

DGHO e.V. • Alexanderplatz 1 • 10178 Berlin

Gemeinsamer Bundesausschuss

Gutenbergstraße 13

10578 Berlin

22. Juli 2021

**Stellungnahme zur
Nutzenbewertung des G-BA von Arzneimitteln gemäß § 35a SGB V**

Avatrombopag

veröffentlicht am 1. Juli 2021
Vorgangsnummer 2021-04-01-D-649
IQWiG Bericht Nr. 1148

1. Zusammenfassung
2. Einleitung
3. Stand des Wissens
4. Dossier und Bewertung von Avatrombopag (Doptelet®)
 4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie
 4. 2. Studien
 4. 3. Endpunkte
 4. 3. 1. Mortalität
 4. 3. 2. Morbidität
 4. 3. 2. 1. Ansprechen
 4. 3. 2. 2. Lebensqualität
 4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen
 4. 4. Bericht des IQWiG
5. Ausmaß des Zusatznutzens
6. Literatur

Geschäftsführender Vorsitzender
Prof. Dr. med. Lorenz Trümper

Vorsitzender
Prof. Dr. med. Hermann Einsele

Mitglied im Vorstand
Prof. Dr. med. Maïke de Wit

Mitglied im Vorstand
PD Dr. med. Ingo Tamm

1. Zusammenfassung

Die frühe Nutzenbewertung von Avatrombopag (Doptelet®) ist das zweite Verfahren zu einem neuen Arzneimittel in der Therapie der chronischen Immuntrombozytopenie (ITP) im Rahmen des AMNOG-Prozesses. Die Zulassung ist beschränkt auf erwachsene Patient*innen, die auf andere Therapien (Kortikosteroide, Immunglobuline) nicht ansprechen. Das IQWiG wurde mit dem Bericht beauftragt. Die unterschiedlichen Bewertungsvorschläge sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

Tabelle 1: Berechnung des Zusatznutzens durch pU und IQWiG

Subpopulationen	G-BA	Pharmazeutischer Unternehmer		IQWiG	
	ZVT	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit	Zusatznutzen	Ergebnissicherheit
-	Eltrombopag oder Romiplostim	nicht quantifizierbar	Anhaltspunkt	nicht belegt	-

Unsere Anmerkungen sind:

- Die zweckmäßige Vergleichstherapie entspricht den Empfehlungen der Fachgesellschaften.
- Basis der frühen Nutzenbewertung von Avatrombopag ist die Studie 302, eine randomisierte, Placebo-kontrollierte Studien bei Patient*innen mit chronischer ITP nach Vortherapie. 49 Patient*innen wurden in die Studie eingeschlossen.
- Avatrombopag führte im Vergleich zu Placebo zur signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahl und zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient*innen mit Langzeitansprechen.
- Die Rate schwerer unerwünschter Ereignisse ist niedrig.
- Die Daten zur Lebensqualität sind aufgrund fehlender Werte nicht auswertbar.

Mit Avatrombopag steht jetzt ein weiterer oraler Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung. Er kann unabhängig vom Zeitpunkt der Nahrungsaufnahme eingenommen werden. Ein Zusatznutzen gegenüber anderen Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten in Bezug auf die üblichen Patienten-relevanten Endpunkte ist nicht belegt.

2. Einleitung

Die Immuntrombozytopenie (ITP) ist eine erworbene Thrombozytopenie, verursacht durch eine Autoimmunreaktion gegen Thrombozyten und Megakaryozyten [1]. Unterschieden wird eine primäre Form, bei der keine auslösende Ursache erkennbar ist, von sekundären Formen, induziert z. B. im Rahmen systemischer Autoimmunerkrankungen, bei Lymphomen oder (selten) durch Medikamente. Ca. 80% der ITP-Erkrankungen sind primär, 20% sekundär.

Ein weit verbreitetes Eponym für die ITP ist der Begriff Morbus Werlhof. Er geht auf Paul Gottlieb Werlhof (1699-1767) zurück, der 1735 über ein 16jähriges Mädchen berichtete, das nach einer Infektion Blutungen der Haut und Schleimhäute entwickelte. Das Akronym ITP steht heute für Immuntrombozytopenie. Von einer ITP spricht man nach internationaler Übereinkunft nur, wenn die Thrombozytenzahl wiederholt unter $100 \times 10^9/L$ liegt.

