

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V)

Lusutrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer
Lebererkrankung)

Vom 19. Mai 2022

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 10. Mai 2022 (BAnz AT 01.06.2022 B5) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Lusutrombopag wie folgt ergänzt:**

Lusutrombopag

Beschluss vom: 19. Mai 2022

In Kraft getreten am: 19. Mai 2022

BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Februar 2019):

Mulpleo wird angewendet zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. Mai 2022):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

Zweckmäßige Vergleichstherapie:

Beobachtendes Abwarten

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Lusutrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

| Endpunktkategorie | Effektrichtung/ Verzerrungspotential | Zusammenfassung |
|---|---|--|
| Mortalität | ↔ | Kein für die Nutzenbewertung relevanter Unterschied. |
| Morbidität | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | ∅ | Es liegen keine Daten vor. |
| Nebenwirkungen | ↔ | Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede. |
| Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar | | |

- Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie L-PLUS 2: Lusutrombopag vs. Placebo
- Randomisierte, doppelblinde Phase III-Studie L-PLUS 1: Lusutrombopag vs. Placebo
- Randomisierte, doppelblinde Phase IIb-Studie M0626: Lusutrombopag vs. Placebo

Mortalität

| Endpunkt | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo |
|------------------------|---------------|---|---------|---|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Gesamtüberleben | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 3 (2,8) | 107 | 0 (0) | 7,00 [0,37; 133,90] 0,095 ^a |
| L-PLUS 1 | 48 | 0 (0) | 48 | 0 (0) | - |
| M0626 | 16 | 0 (0) | 15 | 0 (0) | - |
| Metaanalyse | | | | | - ^b |

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A21-157), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

| Endpunkt | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo |
|--|--|---|---------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Patientinnen und Patienten ohne Transfusion^c | | | | | |
| L-PLUS 2 | 108 | 68 (63,0) | 107 | 31 (29,0) | 2,20 [1,60; 3,04] < 0,001 |
| L-PLUS 1 | 48 | 38 (79,2) | 48 | 6 (12,5) | 6,16 [2,92; 13,00] < 0,001 |
| M0626 | 16 | 13 (81,3) | 15 | 3 (20,0) | 4,08 [1,25; 13,34] 0,001 |
| Metaanalyse | Heterogenität: p = 0,035; I ² = 70,2% | | | | - ^d |
| Blutungen WHO Grad ≥ 2^e | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 1 (0,9) | 107 | 1 (0,9) | 1,00 [0,06; 15,78] > 0,999 ^a |
| L-PLUS 1 | | k. A. | | k. A. | - |
| M0626 | | k. A. | | k. A. | - |
| Metaanalyse | | | | | - ^f |

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Wurde in den Studien L-PLUS 1, L-PLUS 2 und M0626 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

| Endpunkt | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo |
|--|---------------|---|---------|---|-----------------------------------|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | Relatives Risiko [95 %-KI] p-Wert |
| Unerwünschte Ereignisse (UE; ergänzend dargestellt) | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 51 (47,7) | 107 | 52 (48,6) | - |
| L-PLUS 1 | 48 | 45 (93,8) | 48 | 48 (100) | - |
| M0626 | 16 | 16 (100) | 15 | 15 (100) | - |

| Endpunkt | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo |
|--|---------------|---|---------|---|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 7 (6,5) | 107 | 7 (6,5) | 1,02 [0,37; 2,80] 0,971 ^g |
| L-PLUS 1 | 48 | 1 (2,1) | 48 | 4 (8,3) | 0,48 [0,11; 2,05] 0,195 ^g |
| M0626 | 16 | 1 (6,3) | 15 | 1 (6,7) | 0,76 [0,11; 5,42] 0,819 ^g |
| Metaanalyse | | | | | 0,79 [0,30; 2,13] 0,419 ^h |
| Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 0 (0) | 107 | 1 (0,9) | 0,33 [0,01; 8,09] 0,529 ^a |
| L-PLUS 1 | 48 | 0 (0) | 48 | 0 (0) | - |
| M0626 | 16 | 0 (0) | 15 | 0 (0) | - |
| Metaanalyse | | | | | - ^b |
| Thromboembolische Ereignisse (SMQⁱ, UEs) | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 2 (1,9) | 107 | 2 (1,9) | 1,02 [0,15; 6,99] 0,988 ^g |
| L-PLUS 1 | 48 | 1 (2,1) | 48 | 1 (2,1) | 0,91 [0,10; 8,05] 0,950 ^g |
| M0626 | 16 | 0 (0) | 15 | 1 (6,7) | 0,25 [0,01; 4,23] 0,221 ^g |
| Metaanalyse | | | | | 0,75 [0,15; 3,79] 0,530 ^h |
| <p>a. Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).</p> <p>b. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in 2 von 3 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>c. Primärer Endpunkt der Studie L-PLUS 2 war der Anteil an Patientinnen und Patienten, die weder Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff noch Notfallmaßnahmen aufgrund von Blutungen nach Randomisierung und bis zu 7 Tage nach einem geplanten Eingriff benötigten. Der primäre Endpunkt der Studien L-PLUS 1 und M0626 war der Anteil der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, der keine Thrombozytentransfusion vor dem invasiven Eingriff erhielt. Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.</p> <p>d. Aufgrund von Heterogenität erfolgt keine eigene Berechnung gemäß eines Modells mit zufälligen Effekten. Bei qualitativer Evidenzsynthese der drei statistisch signifikanten Ergebnisse ergeben sich deutlich gleichgerichtete Effekte.</p> <p>e. In Modul 4 A liegen für alle 3 Studien die Ergebnisse für schwerwiegende Blutungen (SUE) vor. Insgesamt traten bei je 1 Patientin oder 1 Patient der Studien L-PLUS 1 und M0626 solche Ereignisse auf. Darüber</p> | | | | | |

hinaus erhielten je 1 Patientin oder 1 Patient in der Studie L-PLUS 2 und 2 Patientinnen oder Patienten in der Studie L-PLUS 1 eine Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung während der gesamten Studiendauer.

- f. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in 2 von 3 Studien die Ereignisse nicht nach WHO-Schweregradeinteilung vorlagen.
- g. Berechnung gemäß dem pharmazeutischen Unternehmer: Effekt und KI: CMH-Methode, stratifiziert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Klassifizierung, für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur; Nullzellenkorrektur von 0,5, falls zutreffend; p-Wert: für die Studien L-PLUS 1 und M0626 mittels des CMH-Tests, für Studie L-PLUS 2 mithilfe des Wald-Tests; keine Angaben, ob p-Werte für RR oder anderes Effektmaß bestimmt wurden
- h. Metaanalyse per Modell mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung; Berechnung des IQWiG aus den vom pharmazeutischen Unternehmer berichteten, unter Stratifizierung berechneten Effektschätzungen.
- i. Zusammengefasst aus folgenden SMQs: „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell / venös“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös“

Verwendete Abkürzungen:

CMH = Cochran-Mantel-Haenszel; k. A. = keine Angaben; KI = Konfidenzintervall; MedDRA = Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N = Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n = Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens einem) Ereignis; RR = relatives Risiko; SMQ = standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE = schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE = unerwünschtes Ereignis; vs. = versus; WHO: Weltgesundheitsorganisation

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

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

ca. 1 790 – 24 130 Patientinnen und Patienten

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 Mulpleo (Wirkstoff: Lusutrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 12. Mai 2022):

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

| Bezeichnung der Therapie | Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient |
|---------------------------------|---|
| Zu bewertendes Arzneimittel: | |
| Lusutrombopag ² | 1 442,69 € - 4 328,07 € |
| Zweckmäßige Vergleichstherapie: | |
| Beobachtendes Abwarten | Patientenindividuell unterschiedlich ³ |

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022)

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. Mai 2022 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

² In Ergänzung zu Lusutrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

³ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein.