einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose aus.

Durch Übertragung dieser Anteilswerte auf die Personenanzahl aus Schritt 1 resultieren 1787 bis 24 128 Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und Leberzirrhose.

Der pU trifft weiterhin die Annahme, dass sich jede Patientin oder jeder Patient der durch Schritt 2 ermittelten Zielpopulation durchschnittlich 1 geplanten invasiven Eingriff pro Jahr unterzieht. Bei dieser Annahme stützt sich der pU auf Daten einer Expertenbefragung in Spanien [39] (1 invasiver Eingriff pro Patientin oder Patient und Jahr als Median und mit einer Spannweite von 0 bis 3) und 2 Studien aus Italien [38,40] (laut pU 0,74 und 1,23 Eingriffe pro Patientin oder Patient und Jahr).

Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Schritt 1) Es besteht Unsicherheit, ob mit der herangezogenen Diagnosegruppe DxG145 „Leberzirrhose“ und den entsprechenden ICD-Codes eine hinreichende Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung erfolgen kann.

Des Weiteren ist auf die Unsicherheit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose im Jahr 2021 hinzuweisen, die durch die Extrapolation mithilfe einer linearen Regression mit einem geringen Wert zum Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,4864$) gewonnen wird.

Zu Schritt 2) Die jeweiligen Anteilswerte der herangezogenen Studien für eine schwere Thrombozytopenie sind größtenteils mit Unsicherheit versehen. So ist z. B. der höchste Anteilswert der Spanne in Höhe von 13,5 % auf Basis von Daten nur 1 Krankenhauses in Italien erhoben [38]. Die weiteren Anteilswerte, die im oberen Bereich der Spanne liegen, basieren zudem auf selektierten Populationen. So werden Anteilswerte in Höhe von 9,7 % und 10,7 % aus Patientengruppen ermittelt, die einen hohen Krankheitsgrad der Leberzirrhose und damit gleichzeitig ein höheres Risiko für eine schwere Thrombozytopenie aufweisen (Patientinnen und Patienten vor einer Lebertransplantation [36] und Patientinnen und Patienten mit Aszites [37]). Daraus lässt sich eine tendenzielle Überschätzung der oberen Spanne ableiten.

Gesamtbewertung

Die breite Spanne der Zielpopulation beruht ausschließlich auf einer ausgewiesenen Spanne zu den Anteilswerten einer schweren Thrombozytopenie (Schritt 2), deren oberer Bereich tendenziell als Überschätzung eingestuft wird. Sowohl die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose (Schritt 1) als auch die beschriebene Annahme zur Anzahl der invasiven Eingriffe pro Patientin oder pro Patient und Jahr bergen Unsicherheit.

Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eher im unteren Bereich in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Falls sich ein Großteil der Patientinnen und Patienten mehr als 1 invasiven Eingriff pro Jahr unterzieht, läge die Anzahl der Fälle pro Jahr voraussichtlich ebenfalls in der ausgewiesenen breiten Spanne.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass sich ein Anstieg der Prävalenz der Leberzirrhose in den nächsten Jahren fortsetzen wird. Auf Basis der linearen Regression aus Schritt 1 schätzt er bis zum Jahr 2026 eine Anzahl von 199 274 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

In der Nutzenbewertung wurden Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert (siehe Abschnitt 2.5.2). Dadurch werden die Patientinnen und Patienten der Zielpopulation in die Teilpopulationen „Patientinnen und Patienten mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs“ sowie „Patientinnen und Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs“ unterteilt. Zu Anteilen dieser Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die zugrunde gelegte Behandlungsdauer von Avatrombopag des pU von 5 Tagen ist nachvollziehbar und entspricht der Fachinformation [13].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch entsprechen der Fachinformation [13]. In Abhängigkeit des Thrombozytenwerts ist die empfohlene Tagesdosis 40 mg oder 60 mg Avatrombopag.

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Avatrombopag geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.04.2021, der erstmaligen Listung, wieder.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU erläutert, dass der Fachinformation [13] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind, die zu unterschiedlichen Kosten bei Avatrombopag und der zweckmäßigen Vergleichstherapie führen. Dies ist nachvollziehbar.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Avatrombopag Jahrestherapiekosten pro Patientin beziehungsweise Patient für die unterschiedlichen Dosierungen in Höhe von 1189,38 € und 1768,53 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten und sind plausibel.

