

Tragende Gründe

zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über
eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Avatrombopag (Immunthrombozytopenie)

Vom 16. September 2021

Inhalt

1.	Rechtsgrundlage	2
2.	Eckpunkte der Entscheidung	2
2.1	Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	3
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	4
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	7
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	8
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	9
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	10
2.4	Therapiekosten	10
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	14

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patientinnen/Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Maßgeblicher Zeitpunkt gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) für das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Avatrombopag ist der 1. April 2021. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 22. März 2021 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und

damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Avatrombopag nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Avatrombopag (Doptelet®) gemäß Fachinformation

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

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16.09.2021):

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

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.0 vom 05.11.2020. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen

- Eltrombopag oder Romiplostim

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerFO:

- zu 1. Im vorliegenden Anwendungsgebiet sind neben Avatrombopag folgende Arzneimittel zugelassen: Dexamethason, Prednisolon, Methylprednisolon, Prednison, Immunglobuline, humanes Thrombozytenkonzentrat, Eltrombopag, Romiplostim, Azathioprin und Fostamatinib.
- zu 2. Zur Behandlung einer primären Immunthrombozytopenie kommt gegebenenfalls als nicht-medikamentöse Therapie eine Splenektomie in Betracht.
- zu 3. Für das vorliegende Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse oder Richtlinien des G-BA vor:
 - Fostamatinib – Beschluss vom 17. Dezember 2020
- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der

Indikation primäre Immunthrombozytopenie abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt.

In der klinischen Praxis orientiert sich die Behandlung der Immunthrombozytopenie (ITP) im Wesentlichen an der klinischen Blutungsneigung und der Thrombozytenzahl. Zudem spielen weitere individuelle Faktoren (z.B. Krankheitsstadium, bisheriger Krankheitsverlauf, Komorbiditäten, Begleitmedikation) eine Rolle, die bei der Therapieentscheidung zu berücksichtigen sind. Auch wenn einige Patienten und Patientinnen mit einer ITP ohne eine dauerhafte Therapie auskommen, wird davon ausgegangen, dass bei den Patienten und Patientinnen im vorliegenden Anwendungsgebiet die Notwendigkeit einer medizinischen Behandlung besteht.

Gemäß Fachinformation ist die Therapie mit Immunglobulin (IVIg) bzw. Thrombozytenkonzentrat hauptsächlich bei Patientinnen und Patienten mit einem hohen Blutungsrisiko oder vor Operationen bzw. im Notfall bei Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie indiziert, so dass davon ausgegangen wird, dass solch eine Therapie mit IVIg bzw. Thrombozytenkonzentrat nicht regelhaft für eine kontinuierliche Behandlung der chronischen ITP angezeigt ist.

Insgesamt ist die belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet limitiert. Es liegen fünf systematische Reviews und zwei Leitlinien vor.

Für die Wirksamkeit und Sicherheit einer Splenektomie liegt keine höherwertige Evidenz vor. Nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse ist diese Therapieform nicht von der zweckmäßigen Vergleichstherapie umfasst.

Ein Review untersucht die Wirksamkeit von Dexamethason vs. Prednisolon, ein weiterer Review untersucht die Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung von Rituximab und Dexamethason im Vergleich zur Monotherapie mit Dexamethason. Rituximab ist für die Behandlung der ITP nicht zugelassen (Off-Label-Use).

Drei Reviews bewerten die Wirksamkeit und das Sicherheitsprofil von Eltrombopag und Romiplostim bei der Behandlung der chronischen ITP. Eltrombopag und Romiplostim zeigen vergleichbare Wirksamkeits- und Sicherheitsprofile. In den Leitlinien Neunert et al, 2019² und Provan et al, 2019³ werden Eltrombopag und Romiplostim zur Behandlung einer chronischen ITP bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Therapien refraktär sind, empfohlen.

² Neunert C, Terrell DR, Arnold DM, Buchanan G, Cines DB, Cooper N, et al. American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(23):3829-3866.

³ Provan D, Arnold DM, Bussel JB, Chong BH, Cooper N, Gernsheimer T, et al. Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. Blood Adv 2019;3(22):3780-3817.

Im Januar 2020 wurde der Wirkstoff Fostamatinib für die Behandlung der chronischen Immunthrombozytopenie (ITP) bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, zugelassen. Mit Beschluss des G-BA vom 17. Dezember 2020 wurde festgestellt, dass ein Zusatznutzen von Fostamatinib gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht belegt ist, da in den vorgelegten Placebo-kontrollierten Studien kein Vergleich von Fostamatinib gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie (Eltrombopag oder Romiplostim) durchgeführt wurde. Fostamatinib stellt daher keine zweckmäßige Vergleichstherapie dar.

Auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Empfehlungen aus der klinischen Praxis, geht der G-BA davon aus, dass im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Behandlung der chronischen ITP bei Erwachsenen, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, die überwiegende Mehrheit der zu behandelnden Patienten und Patientinnen hauptsächlich gegenüber Kortikosteroiden refraktär sind. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei bestimmten Personen im vorliegenden Anwendungsgebiet, unter Berücksichtigung der Blutungsneigung, Blutungssymptomatik, Komorbiditäten und insbesondere einer möglichen Vortherapie mit Eltrombopag und Romiplostim, eine umfassende Therapie durch die (Weiter-)Gabe von Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA) nicht mehr regelhaft infrage kommt. In der klinischen Praxis werden zur Behandlung dieser Patientinnen und Patienten die Wirkstoffe Rituximab, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Mycophenolat mofetil als mögliche Therapieoptionen eingesetzt. Bis auf Azathioprin sind jedoch die oben genannten Wirkstoffe nicht zugelassen (Off-Label-Use). Es besteht somit eine Diskrepanz zwischen in der Indikation zugelassenen und in der Versorgung verwendeten Arzneimitteln. Auch nach Überprüfung der vorliegenden Evidenz nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse lassen sich keine Nachweise für einen Vorteil bei der Behandlung der chronischen ITP durch die oben genannten Wirkstoffe, einschließlich Azathioprin, feststellen. Insgesamt hält der G-BA es für sachgerecht, von einer gesonderten Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für diejenigen Patientinnen und Patienten, die gegenüber TRA therapieresistent sind, abzusehen.

Zusammenfassend werden auf Basis der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der obigen Ausführungen die gleichermaßen zweckmäßigen Therapieoptionen Eltrombopag oder Romiplostim als zweckmäßige Vergleichstherapie für Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen, bestimmt.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Avatrombopag wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer identifiziert keine relevanten Studien für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Er legt im Dossier trotzdem die Studie 302 und Studie 305 vor. Zusätzlich beschreibt der pharmazeutische Unternehmer eine unabhängige Netzwerk-Metaanalyse als auch eine Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien für Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim.

Studie 302

Bei der Studie 302 handelt es sich um eine randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag versus Placebo bei Patientinnen und Patienten mit ITP, die zuvor mindestens eine Therapie erhalten haben. Die Vortherapien waren dabei nicht auf Kortikosteroide und Immunglobuline limitiert. Zudem musste bei den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der durchschnittliche Thrombozytenausgangswert bei $< 30 \times 10^9/l$ liegen. Die Patientinnen und Patienten wurden im Verhältnis 2:1 auf die Studienarme randomisiert (N= 32 Avatrombopag, N=17 Placebo). Neben der Studienmedikation war in beiden Studienarmen eine Begleitmedikation mit Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolate Mofetil (MMF), Danazol und Ciclosporin A erlaubt.

Die Studie wurde in 27 Zentren in Europa, Ozeanien, Asien und Afrika zwischen Februar 2012 und April 2015 durchgeführt. Geplant war eine randomisierte Studiendauer von 26 Wochen. Als primärer Endpunkt war in der Studie 302 die kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen definiert. Darüber hinaus wurden weitere Endpunkte zur Morbidität (z.B. Inzidenz und Schweregrad von Blutungsereignissen), zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, zu Nebenwirkungen und zur Mortalität erfasst.

Da in der vorgelegten Placebo-kontrollierten Studie kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie 302 für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag nicht geeignet.

Studie 305

Bei der ergänzend vorgelegten Studie 305 handelt es sich um eine doppelblinde randomisierte Phase III-Studie zum Vergleich von Avatrombopag gegenüber Eltrombopag in erwachsenen Patientinnen und Patienten mit vorbehandelter primärer chronischer ITP. Die Erwachsenen mussten zuvor mindestens eine ITP-Therapie erhalten haben, welche nicht auf Kortikosteroide oder Immunglobuline eingeschränkt war. Geplant war eine Studiendauer von sechs Monaten. Im Dossier legt der pharmazeutische Unternehmer keine detaillierten Informationen zum Studiendesign und zur Studienpopulation vor.

Die Studie 305 musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt dadurch nicht die für chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Die Studie 305 ist daher nicht zur Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Netzwerk-Metaanalyse und Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim

Die vorgelegten Ergebnisse der vom pharmazeutischen Unternehmer dargestellten Netzwerk-Metaanalyse als auch die Gegenüberstellung der Daten aus den pivotalen Studien zu Avatrombopag, Eltrombopag und Romiplostim sind nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Avatrombopag geeignet. Es geht nicht hervor, dass die Studien für die Netzwerk-Metaanalyse oder die Gegenüberstellung der Studien auf Basis von systematischer Literaturrecherche identifiziert wurden. Eine systematische Aufbereitung der Daten liegt nicht vor. Zudem fehlen neben den Angaben zum Studienpool der Netzwerk-Metaanalyse jegliche Informationen zu den Charakteristika der eingeschlossenen Studien. Darüber hinaus liegen nur selektiv Ergebnisse für Endpunkte zu Thrombozytenwerten vor.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Studien und weiteren Analysen keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie treffen.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Doptelet®“ mit dem Wirkstoff Avatrombopag. Der Wirkstoff Avatrombopag wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist und von primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP) bei erwachsenen Patienten, die auf andere Therapien (z. B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Das hier bewertete Anwendungsgebiet lautet: Erwachsene mit primärer chronischer Immunthrombozytopenie (ITP), die auf andere Therapien (z.B. Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eltrombopag oder Romiplostim bestimmt. Für das vorliegende Anwendungsgebiet legt der pharmazeutische Unternehmer die Phase III-Studien Studie 302 und Studie 305 sowie weitere Analysen vor.

In Studie 302 wird Avatrombopag gegenüber Placebo verglichen. Da in der Studie 302 kein Vergleich von Avatrombopag gegenüber der bestimmten zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt wurde, ist die Studie für die Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

In Studie 305 wird Avatrombopag gegenüber Eltrombopag verglichen. Die Studie musste aufgrund von Rekrutierungsproblemen vorzeitig abgebrochen werden und erfüllt die für

chronische Erkrankungen als erforderlich erachtete Mindeststudiendauer von 24 Wochen nicht. Die Daten der Studie sind zur Bewertung des Zusatznutzens nicht geeignet.

Die weiteren Analysen (Netzwerk-Metaanalyse, Gegenüberstellung von Daten aus einzelnen Studien) sind aufgrund wesentlicher methodischer Mängel und selektiver Endpunktdarstellung nicht für die Bewertung des Zusatznutzens geeignet.

Zusammenfassend lassen sich auf Basis der vorgelegten Daten keine Aussagen zum Zusatznutzen von Avatrombopag treffen. Ein Zusatznutzen von Avatrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde, die jedoch mit Unsicherheiten behaftet sind.

Die Obergrenze der Patientenzahlen wird als überschätzt angesehen. Der pharmazeutische Unternehmer berücksichtigt bei der Berechnung der Patientenzahlen nicht, dass entsprechend des Anwendungsgebietes von Avatrombopag die Erwachsenen auf andere Therapien nicht ansprechen. So werden beispielsweise Erwachsene, deren Erkrankung auf Kortikosteroide anspricht, nicht aus der Zielpopulation ausgeschlossen. Darüber hinaus können die herangezogenen Anteilswerte für behandlungsbedürftige Erwachsene auch Patientinnen und Patienten mit einer Therapie und einer anschließenden Remission sowie Patientinnen und Patienten, die nicht für eine dauerhafte Behandlung infrage kommen, beinhalten. Für die Annahme einer Obergrenze von 75 % von behandlungsbedürftigen Erwachsenen wurden basierend auf der Publikation von Depré et al. (2018)⁴ Patientinnen und Patienten betrachtet, die in einem Zeitraum von 20 Jahren in die Auswertung eingeschlossen wurden und während ihrer Beobachtungsphase eine Behandlung erhielten. Hierbei bleibt unberücksichtigt, dass bei der ITP in allen Therapielinien Beobachtungsphasen ohne Therapie möglich sind, wodurch die Erwachsenen zu diesem Zeitpunkt nicht für Avatrombopag infrage kommen. Die therapiefreien Zeiten werden bei der Gewinnung des Anteilswert nicht ausreichend einbezogen, sodass dieser nur bedingt auf die vorherigen Berechnungsschritte übertragbar ist.

⁴ Depré F, Aboud N, Mayer B et al. Efficacy and tolerability of old and new drugs used in the treatment of immune thrombocytopenia: Results from a long-term observation in clinical practice. PLoS One 2018; 13(6): e0198184.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Doptelet (Wirkstoff: Avatrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2021):

https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/doptelet-epar-product-information_de.pdf

Die Behandlung mit Avatrombopag sollte durch Ärzte und Ärztinnen, die in der Behandlung hämatologischer Erkrankungen erfahren sind, begonnen und durchgehend überwacht werden.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2021).

Behandlungsdauer:

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patientin bzw. Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Avatrombopag	Kontinuierlich, 1 x täglich, ggf. 1 – 3 x alle 7 Tage	52,1 - 365	1	52,1 - 365
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eltrombopag	Kontinuierlich, 1 x täglich, ggf. jeden 2. Tag	182,5 - 365	1	182,5 - 365
Romiplostim	Kontinuierlich, alle 7 Tage	52,1	1	52,1

Verbrauch:

Der Wirkstoff Romiplostim wird in Abhängigkeit vom Körpergewicht dosiert. Für die Berechnung der Dosierungen in Abhängigkeit des Körpergewichts wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung“ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,0 kg).⁵

Die minimale Dosierung von Eltrombopag beträgt gemäß Fachinformation 12,5 mg einmal täglich oder alternativ 25 mg jeden zweiten Tag. Die Dosierung von 12,5 mg einmal täglich kann mit den zum herangezogenen Lauer-Stand in Verkehr befindlichen Wirkstärken nicht erzielt werden. Deshalb erfolgt die Darstellung der alternativen Dosierung von 25 mg jeden zweiten Tag.

⁵ Statistisches Bundesamt. (2018). Mikrozensus 2017 - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung. https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Bevoelkerung/mikrozensus-2017.pdf;jsessionid=B922CBC0E7D233E5ACE6BA7FAD0CC37A.internet8731?__blob=publicationFile

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avatrombopag	20 mg – 40 mg	20 mg – 40 mg	1 x 20 mg – 2 x 20 mg	52,1 - 365	52,1 x 20 mg – 730 x 20 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eltrombopag	25 mg – 75 mg	25 mg – 75 mg	1 x 25 mg – 1 x 75 mg	182,5 - 365	182,5 x 25 mg – 365 x 75 mg
Romiplostim	1 x 1 µg/kg = 77 µg – 1 x 10 µg/kg = 770 µg	77 µg – 770 µg	1 x 125 µg – 1 x (500 + 250 + 125) µg	52,1	52,1 x 125 µg – 52,1 x (500 + 250 + 125) µg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apothekenabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Avatrombopag 20 mg	30 FTA	3 690,71 €	1,77 €	207,50 €	3 481,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eltrombopag 25 mg	84 FTA	4 191,17 €	1,77 €	370,17 €	3 819,23 €
Eltrombopag 75 mg	84 FTA	12 458,76 €	1,77 €	1 110,50 €	11 346,49 €
Romiplostim 125 µg	1 PLJ	606,25 €	1,77 €	157,12 €	447,36 €
Romiplostim 250 µg	4 PLJ	3 354,67 €	1,77 €	188,31 €	3 164,59 €
Romiplostim 500 µg	4 PLJ	6 651,46 €	1,77 €	376,59 €	6 273,10 €
Abkürzungen: FTA = Filmtabletten, PLJ = Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung					

Stand Lauer-Steuer: 1. September 2021

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelmäßige Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, waren keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen: entfällt

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerFO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 21. April 2020 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 22. März 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 1 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Avatrombopag beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 22. März 2021 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Avatrombopag beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Juni 2021 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2021 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2021.

Die mündliche Anhörung fand am 9. August 2021 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. September 2021 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. September 2021 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	21. April 2020	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	4. August 2021	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. August 2021	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. August 2021 1. September 2021	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. September 2021	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. September 2021	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. September 2021

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken