



IQWiG-Berichte – Nr. 1184

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

Addendum zum Auftrag A21-31

Addendum

Auftrag: A21-103
Version: 1.0
Stand: 27.08.2021

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Addendum zum Auftrag A21-31

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

10.08.2021

Interne Auftragsnummer

A21-103

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Moritz Felsch
- 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	iv
Abbildungsverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Auswertung der Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für die Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2	2
2.2 Zusammenfassung.....	2
3 Literatur	4
Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion	6

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Avatrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	3
Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidität) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo	6

Abbildungsverzeichnis**Seite**

Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für invasiven Eingriffe unabhängig vom Blutungsrisiko	6
---	---

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CLD	chronische Lebererkrankung
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 10.08.2021 mit ergänzenden Bewertungen zum Auftrag A21-31 (Avatrombopag – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

Für die Nutzenbewertung von Avatrombopag zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) in seinem Dossier [2] einen direkten Vergleich von Avatrombopag mit Placebo auf Basis von 2 identischen randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) ADAPT-1 und ADAPT-2 vorgelegt. In der Nutzenbewertung wurde der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für Patienten mit invasiven Eingriffen mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko herangezogen.

Um über den Zusatznutzen beschließen zu können, benötigt der G-BA weitere Auswertungen. Der G-BA hat daher das IQWiG mit der Auswertung der Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für die Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 (inklusive einer Einschätzung zur Patientenrelevanz des Endpunkts) unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

2.1 Auswertung der Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für die Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2

Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind aufgrund der CLD häufig invasive Eingriffe erforderlich, die bei gleichzeitig vorliegender schwerer Thrombozytopenie mit einem erhöhten Blutungsrisiko einhergehen [3-5]. Um Blutungen vorzubeugen, kommt bei diesen Patientinnen und Patienten in Abhängigkeit vom Blutungsrisiko des invasiven Eingriffs sowie weiteren Faktoren die prophylaktische Transfusion von Thrombozyten zum Einsatz [6-8]. Die Gabe von Thrombozyten ist jedoch mit dem Risiko von Folgekomplikationen verbunden. So entwickeln bis zu 50 % der Patientinnen und Patienten mit wiederholten Thrombozytentransfusionen eine Refraktärität u. a. aufgrund von Antikörperbildung [6,8,9]. Zudem besteht das Risiko für akute transfusionsbedingte Ereignisse wie das Auftreten fiebriger und allergischer Reaktionen, aber auch seltenere lebensbedrohliche Komplikationen wie Anaphylaxie, transfusionsbedingte bakterielle oder virale Infektionen und Transfusions-assoziierte akute Lungeninsuffizienzen [7,9-11]. Die Vermeidung von Transfusionen bedeutet daher eine Vermeidung der genannten Folgekomplikationen. Der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion wird daher als patientenrelevant eingeschätzt und für die Nutzenbewertung herangezogen.

Bei den in die Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten mit CLD und schwerer Thrombozytopenie waren invasive Eingriffe mit niedrigem, mittlerem oder hohem Blutungsrisiko vorgesehen. In der Nutzenbewertung von Avatrombopag wurden für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nur die Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko herangezogen. Diese Eingrenzung der Patientenpopulation wurde vorgenommen, da nicht eingeschätzt werden konnte, ob bei den Patientinnen und Patienten mit einem invasiven Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko eine prophylaktische Thrombozytentransfusion erforderlich war. Dies ist in der Dossierbewertung A21-31 ausführlich erläutert [1]. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens hat der pU keine weiteren Informationen zu den Gründen für die Thrombozytentransfusionen vorgelegt [12], daher ändert sich für Patientinnen und Patienten bei denen ein invasiver Eingriff mit niedrigem Blutungsrisiko durchgeführt wurde, die Einschätzung aus der Dossierbewertung A21-31 zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nicht.

Die Ergebnisse der Gesamtpopulation der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion sind in Anhang A dargestellt.

2.2 Zusammenfassung

Die Aussage zum Zusatznutzen von Avatrombopag aus der Dossierbewertung A21-31 ändert sich durch das vorliegende Addendum nicht.

Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Avatrombopag unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A21-31 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 1: 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.</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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Literatur

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

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2021 [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.iqwig.de/download/a21-31_avatrombopag_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-0.pdf.
2. Swedish Orphan Biovitrum. Avatrombopag (Doptelet); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2021 [Zugriff: 13.08.2021]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/668/#dossier>.
3. Afdhal N, McHutchison J, Brown R et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48(6): 1000-1007.
4. Giannini EG, Greco A, Marenco 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>.
5. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017; 37(6): 778–793. <https://dx.doi.org/10.1111/liv.13317>
6. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med* 2021; 10(7). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10071530>.
7. Estcourt LJ, Malouf R, Doree C et al. Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. *Cochrane Database Syst Rev* 2018; 9: CD012779. <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012779.pub2>.
8. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten: Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 23.02.2021]. URL: https://www.bundesaeztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten_-_Gesamtnovelle_2020.pdf.
9. Estcourt LJ, Birchall J, Allard S et al. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2017; 176(3): 365-394. <https://dx.doi.org/10.1111/bjh.14423>.
10. Funk MB, Heiden M, Müller S. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2018: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG [online]. 2020 [Zugriff: 24.02.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzbericht/haemovigilanz-bericht-2018.pdf?__blob=publicationFile&v=2.

11. Nagrebetsky A, Al-Samkari H, Davis NM et al. Perioperative thrombocytopenia: evidence, evaluation, and emerging therapies. *Br J Anaesth* 2019; 122(1): 19-31.
<https://dx.doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.010>.
12. Swedish Orphan Biovitrum. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr.1150: Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung); Nutzenbewertungen gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung; Auftrag A21-31. 2021: [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/668/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
13. 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).

Anhang A Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Tabelle 2: Ergebnisse (Morbidity) – RCT, direkter Vergleich: Avatrombopag vs. Placebo

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	
Morbidity					
Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ^b					
ADAPT-1	149	111 (74,5)	82	24 (29,3)	2,55 [1,79; 3,61]; < 0,001 ^c
ADAPT-2	128	101 (78,9)	76	26 (34,2)	2,31 [1,67; 3,19]; < 0,001 ^c
Gesamt					2,42 [1,91; 3,07]; < 0,001 ^d

a. eigene Berechnung aus separaten Angaben pro Kohorte mit niedrigerem bzw. höherem Thrombozytenausgangswert
 b. Anteil der Studienteilnehmer, die weder Thrombozytentransfusionen noch Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten
 c. eigene Berechnung von RR, 95 %-KI (asymptotisch) und p-Wert (unbedingter exakter Test, CSZ-Methode nach [13])
 d. eigene Berechnung aus Metaanalyse mit festem Effekt (Mantel-Haenszel)
 KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko;

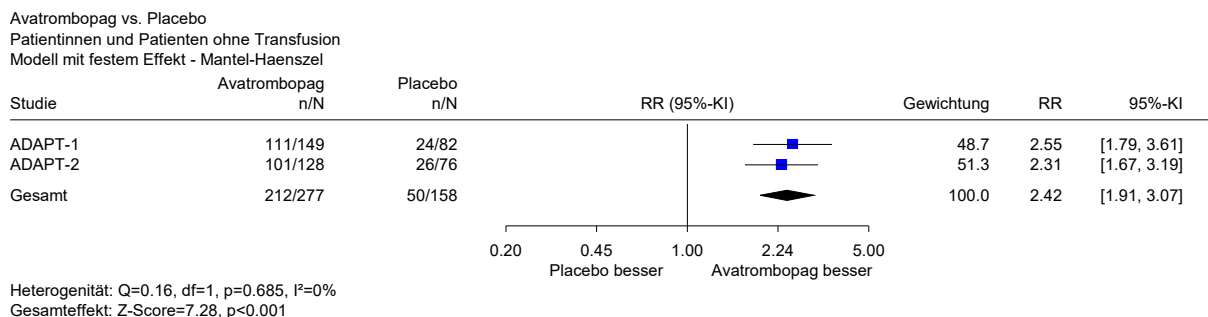


Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit festem Effekt; Mantel-Haenszel-Methode) der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion für invasiven Eingriffe unabhängig vom Blutungsrisiko