

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.