Bei Erwachsenen liegt die ITP-Inzidenz zwischen 1,6 - 3,9 Neuerkrankungen pro 100.000/Jahr. Die Prävalenz in den USA liegt zwischen 4,5 – 23,6 pro 100.000/Jahr, in den skandinavischen Ländern bei 10 – 11/100.000/Jahr [2]. Das mittlere Alter erwachsener ITP-Patient*innen wurde früher mit 50 bis 55

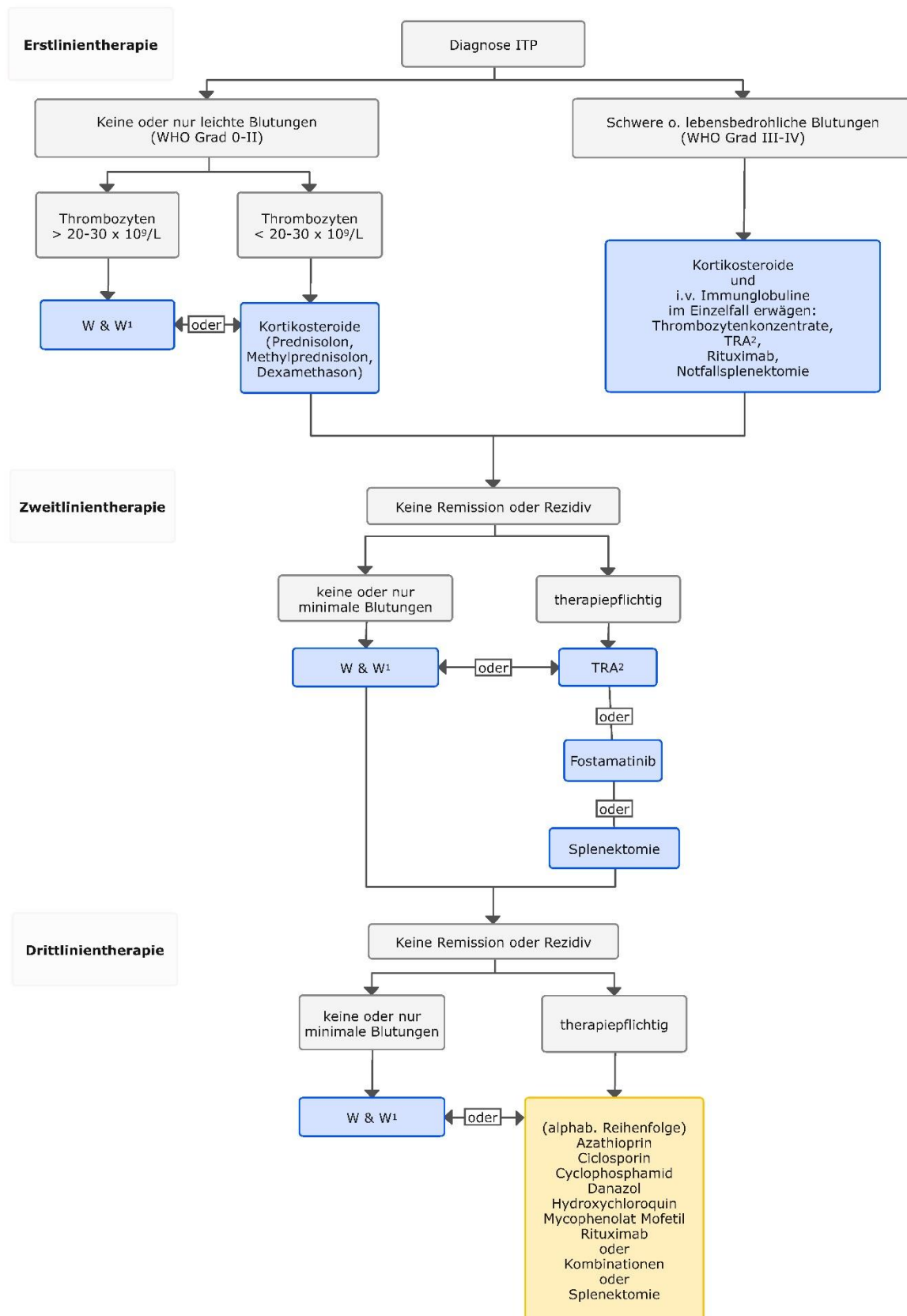
Jahren angegeben. In den letzten Jahren scheint es jedoch einen Trend zu einem höheren mittleren Erkrankungsalter zu geben (um die 60 Jahre).