Die Kosten des beobachtenden Abwartens beschreibt der pU als patientenindividuell unterschiedlich. Sie sind nicht bezifferbar.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU geht davon aus, dass Avatrombopag im Versorgungsalltag eine relevante Therapieoption darstellt. In diesem Zusammenhang diskutiert er die begrenzten Therapieoptionen in der Indikation und eine voraussichtliche Patientenpräferenz für Avatrombopag gegenüber einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

Avatrombopag ist für mehrere Anwendungsgebiete zugelassen. Die vorliegende Nutzenbewertung bezieht sich ausschließlich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Avatrombopag ist angezeigt zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 18 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 18: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c	beobachtendes Abwarten ^b	mittleres oder hohes Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen
		niedriges Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. Weiterhin wird davon ausgegangen, dass sich die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet einer invasiven medizinischen Prozedur unterziehen. c. Für Patientinnen und Patienten mit einem MELD-Score > 24 liegen keine Daten vor. CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; Model for End Stage Liver Disease</p>		

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 19: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Avatrombopag	erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, davon	1787 bis 24 128	Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eher im unteren Bereich in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Falls sich ein Großteil der Patientinnen und Patienten mehr als 1 invasiven Eingriff pro Jahr unterzieht, läge die Anzahl der Fälle pro Jahr voraussichtlich ebenfalls in der ausgewiesenen breiten Spanne. Zu Anteilen der Teilpopulationen an der Zielpopulation liegen im Dossier keine Angaben vor.
	mit mittlerem oder hohem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs	keine Angabe	
	mit niedrigem Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs		
<p>a. Angabe des pU. Der pU trifft die Annahme, dass sich jede Patientin oder jeder Patient durchschnittlich 1 geplanten invasiven Eingriff pro Jahr unterzieht.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>			

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 20: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^b	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b	Jahrestherapiekosten in € ^b	Kommentar
Avatrombopag	erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	1189,38 € oder 1768,53 € ^c	0	0	1189,38 € oder 1768,53 €	Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.
beobachtendes Abwarten	Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	patientenindividuell unterschiedlich				nicht bezifferbar
<p>a. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.</p> <p>b. Angaben des pU. Dargestellt sind die Kosten pro Patientin oder Patient mit 1 geplanten invasiven Eingriff pro Jahr.</p> <p>c. Die unterschiedlichen Angaben zu den Kosten resultieren aus unterschiedlichen Dosierungen.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p>						

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

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

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

Dosierung

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

Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung

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

Risiko thromboembolische Ereignisse

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

Cytochrom P450

Die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken dualen Hemmern bzw. Induktoren von CYP3A4/5 und CYP2C9 verändert die Exposition gegenüber Doptelet®. Durch die gleichzeitige Anwendung mit moderaten oder starken CYP2C9-Hemmern bzw. CYP2C9-Induktoren verändert sich voraussichtlich die Exposition gegenüber Doptelet®. Bei Funktions-verlustvarianten von CYP2C9 ist Vorsicht geboten. Aufgrund der

Behandlungsdauer ist nicht zu erwarten, dass eine veränderte Exposition eine klinisch bedeutsame Auswirkung auf die Thrombozytenwerte hat; es wird keine Dosisanpassung empfohlen. Patienten, die CYP3A4/5- und/oder CYP2C9-Hemmer erhalten, sollten am Tag des Eingriffs auf einen unerwartet hohen Anstieg der Thrombozytenwerte untersucht werden.

Weitere Informationen

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

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

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

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

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Eisai. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure; study E5501-G000-310; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.
4. Eisai. A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure [online]. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000965-34.
5. Eisai. Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01972529>.
6. Poordad F, Terrault NA, Alkhoury N et al. Avatrombopag, an Alternate Treatment Option to Reduce Platelet Transfusions in Patients with Thrombocytopenia and Chronic Liver Disease-Integrated Analyses of 2 Phase 3 Studies. *Int J Hepatol* 2020; 2020: 5421632. <https://dx.doi.org/10.1155/2020/5421632>.
7. Terrault N, Chen Y-C, Izumi N et al. Avatrombopag Before Procedures Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Chronic Liver Disease and Thrombocytopenia. *Gastroenterology* 2018; 155(3): 705-718. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2018.05.025>
8. Xu H, Cai R. Avatrombopag for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease. *Expert Rev Clin Pharmacol* 2019; 12(9): 859-865. <https://dx.doi.org/10.1080/17512433.2019.1649137>
9. Eisai. A Randomized, Global, Double-Blind, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-Daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure; study E5501-G000-311; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2017.

10. Eisai. A Randomized, Global, Double-blind, Placebo-controlled, Parallel-group Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Once-daily Oral Avatrombopag for the Treatment of Adults with Thrombocytopenia Associated with Liver Disease Prior to an Elective Procedure [online]. [Zugriff: 01.06.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-000934-36.
11. Eisai. Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-142746>.
12. Eisai. Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing an Elective Procedure [online]. 2018 [Zugriff: 01.06.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT01976104>.
13. sobi. Doptelet 20 mg Filmtabletten [online]. 2021 [Zugriff: 29.03.2021]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
14. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
15. Northup PG, Garcia-Pagan JC, Garcia-Tsao G et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1): 366-413. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.31646>.
16. Kreuzer K-A, Gattermann N, Gebhart J et al. Onkopedia-Leitlinien: Thrombozytopenien [online]. 2019 [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/thrombozytopenien/@@pdf-latest?filename=thrombozytopenien.pdf>.
17. National Institute for Health Care Excellence. Blood transfusion [online]. 2015 [Zugriff: 20.01.2020]. URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/resources/blood-transfusion-pdf-1837331897029>.
18. O’Leary JG, Greenberg CS, Patton HM et al. AGA Clinical Practice Update: Coagulation in Cirrhosis. *Gastroenterology* 2019; 157(1): 34-43. <https://dx.doi.org/10.1053/j.gastro.2019.03.070>.
19. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; 37(6): 778–793. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13317>

20. Malloy PC, Grassi CJ, Kundu S et al. Consensus guidelines for periprocedural management of coagulation status and hemostasis risk in percutaneous image-guided interventions. *J Vasc Interv Radiol* 2009; 20(7 Suppl): S240-249. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jvir.2008.11.027>.
21. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
23. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2010. 2011.
24. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2011. 2012.
25. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2012. 2013.
26. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2013. 2014.
27. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2014. 2015.
28. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2015. 2016.
29. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2016. 2017.
30. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2017. 2018.
31. Bundesversicherungsamt. Risikogruppenanteile Jahresausgleich 2018. 2019.
32. Bundesversicherungsamt. Anlage 1a zu den Festlegungen nach § 31 Abs. 4 RSAV vom 29.09.2017, ICD-spezifische Gültigkeitskriterien zur Gruppierung von ICD-Kodes in Dx- (DXG) und (hierarchisierte) Morbiditätsgruppen ((H)MG) im Berichtsjahr 2017 für das Ausgleichsjahr 2018 [online]. 2017 [Zugriff: 06.11.2020]. URL: https://www.bundesamtsozialesicherung.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Festlegungen/2018/03_Klassifikation_AJ2018_Festlegung.zip.
33. Bashour FN, Teran JC, Mullen KD. Prevalence of peripheral blood cytopenias (hypersplenism) in patients with nonalcoholic chronic liver disease. *Am J Gastroenterol* 2000; 95(10): 2936-2939. <https://dx.doi.org/10.1111/j.1572-0241.2000.02325.x>.
34. Hermos JA, Altincatal A, Weber HC et al. Thrombocytopenia and bleeding in veterans with non-hepatitis C-related chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58(2): 562-573. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2404-0>.
35. Basili S, Raparelli V, Napoleone L et al. Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(3): 368-375. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.457>.

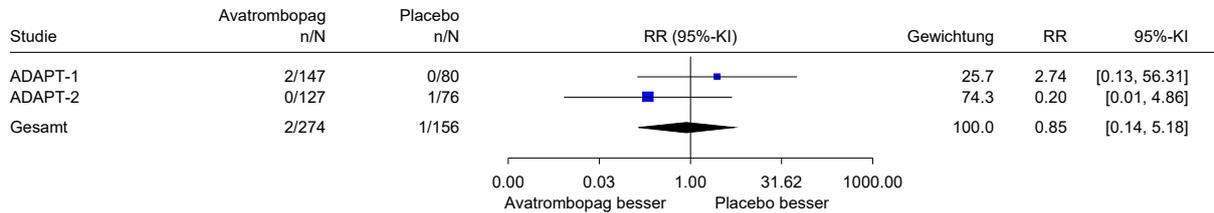
36. Helenius-Hietala J, Aberg F, Meurman JH et al. Oral surgery in liver transplant candidates: a retrospective study on delayed bleeding and other complications. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol* 2016; 121(5): 490-495. <https://dx.doi.org/10.1016/j.oooo.2016.01.025>.
37. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 906-909. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.004>.
38. Napolitano G, Iacobellis A, Merla A et al. Bleeding after invasive procedures is rare and unpredicted by platelet counts in cirrhotic patients with thrombocytopenia. *Eur J Intern Med* 2017; 38: 79-82. <https://dx.doi.org/10.1016/j.ejim.2016.11.007>.
39. Calleja-Panero JL, Andrade RJ, Banares R et al. Management of chronic liver disease-associated severe thrombocytopenia in Spain: a view from the experts. *Rev Esp Enferm Dig* 2020; 112(10): 778-783. <https://dx.doi.org/10.17235/reed.2020.6895/2020>.
40. Giannini EG, Greco A, Marengo S et al. Incidence of Bleeding Following Invasive Procedures in Patients With Thrombocytopenia and Advanced Liver Disease. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010; 8(10): 899-902. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2010.06.018>.

Anhang A Metaanalysen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Avatrombopag vs. Placebo

Gesamtmortalität

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.36$, $df=1$, $p=0.243$, $I^2=26.6\%$

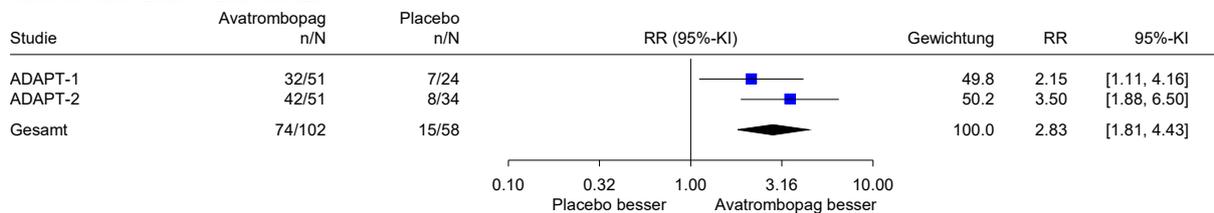
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=-0.18$, $p=0.861$

Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Gesamtmortalität

Avatrombopag vs. Placebo - Blutungsrisiko mittel+hoch

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=1.12$, $df=1$, $p=0.290$, $I^2=10.6\%$

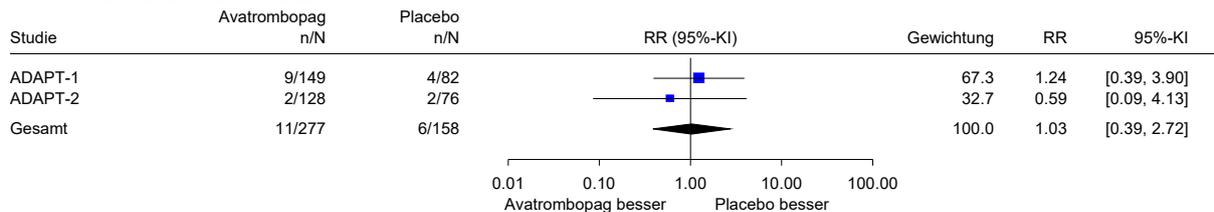
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=4.54$, $p<0.001$

Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für invasive Eingriffe mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko

Avatrombopag vs. Placebo

Blutungen, WHO-Grad 2+3

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.41$, $df=1$, $p=0.523$, $I^2=0\%$

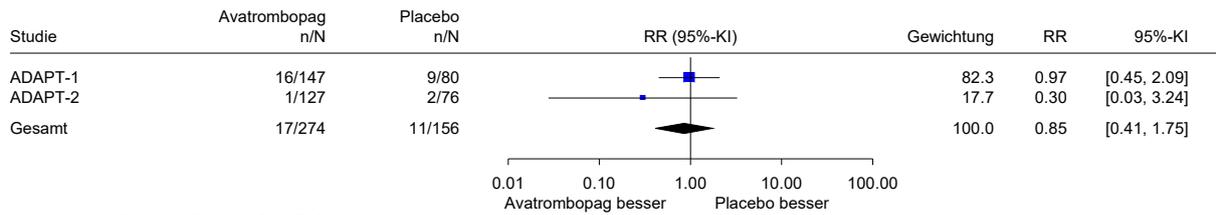
Gesamteffekt: $Z\text{-Score}=0.05$, $p=0.957$

Abbildung 3: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Avatrombopag vs. Placebo

SUEs

Modell mit festem Effekt - Mantel-Haenszel



Heterogenität: $Q=0.85$, $df=1$, $p=0.358$, $I^2=0\%$
 Gesamteffekt: Z-Score=-0.44, $p=0.657$

Abbildung 4: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt SUE

Anhang B Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

ADAPT-1

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 89	Placebo N = 48
SOC^b		
PT^b		
ADAPT-1		
Gesamtrate UEs^c	53 (59,6)	31 (64,6)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	28 (31,5)	11 (22,9)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	22 (24,7)	14 (29,2)
Fieber	7 (7,9)	6 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	2 (2,2)	5 (10,4)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	15 (16,9)	7 (14,6)
Untersuchungen	7 (7,9)	5 (10,4)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (7,9)	5 (10,4)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Blutungsereignisse MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 22: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 58	Placebo N = 32
ADAPT-1		
Gesamtrate UEs^c	31 (53,4)	18 (56,3)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	18 (31,0)	9 (28,1)
Abdominalschmerz	6 (10,3)	3 (9,4)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	9 (15,5)	4 (12,5)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	6 (10,3)	3 (9,4)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (12,1)	3 (9,4)
Kopfschmerz	6 (10,3)	2 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Blutungsereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 23: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Studie SOC ^b PT ^b	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 89	Placebo N = 48
ADAPT-1		
Gesamtrate SUEs^c	10 (11,2)	11 (22,9)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	2 (2,2)	6 (12,5)
Transfusionsreaktion	0 (0)	3 (6,3)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen c. einschließlich Blutungsereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 24: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-1, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 58	Placebo N = 32
SOC^b		
PT^b		
ADAPT-1		
Gesamtrate SUEs^c	8 (13,8)	1 (3,1)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	3 (5,2)	1 (3,1)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	4 (6,9)	0 (0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. einschließlich Blutungsereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

ADAPT-2Tabelle 25: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 70	Placebo N = 43
SOC^b		
PT^b		
ADAPT-2		
Gesamtrate UEs^c	36 (51,4)	22 (51,2)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	19 (27,1)	15 (34,9)
Schmerzen Oberbauch	2 (2,9)	5 (11,6)
Übelkeit	6 (8,6)	5 (11,6)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	16 (22,9)	6 (14,0)
Fieber	11 (15,7)	2 (4,7)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,4)	6 (14,0)
Erkrankungen des Nervensystems	7 (10,0)	8 (18,6)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	2 (2,9)	5 (11,6)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen</p> <p>c. einschließlich Blutungsereignisse</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis</p>		

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 57	Placebo N = 33
SOC ^b PT ^b		
ADAPT-2		
Gesamtrate UEs^c	28 (49,1)	15 (45,5)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	11 (19,3)	7 (21,2)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	8 (14,0)	7 (21,2)
Fieber	4 (7,0)	4 (12,1)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	1 (1,8)	4 (12,1)
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	7 (12,3)	1 (3,0)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. MedDRA-Version 19.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen		
c. einschließlich Blutungsereignisse		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit niedrigerem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 70	Placebo N = 43
SOC PT		
ADAPT-2		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	1 (1,4)	1 (2,3)
a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind		
b. einschließlich Blutungsereignisse.		
c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.		
MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis		

Tabelle 28: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo, Studie ADAPT-2, Kohorte mit höherem Thrombozytenausgangswert

Studie	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	
	Avatrombopag N = 57	Placebo N = 33
SOC		
PT		
ADAPT-2		
Gesamtrate SUEs^{b, c}	0 (0)	1 (3,0)
<p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind</p> <p>b. einschließlich Blutungsereignisse</p> <p>c. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p>		

Anhang C Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

Suchstrategie
Avatrombopag OR E-5501 OR E5501 OR AKR-501 OR AKR501 OR YM-477 OR YM477

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
Avatrombopag* OR E-5501 OR E5501 OR (E 5501) OR AKR-501 OR AKR501 OR (AKR 501) OR YM-477 OR YM477 OR (YM 477)

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <http://apps.who.int/trialsearch>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

Suchstrategie
Avatrombopag OR E-5501 OR E5501 OR E 5501 OR AKR-501 OR AKR501 OR AKR 501 OR YM-477 OR YM477 OR YM 477

Anhang D Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige sowie Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen)

Externe Sachverständige

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Pöttsch, Bernd	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein

Eingebundene Betroffene beziehungsweise Patientenorganisationen

Für die Bewertung war die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?