Ca. 60% der erwachsenen und 20-30% der pädiatrischen ITP-Patient*innen entwickeln einen chronischen Verlauf. Legt man diese Zahlen zu Grunde, dann können für die Bundesrepublik Deutschland ~2400 Neuerkrankungen pro Jahr und ~16.000 Patient*innen mit chronischer ITP angenommen werden. Der Anteil der ITP-Patient*innen mit niedrigen Thrombozytenzahlen ($<30 \times 10^9/L$) schwankt je nach Publikation zwischen 30 und 70%. Das bedeutet für die Bundesrepublik Deutschland zwischen 5000 und 13.000 potenziell behandlungsbedürftige Patient*innen.

3. **Stand des Wissens**

Die Behandlung der ITP orientiert sich wesentlich an der klinischen Blutungsneigung. Darüber hinaus sind Krankheitsstadium, Krankheitsverlauf und weitere individuelle Faktoren zu berücksichtigen [1, 3, 4]. Ein Algorithmus zur Therapiesequenz bei Patient*innen mit Immunthrombozytopenie ist in Abbildung 1 dargestellt [1].

Abbildung 1: Algorithmus zu Therapieempfehlungen bei Immunthrombozytopenie [2]



¹watch&wait – abwartendes und beobachtendes Verhalten;

²watch&wait in der Erstlinientherapie bei Thrombozyten <20-30.000/µl und fehlender oder minimaler Blutungsneigung kein Therapiefehler, wenn nach ausführlicher Aufklärung Kortikosteroide weiterhin abgelehnt werden.

³TRA – Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist (Eltrombopag, Romiplostim);

⁴bei schweren Blutungen WHO Grad III oder IV;

⁵Zulassung beachten: Eltrombopag „off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 6 Monate, Avatrombopag und Fostamatinib „off-label“ bei Erkrankungsdauer kürzer als 12 Monate, Romiplostim kann nach Versagen einer Kortikosteroidtherapie unabhängig von der Erkrankungsdauer bereits früher verordnet werden;

⁶Splenektomie möglichst erst nach dem 12. Monat empfehlen;

⁷Zulassungsstatus siehe ITP Zulassung

Standard in der Erstlinientherapie ist der Einsatz von Kortikosteroiden. Die kurzfristigen Ansprechraten liegen bei 70 – 80% [5]. Eingesetzt werden Dexamethason oder Prednisolon. In einer Metaanalyse fand sich kein signifikanter Unterschied in den Ansprechraten. Bei schweren und lebensbedrohlichen (WHO °III/IV) Blutungen oder vor nicht aufschiebbaren Operationen werden neben Kortikosteroiden zusätzlich intravenöse Immunglobuline zur schnellen Anhebung der Thrombozytenzahl empfohlen. Bei lebensbedrohlichen Blutungen sollten zusätzlich Thrombozytenkonzentrate gegeben werden.

Wenn die Erstlinientherapie nach 2-4 Wochen gar kein Ansprechen zeigt, dann sollte man zügig auf eine Zweitlinientherapie umstellen. Das gilt auch, wenn die Erstlinientherapie schlecht vertragen wird oder wenn sie zunächst anspricht, es dann aber zeitnah doch wieder zu einem Rezidiv kommt.

Wenn die Erstlinientherapie anspricht, es aber später als nach 6 Monaten zum Rezidiv kommt, dann kann man noch einmal diese Erstlinientherapie probieren, sofern sie initial ohne relevante Nebenwirkungen gut vertragen wurde.

Bei einer chronischen Immunthrombozytopenie muss der potenzielle Nutzen einer Therapie gegen die Nebenwirkungen abgewogen werden. Folgende Strategie hat sich als praktikabel erwiesen:

- Bei Patient*innen mit fehlender oder minimaler Blutungsneigung (WHO °0 bis °I) kann nach Versagen der Erstlinientherapie eine Zweitlinientherapie angeboten werden, auch ein Therapieverzicht oder eine „Watch & Wait“ Strategie sind möglich. Die Erfahrung zeigt jedoch, dass sich viele dieser Patient*innen mit geringer oder gänzlich fehlender Blutungsneigung angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden.
- Bei Patient*innen mit mittelschweren Blutungen (WHO °II) kann eine Therapie angeboten werden. Die individuelle Belastung durch die Blutungssymptome muss berücksichtigt werden, Alternative ist eine „Watch & Wait“ Strategie. Die Erfahrung zeigt auch hier, dass sich viele dieser Patient*innen angesichts des als bedrohlich empfundenen Blutungsrisikos für eine Zweitlinientherapie entscheiden.
- Bei Patient*innen mit WHO °III oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

Bei Patient*innen mit WHO °III- oder °IV-Blutungen besteht immer eine Therapieindikation unabhängig von der Thrombozytenzahl. Eine stationäre Aufnahme wird empfohlen.

Die Optionen der Zweitlinientherapie bei Entscheidung für eine Behandlung sind:

Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten (TRA)

Zugelassen in der EU in dieser Indikation sind Romiplostim (2009) und Eltrombopag (2010). Beide Wirkstoffe führen bei Patient*innen mit chronischer ITP zur Steigerung der Thrombozytenzahl in einen sicheren Bereich [6, 7, 8]. Daten der Zulassungs- und weiterführender Studien können folgendermaßen zusammengefasst werden:

- Der Zielbereich der Thrombozytenzahl ist $50-150 \times 10^9/L$, d.h. eine Normalisierung der Thrombozytenzahl wird nicht angestrebt.
- Bei über 90% der Patient*innen wird zumindest ein kurzfristiges Ansprechen erreicht.

- Die Zahlen zum langfristigen Ansprechen schwanken zwischen 30 und 90%. Dabei ist zu berücksichtigen, dass sich Patientenkollektive und Definitionen in den Studien z.T. stark unterscheiden.
- TRAs sind bei Patient*innen mit und ohne Splenektomie wirksam.
- Eltrombopag und Romiplostim unterscheiden sich in der Applikationsweise und bei einigen Nebenwirkungen. Bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit ist jedoch keines dem anderen überlegen.
- Eltrombopag und Romiplostim sind nicht kreuzresistent, d.h. wenn der eine TRA nicht ausreichend wirksam ist, kann durchaus der andere noch ansprechen.
- Die Thrombozytenzahl sollte nicht über $250 \times 10^9/L$ ansteigen.
- Ca. die Hälfte der Patient*innen können unter TRAs alle anderen ITP-Medikamente (z.B. Kortikosteroide) absetzen.
- Bei einem Teil der Patient*innen (13-30%) ist keine langfristige Therapie mit TRAs erforderlich. Wenn die Thrombozyten längere Zeit im Zielbereich sind, kann ein Absetzversuch unternommen werden.

Splenektomie

Die Splenektomie erzielt bei der Behandlung der ITP die höchste Rate an dauerhaften Remissionen in dem Sinne, dass keine weitere Behandlung notwendig ist. Zwei Drittel der Patient*innen erreichen eine partielle oder komplette Remission [1].

Es besteht eine klare Indikation zur Splenektomie für alle Patient*innen mit persistierender oder chronischer Thrombozytopenie und schweren Blutungen WHO °III der °IV, die ein ungenügendes Ansprechen auf alle anderen, bisherigen Therapiemodalitäten aufweisen. Bei dringlicher Therapieindikation, wie z.B. einer lebensbedrohlichen Blutung, die nicht auf Steroide und/oder i.v. Immunglobuline anspricht, ist die Notfallsplenektomie die Therapie der Wahl, weil die alternative Gabe von TRAs oder Rituximab nicht ad hoc die Thrombozytenzahl anhebt, sondern Zeit braucht (häufig >1 Woche).

Es besteht keine zwingende Indikation zur Splenektomie für Patient*innen mit chronischer, therapieresistenter ITP, die keine, leichte oder nur mittelschwere Blutungen (WHO °0-II) haben, auch wenn deren Thrombozytenzahlen bei $< 30 \times 10^9/L$ liegen. Hier muss individuell entschieden werden.

Alle Patient*innen sollten präoperativ gegen Pneumokokken, Haemophilus influenzae B und Meningokokken geimpft werden. Nach Splenektomie ist auch bei jüngeren Personen auf eine regelmäßige Grippeimpfung zu achten.

Fostamatinib

Fostamatinib ist ein Wirkstoff aus der Klasse der SYK-Inhibitoren (Spleen Tyrosine Kinase). SYK spielt bei der Signaltransduktion, der Phagozytose und dem Abbau von Erythrozyten und Thrombozyten (ITP) in der Milz eine wichtige Rolle. In den Zulassungsstudien führte Fostamatinib im Vergleich zu Placebo zur signifikanten Steigerung der Thrombozytenzahl und zur signifikanten Steigerung der Rate von Patient*innen mit Langzeitansprechen [9]. Fostamatinib wurde im Januar 2020 für die EU zugelassen. Im AMNOG-Verfahren (<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/560/>) wurde der Zusatznutzen im Vergleich zu Eltrombopag oder Romiplostim als „nicht belegt“ bewertet.

Weitere Therapieoptionen

Ein weiteres wirksames Arzneimittel ist der Anti-CD20-Antikörper Rituximab [10]. 1998 wurde Rituximab erstmals bei einem Patient*innen mit chronischer, therapieresistenter ITP erfolgreich eingesetzt. Seither

sind zahlreiche Fallberichte und Studien publiziert. Im Mittel erreicht Rituximab bei 60% der Patient*innen eine kurzfristige Steigerung der Thrombozytenzahl. Es kommt jedoch zu Rezidiven. Die längerfristigen Remissionsraten liegen bei 10-40%.

Bei Patient*innen mit wiederholten Rezidiven oder Refraktärität unter einer bestehenden Therapie werden Kombinationen mehrerer ITP-Wirkstoffe eingesetzt, z.B. Rituximab mit Steroiden und TRAs [11].

Weitere wirksame Arzneimittel sind (in alphabetischer Reihenfolge) Anti-D-Immunglobuline, Azathioprin, Ciclosporin, Cyclophosphamid, Danazol, Dapson, Hydroxchloroquin und Mycophenolat-Mofetil [1].

Avatrombopag ist ein neuer niedermolekularer TPO-RA. Er bindet an die transmembranöse Domäne des Thrombopoetin-Rezeptors. Avatrombopag wird einmal täglich oral appliziert. Daten sind in Tabelle 2 zusammengefasst.

Tabelle 2: Systemische Therapie der chronischen ITP ab der Zweitlinie

Erstautor	Patient*innen	Kontrolle	Neue Therapie	N ¹	Ansprechrate ²	Langzeitansprechen ³
Cheng [7]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Eltrombopag	197	28 vs 79 p < 0,0001	10 vs 60 ⁴ p < 0,001
Kuter [8]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, nach Splenektomie	Placebo	Romiplostim	63	0 vs 79 p < 0,0001	0 vs 38 ⁴ p = 0,0001
Kuter [8]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie, keine Splenektomie	Placebo	Romiplostim	62	0 vs 79 p < 0,0001	5 vs 56 ⁴ p < 0,0001
Bussel [9], Dossier	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Fostamatinib	150	14 vs 43 p = 0,0006	2 vs 18 ⁴ p = 0,003
Studie 302, Jurczak [12]	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Placebo	Avatrombopag	49	0 vs 34,4 p = 0,009	n. a.
Studie 305, Clinical Trials [13], Dossier	Chronische ITP, ≥ Zweitlinie	Eltrombopag	Avatrombopag	23	33,3 vs 41,7	n. a.

¹ N - Anzahl Patientinnen; ² OR – Ansprechrate, Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$; ³ Langzeitansprechen (sustained response) - Thrombozyten $\geq 50.000/\mu\text{L}$ über mindestens 3-6 Monate; ⁴ Ergebnis für Kontrolle, Ergebnis für Neue Therapie; ⁶ n. a. – nicht auswertbar;

Die Daten für Avatrombopag führten im Juni 2019 zur Zulassung durch die FDA, im Januar 2021 zur Zulassung für die EU.

4. Dossier und Bewertung von Avatrombopag

4. 1. Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Festlegungen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechen unseren Empfehlungen zur medikamentösen Therapie bei Patient*innen mit Therapiebedürftigkeit.

4. 2. Studien

Grundlage der frühen Nutzenbewertung ist die Zulassungsstudie 302. Sie wurde in unterschiedlichen Ländern durchgeführt. Deutsche Zentren waren nicht beteiligt. Die Randomisierung erfolgte 2:1 zugunsten des Verum-Arms. 33% der Patient*innen waren splenektomiert.

Die Studie wurde am 9. April 2015 beendet. Die Ergebnisse wurden in einem Peer-Review-Journal publiziert [12].

Darüber hinaus werden Daten der Studie 305 im Dossier des pharmazeutischen Unternehmers dargestellt. Die Studie wird als „supportiv“ bezeichnet. Die Studie 305 wurde im März 2012 aktiviert. Sie vergleicht Avatrombopag gegenüber Eltrombopag. Eingeschlossen wurden Patient*innen mit ITP nach einer oder mehreren Vorbehandlungen. Dazu gehörten Kortikosteroide, Immunglobuline Azathioprin, Danazol, Cyclophosphamid und/oder Rituximab. Die Studie wurde aufgrund ungenügender Rekrutierung nach Aufnahme von 24 der geplanten 350 Patient*innen abgebrochen [13].

Weiterhin stehen Daten der randomisierten Phase-2-Studie zur Dosisfindung zur Verfügung [14].

4. 3. Patienten-relevante Endpunkte

4. 3. 1. Gesamtüberlebenszeit

Die Gesamtüberlebenszeit ist ein relevanter, aber kein für die Durchführung von Zulassungsstudien geeigneter, primärer Endpunkt für Studien bei Patient*innen mit chronischer Immuntrombozytopenie. Die Lebenserwartung ist bei der Mehrzahl der Patient*innen nicht beeinträchtigt. Die Mortalität wird im Studiendesign nicht als Endpunkt aufgeführt, in den Ergebnissen unter unerwünschten Ereignissen.

In beiden Studienarmen verstarb je 1 Patient.

4. 3. 2. Morbidität

4. 3. 2. 1. Ansprechen

Primärer Endpunkt der Studie 302 war die kumulative Anzahl von Wochen mit Thrombozytenansprechen $>50 \times 10^9/L$. Hier zeigte sich für Avatrombopag ein Mittelwert von **12,0** vs **0,1** Wochen im Placebo-Arm ($p < 0,0001$).

In der Studie 305 lag die durchschnittliche kumulative Anzahl der Wochen mit Thrombozytenansprechen für Avatrombopag bei 5,4 Wochen, für Eltrombopag bei 4,3 Wochen.

4. 3. 2. 2. Lebensqualität/Patient-Reported Outcome

Daten zu gesundheitsbezogener Lebensqualität und Patienten-berichteten Endpunkten wurden mittels des validierten Fragebogens SF-36 und der visuellen Analogskala erhoben. Hier zeigten sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen. Allerdings ist eine Aussage aufgrund einer hohen Anzahl fehlender Werte nur sehr eingeschränkt möglich.

Ein sekundärer Endpunkt der Studie 302 war der Anteil der Studienteilnehmer, die die vorher angesetzte ITP-Medikation reduzieren oder absetzen konnten. Dies war bei drei Patient*innen im Avatrombopag möglich.

4. 3. 2. 3. Nebenwirkungen

Die Rate schwerer Nebenwirkungen im CTCAE Grad 3/4 lag bei **18,8** vs **0%** im Kontrollarm. Schwere unerwünschte Ereignisse waren Kopfschmerzen (6,3%) und Übelkeit/Erbrechen (6,3%). Abgebrochen wurde die Therapie bei 3 Patient*innen (9,4%) im Avatrombopag-Arm.

4. 4. Bericht des IQWiG

Der Bericht des IQWiG ist kurz. Er beschränkt sich auf methodische Fragen. Eine Bewertung von Wirksamkeit und Nebenwirkungen fehlt vollständig.

5. Ausmaß des Zusatznutzens

Die chronische Immunthrombozytopenie ist eine schwierige Erkrankung. Patient*innen leben in der ständigen Angst vor einer lebensgefährlichen Blutung und einem erneuten, kritischen Abfall der Thrombozyten. Diese Angst hat wesentlichen Einfluss auf Arbeit, Familie und soziales Leben der Patient*innen [15]. Die Lebensqualität dieser Patient*innen ist z.T. schlechter als die onkologischer Patient*innen [16].

Eine wirksame Option sind Kortikosteroide. Allerdings ist zum Erhalt einer ausreichend hohen Thrombozytenzahl häufig eine immunsuppressive Langzeittherapie erforderlich. Das hat zur Folge, dass in der Vergangenheit mehr ITP-Patient*innen an infektiösen Komplikationen als an Blutungen verstorben sind [17].

Avatrombopag ist ein weiterer Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist. Das Wirkprinzip entspricht dem von Eltrombopag zur Behandlung von Patient*innen mit chronischer ITP, basierend auf einem neuen Wirkprinzip. Es führt bei etwa 40% der Patient*innen zu einem nachhaltigen Anstieg der Thrombozytenwerte.

Zum Einsatz von Avatrombopag gibt es mehrere Diskussionspunkte:

Primärer Studienendpunkt

Primärer Endpunkt der Studie 302 war die kumulative Anzahl von Wochen mit Thrombozytenansprechen $>50 \times 10^9/L$. Das ist ein relevanter Endpunkt. Er weicht aber von den primären Studienendpunkt anderer, zugelassener Arzneimittel bei der ITP. Das ist bedauerlich, weil dadurch eine indirekt vergleichende Bewertung der Arzneimittel erschwert wird.

Vergleich mit anderen TRAs

Thrombopoietin-Rezeptor-Agonisten haben sich in den letzten 10 Jahren als Standard in der Versorgung von Patient*innen mit chronischer ITP in Deutschland etabliert. Die Option der Splenektomie ist weitgehend in den Hintergrund getreten. Bereits in der Vergangenheit war die Splenektomie den Patient*innen oft nur schwer vermittelbar. Dafür ist u. a. die Sorge vor den mit einer Splenektomie verbundenen Risiken und Langzeitnebenwirkungen verantwortlich.

Idealerweise wäre Avatrombopag in der Zulassungsstudie gegenüber einem TRA verglichen worden. Das wurde in der Studie 305 versucht, scheiterte aber an mangelnder Rekrutierung. Es bleibt der indirekte Vergleich mit den Daten der Zulassungsstudien für Eltrombopag und Romiplostim. Hier zeigen sich keine deutlichen Unterschiede.

Das Nebenwirkungsspektrum mit Kopfschmerzen und Übelkeit ist charakteristisch für die Substanzklasse.

Vorteile von Avatrombopag

Der wesentliche Unterschied zu Eltrombopag ist, dass Avatrombopag mit Lebensmitteln zusammen eingenommen werden kann, auch Mörsern zur Applikation über eine PEG ist möglich. Bei Patient*innen, die mit der mehrstündigen Nahrungskarenz vor der täglichen Einnahme von Eltrombopag nicht zurechtkommen, bietet Avatrombopag eine Alternative.

Ob sich diese Eigenschaft von Avatrombopag auf die Gesamtwirksamkeit und/oder auf die Lebensqualität der Patient*innen auswirkt, ist aus den bisher vorliegenden Daten nicht erkennbar.

Mit Avatrombopag steht jetzt ein weiteres, orales Arzneimittel zur Therapie der chronischen ITP zur Verfügung.

6. Literatur

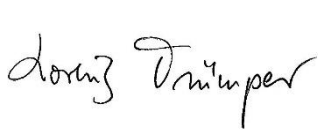
1. Immunthrombozytopenie. Leitlinien von DGHO, OeGHO, SGMO und SGH+SSH, Status Oktober 2020. <https://www.onkopedia.com/de/onkopedia/guidelines/immunthrombozytopenie-itp/@@guideline/html/index.html>
2. Christiansen CF, Bahmanyar S, Ghanima W et al.: Chronic immune thrombocytopenia in Denmark, Sweden and Norway: The Nordic Country Patient Registry for Romiplostim. *EClinical Medicine*, 14:P80-87, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2019.07.015>
3. Neunert C, Terrell DR, Arnold DM et al.: American Society of Hematology 2019 guidelines for immune thrombocytopenia. *Blood Adv* 3:3829-3866, 2019. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019001380](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019001380)
4. Provan D, Arnold DM, Bussel JB et al.: Updated international consensus report on the investigation and management of primary immune thrombocytopenia. *Blood Advances* 3:3780-3817, 2019. DOI: [10.1182/bloodadvances.2019000812](https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2019000812)
5. Arai Y, Matsui H, Jo T et al.: Efficacy of Dexamethasone for Acute Primary Immune Thrombocytopenia Compared to Prednisolone: A Systematic Review and Meta-analysis. *TH Open* 14:e73-e81, 2017. DOI: [10.1055/s-0037-1604168](https://doi.org/10.1055/s-0037-1604168)
6. Bussel JB, Provan D, Shamsi T et al.: Effect of eltrombopag on platelet counts and bleeding during treatment of chronic idiopathic thrombocytopenic purpura: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 373:641-648, 2009. DOI: [10.1016/S0140-6736\(09\)60402-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)60402-5)
7. Cheng G, Saleh MN, Marcher C et al.: Eltrombopag for management of chronic immune thrombocytopenia (RAISE): a 6-month, randomised, phase 3 study. *Lancet* 377:393-402, 2011. DOI: [10.1016/S0140-6736\(10\)60959-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(10)60959-2)
8. Kuter DJ, Bussel JB, Lyons RM et al.: Efficacy of romiplostim in patients with chronic immune thrombocytopenic purpura: a double-blind randomised controlled trial. *Lancet* 371:395-403, 2008. DOI: [10.1016/S0140-6736\(08\)60203-2](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60203-2)
9. Bussel J, Arnold DM, Grossbard E et al.: Fostamatinib for the treatment of adult persistent and chronic immune thrombocytopenia: Results of two phase 3, randomized, placebo-controlled trials. *Am J Hematol* 93:921-930, 2018. DOI: [10.1002/ajh.25125](https://doi.org/10.1002/ajh.25125)
10. Ghanima W, Khelif A, Waage A et al.: RITP study group. Rituximab as second-line treatment for adult immune thrombocytopenia (the RITP trial): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 385:1653-1661, 2015. DOI: [10.1016/S0140-6736\(14\)61495-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61495-1)

11. Miltiadows O, Hou M, Bussel JB. Identifying and treating refractory ITP: difficulty in diagnosis and role of combination treatment. Blood 135:472-490, 2020. DOI:[10.1182/blood.2019003599](https://doi.org/10.1182/blood.2019003599)
12. Jurczak W, Chojnowski K, Mayer J et al.: Phase 3 randomised study of avatrombopag, a novel thrombopoetin receptor agonist for the treatment of chronic immune thrombocytopenia. Br J Haematol 183:479-490, 2018. DOI:[10.1111/bjh.15573](https://doi.org/10.1111/bjh.15573)
13. NCT01483988: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-blind, Active-controlled, Parallel-group Trial With an Open-label Extension Phase to Evaluate the Efficacy and Safety of Oral E5501 Versus Eltrombopag, in Adults With Chronic Immune Thrombocytopenia (Idiopathic Thrombocytopenic Purpura). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT01433978>
14. Bussel JB, Kuter DJ, Aledort LM, et al.: A randomized trial of avatrombopag, an investigational thrombopoetin-receptor agonist, in persistent and chronic immune thrombocytopenia. Blood 123:3887-3894, 2014. DOI:[10.1182/blood-2013-07-514398](https://doi.org/10.1182/blood-2013-07-514398)
15. Bussel J, Kruse A, Kruse C et al.: The Burden of Disease and IMPACT of Immune Thrombocytopenia (ITP) on Patients: Results from an ITP Survey. Blood 134, Supplement 1, Abstract 1076, 2019
16. McMillan R, Bussel J, George JN et al.: Self-reported health-related quality of life in adults with chronic immune thrombocytopenic purpura. Am J Hematol. 83:150-154, 2008. DOI:[10.1002/ajh.20992](https://doi.org/10.1002/ajh.20992)
17. Portielje JE, Westendorp RG, Kluin-Nelemans HC, Brand A: Morbidity and mortality in adults with idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 97:2549-2554, 2001. DOI: [10.1182/blood.V97.9.2549](https://doi.org/10.1182/blood.V97.9.2549)

Die Stellungnahme wurde von Prof. Dr. Bernhard Wörmann in Kooperation mit Prof. Dr. med. Axel Matzdorff, Asklepios Klinikum Uckermark, Klinik für Innere Medizin II, Schwedt), PD Dr. med. Oliver Meyer (Charité Universitätsmedizin Berlin, Institut für Transfusionsmedizin, Campus Benjamin Franklin, Berlin, DRK Blutspendendienst Springe) und Prof. Dr. med. Helmut Ostermann (Klinikum der Universität München, Der Vorstand, Stabstelle Strategische Unternehmenssteuerung, München) erarbeitet.

Mit freundlichen Grüßen

für die DGHO Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie



Prof. Dr. med. Lorenz Trümper
Geschäftsführender Vorsitzender



Prof. Dr. med. Hermann Einsele
Vorsitzender



Prof. Dr. med. Maïke de Wit
Mitglied im Vorstand



PD Dr. med. Ingo Tamm
Mitglied im Vorstand

für die GTH Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung



Prof. Dr. med. Johannes Oldenburg
Vorsitzender