

Tragende Gründe

zum 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

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 Lusutrombopag (Mulpleo) gemäß Fachinformation	3
2.1.2	Zweckmäßige Vergleichstherapie.....	3
2.1.3	Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens	6
2.1.4	Kurzfassung der Bewertung.....	11
2.2	Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen	11
2.3	Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	12
2.4	Therapiekosten	12
3.	Bürokratiekostenermittlung	15
4.	Verfahrensablauf	16

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 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 Lusutrombopag ist der 1. Dezember 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 30. November 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. März 2022 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 Lusutrombopag 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 Lusutrombopag 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 Lusutrombopag (Mupleo) gemäß Fachinformation

Mupleo 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 zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lusutrombopag:

Beobachtendes Abwarten

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 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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 Lusutrombopag folgende Arzneimittel zugelassen: Humanes Thrombozytenkonzentrat, Avatrombopag.
- zu 2. Eine nicht-medikamentöse Behandlung zu Lasten der GKV kommt in dem vorliegenden Anwendungsgebiet als zweckmäßige Vergleichstherapie nicht in Betracht
- zu 3. Zu Arzneimitteltherapien im vorliegenden Anwendungsgebiet liegen folgende Beschlüsse und Richtlinien des G-BA vor:

Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V:

Avatrombopag: Beschluss vom 16. September 2021

- zu 4. Der allgemeine Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet und ist in der „Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V“ dargestellt. Diesbezüglich ist festzustellen, dass belastbare Evidenz zu Therapieoptionen im vorliegenden Anwendungsgebiet insgesamt limitiert ist. Bei Patientinnen und Patienten, bei denen aufgrund einer chronischen Lebererkrankung eine Thrombozytopenie vorliegt, wird wegen des erhöhten Blutungsrisikos bei geplanten invasiven medizinischen Eingriffen in der Regel eine konservative Indikationsstellung zur Durchführung des Eingriffs vorgenommen. Präoperativ erfolgt dann die klinische Einschätzung des Blutungsrisikos unter Berücksichtigung des allgemeinen klinischen Zustands der Person und der Thrombozytopenie.

Neben Lusutrombopag ist der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist Avatrombopag in Deutschland zugelassen zur Behandlung von Erwachsenen mit schwerer Thrombozytopenie aufgrund einer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Für Avatrombopag wurde mit Beschluss vom 16. September 2021 festgestellt, dass der Zusatznutzen gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt ist. Vor diesem Hintergrund wird Avatrombopag nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie erachtet.

Weiterhin sind Thrombozytentransfusionen im Anwendungsgebiet („zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Blutungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein.“) zugelassen.

Die Entscheidung für eine Thrombozytentransfusion sowohl zur Prophylaxe als auch zur Akutbehandlung bei geplanten invasiven Eingriffen kann im vorliegenden Anwendungsgebiet nach ärztlicher Maßgabe getroffen werden. Die Evidenz für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist insgesamt sehr limitiert und die ableitbaren Empfehlungen sind nicht eindeutig: So wird für das vorliegende Anwendungsgebiet in der Leitlinie „European Association for the Study of the Liver“ (2018)² keine explizite Behandlungsempfehlung zur Thrombozytopenie allgemein oder spezifisch vor operativen Eingriffen gegeben. Basierend auf indirekter Evidenz spricht die Leitlinie des „National Institute for Health and Care Excellence (NICE)“ (2015)³ eine Empfehlung für den Einsatz einer Thrombozytentransfusion bei Patientinnen und Patienten mit Thrombozytopenie bei Vorliegen einer klinisch signifikanten Blutung aus. Laut NICE Leitlinie und der Leitlinie der „American Association of Blood Banks“ (2015)⁴ könne ein prophylaktischer Einsatz einer Thrombozytentransfusion für Personen mit einer Thrombozytopenie, die sich einer geplanten invasiven Prozedur unterziehen, in Erwägung gezogen werden. Dagegen wird in der amerikanischen Leitlinie der „American Association for the Study of Liver Diseases“ (2020)⁵ aufgrund fehlender Evidenz für den regelhaften Einsatz prophylaktischer Thrombozytentransfusionen eine patientenindividuelle Beurteilung bei Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie empfohlen.

Aus der wissenschaftlichen Literatur lässt sich kein eindeutiger Schwellenwert der Thrombozytenzahlen im Blut zum Einsatz einer Thrombozytentransfusion in Abhängigkeit eines konkreten invasiven Eingriffes feststellen. Die in Leitlinien genannten Thrombozytenwerte für den Einsatz von Thrombozytentransfusionen bewegen sich je nach Umfang des invasiven Eingriffes in einem Bereich zwischen $< 100\,000/\mu\text{l}$ und $< 20\,000/\mu\text{l}$. Darüber hinaus lassen sich nach dem derzeitigen Stand der medizinischen Erkenntnisse keine standardisierten Kriterien ableiten, nach denen die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten beurteilt wird. So spielen unter anderem die Art und Methode des invasiven Eingriffes, die Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation) als auch weitere begleitende Co-Faktoren eine Rolle.

² European Association for the Study of the Liver. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018;69(2):406-460.

³ National Clinical Guideline Centre. Blood transfusion [online]. London (GBR): National Institute for Health and Care Excellence; 2015. [Zugriff: 21.02.2022]. (NICE Guideline; Band 24).

⁴ Kaufman RM, Djulbegovic B, Gernsheimer T, Kleinman S, Tinmouth AT, Capocelli KE, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. *Ann Intern Med* 2015;162(3):205-213.

⁵ Northup PG, Garcia-Tsao G et al. Vascular Liver Disorders, Portal Vein Thrombosis, and Procedural Bleeding in Patients With Liver Disease: 2020 Practice Guidance by the American Association for the Study of Liver Diseases. *Hepatology* 2021; 73(1): 366-413.

Insgesamt geht aus der vorliegenden Evidenz hervor, dass der Einsatz von Thrombozytentransfusionen im vorliegenden Anwendungsgebiet überwiegend prophylaktisch mit einem gewissen zeitlichen Vorlauf zur Operation, aber auch als Akutbehandlung einer bedeutsamen Blutung patientenindividuell angezeigt sein kann, jedoch keine regelhafte Therapieoption darstellt, welche für alle Patientinnen und Patienten eingesetzt wird.

Daher wird im vorliegenden Anwendungsgebiet „Beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt, wobei im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein können. Im Rahmen einer klinischen Studie können Thrombozytentransfusionen bei Bedarf in beiden Studienarmen angezeigt sein.

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 Lusutrombopag wie folgt bewertet:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Begründung:

Für die Nutzenbewertung legt der pharmazeutische Unternehmer eine Metaanalyse der Daten der abgeschlossenen, doppelblinden, randomisierten Studien M0626, L-PLUS 1 und L-PLUS 2 zum Vergleich von Lusutrombopag mit Placebo vor.

In die Studien wurden Erwachsene eingeschlossen, welche eine chronische Lebererkrankung unterschiedlicher Ätiologie und eine schwere Thrombozytopenie (definiert als Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$) sowie ein Child-Pugh-Stadium von A oder B aufwiesen. Für die in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten musste ein invasiver Eingriff geplant sein.

M0626

Die Studie M0626 wurde zwischen August 2012 und April 2013 in 63 Zentren in Japan durchgeführt. Es wurden ausschließlich Erwachsene eingeschlossen, bei denen als invasiver Eingriff eine perkutane Ablation der Leber aufgrund eines hepatozellulären Karzinoms geplant war.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 69 Jahre alt und wiesen einen mittleren Thrombozytenausgangswert von ca. $42 \times 10^9/l$ auf. 58 % der Personen hatten ein Child-Pugh-Stadium von A. Die häufigste Ursache der chronischen Lebererkrankung war eine chronische Hepatitis C.

In der Studie M0626 wurden insgesamt 61 Patientinnen und Patienten auf insgesamt 4 Studienarme randomisiert: Lusutrombopag 3 mg (N=16); Lusutrombopag 2 mg (N=15),

Lusutrombopag 4 mg (N=15) und Placebo (N=15). Zur Nutzenbewertung wurden nur die Ergebnisse der Patientinnen und Patienten herangezogen, die 3 mg Lusutrombopag erhielten.

Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Thrombozytenausgangswert ($< 35 \times 10^9/l$ vs. $\geq 35 \times 10^9/l$ bis $< 45 \times 10^9/l$ vs. $\geq 45 \times 10^9/l$) und Child-Pugh-Stadium (A vs. B).

L-PLUS 1

Die Studie L-PLUS 1 wurde zwischen Oktober 2013 und Mai 2014 in 81 Zentren in Japan durchgeführt.

Die in der Studie durchgeführten Eingriffe umfassten unter anderem Eingriffe an der Leber (Radiofrequenzablation, transarterielle Chemoembolisation) und gastrointestinale Eingriffe (endoskopische Varizenligatur, endoskopische Injektionssklerotherapie). Nicht erlaubte Eingriffe waren unter anderem Laparotomien, Thorakotomien und Kraniotomien. Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 68 Jahre alt und wiesen einen mittleren Thrombozytenausgangswert von ca. $40 \times 10^9/l$ auf. Jeweils die Hälfte der Patientinnen und Patienten hatten ein Child-Pugh-Stadium von A bzw. B. Die häufigste Ursache der chronischen Lebererkrankung war eine chronische Hepatitis C.

Insgesamt wurden 97 Personen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=49 Lusutrombopag und N=48 Placebo). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Thrombozytenausgangswert ($< 35 \times 10^9/l$ vs. $\geq 35 \times 10^9/l$ bis $< 45 \times 10^9/l$ vs. $\geq 45 \times 10^9/l$) und geplantem invasiven Eingriff (Leberablation/ -coagulation vs. andere).

L-PLUS 2

Die multinationale Studie L-PLUS 2 wurde von Juli 2015 bis April 2017 in 138 Studienzentren in Amerika, Europa, Australien und Asien durchgeführt. In die Studie L-PLUS 2 wurden Personen eingeschlossen, bei denen ein invasiver Eingriff geplant war, welcher wahrscheinlich eine Thrombozytentransfusion erfordern musste. Es bestanden die gleichen Vorgaben hinsichtlich der ausgeschlossenen invasiven Eingriffe wie in der Studie L-PLUS 1.

Die Patientinnen und Patienten waren im Mittel 56 Jahre alt und wiesen einen mittleren Thrombozytenausgangswert von ca. $38 \times 10^9/l$ auf. 63 % der Personen hatten ein Child-Pugh-Stadium von A. Die häufigste Ursache der chronischen Lebererkrankung war eine chronische Hepatitis C.

Insgesamt wurden 215 Personen im Verhältnis 1:1 auf die beiden Studienarme randomisiert (N=108 Lusutrombopag und N=107 Placebo). Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Thrombozytenausgangswert ($< 35 \times 10^9/l$ vs. $\geq 35 \times 10^9/l$) und geplantem invasiven Eingriff (Leberablation/ -coagulation vs. andere).

Zu den in den Studien durchgeführten Interventionen

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Lusutrombopag erfolgte gemäß den Vorgaben der Fachinformation. Die Durchführung der invasiven Eingriffe erfolgte an Tag 9 - 14 nach der 7-tägigen Behandlung mit Lusutrombopag bzw. Placebo. Die Nachbeobachtungsphase umfasste 28 Tage und endete maximal 35 Tage nach Randomisierung.

In allen drei Studien bestand die Möglichkeit, prophylaktische und/oder akute Thrombozytentransfusionen nach Einschätzung der Prüffärztin bzw. des Prüfarztes in beiden Studienarmen durchzuführen, wobei sich die Vorgaben zwischen den Studien unterschieden. Die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion vor dem invasiven Eingriff wurde anhand der präoperativ (≤ 2 Tage vor dem invasiven Eingriff) bestimmten Thrombozytenzahl festgestellt. Hierbei waren in der Studie L-PLUS 2 bei Thrombozytenwerten von $< 50 \times 10^9/l$ prophylaktische Thrombozytentransfusionen vorgeschrieben, während in den Studien L-PLUS 1 und M0626 bei Thrombozytenzahlen unterhalb dieses Wertes Thrombozytentransfusionen verabreicht werden durften. Weiterhin waren Thrombozytentransfusionen im Rahmen von Notfallmaßnahmen aufgrund von akuten Blutungen möglich. Weitere Begleitmedikationen bzw. Rettungsmaßnahmen aufgrund von Blutungen waren unter Einschränkungen erlaubt, wurden jedoch nur bei einer Person der Studie L-PLUS 2 und einer Person in der Studie L-PLUS 1 durchgeführt.

Anzahl und Zeitpunkt der Thrombozytentransfusionen wurden dokumentiert. Eine Dokumentation des mit dem invasiven Eingriff verbundenen Blutungsrisikos erfolgte in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 nicht. Die Beurteilung des Blutungsrisikos ist von einer Vielzahl unterschiedlicher Faktoren abhängig (z.B. Art und Methode des invasiven Eingriffes, Art des geplanten Narkoseverfahrens, der Umfang einer Resektion, die Möglichkeit der lokalen Blutstillung, die plasmatische Gerinnung, Art und Stadium der Lebererkrankung, Komorbiditäten wie Niereninsuffizienz, Begleitmedikationen (insbesondere Antikoagulation)) und daraus resultierend zwischen den verschiedenen Leitlinien bzw. Empfehlungen nicht einheitlich kategorisiert. Entsprechend können anhand der vorliegenden Evidenz und unter Berücksichtigung der Ausführungen der medizinischen Fachgesellschaft im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens keine einheitlichen Kriterien zur Beurteilung des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten abgeleitet werden.

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigte sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 ist keine Person verstorben.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Der primäre 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 dem Eingriff benötigten. Der primäre Endpunkt der Studien L-PLUS 1 und M0626 war der Anteil der Patientinnen und Patienten, die keine Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff erhielt. Bei der Betrachtung der Ergebnisse zum Endpunkt „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ zeigt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Lusutrombopag in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626.

Aus den vorliegenden Patientencharakteristika und der Art der geplanten Eingriffe der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 geht allein nicht hervor, dass bei den in die Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert war. Insbesondere für Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko werden in Leitlinien eher geringere Thrombozytengrenzwerte angesetzt oder es wird empfohlen, auf eine prophylaktische Thrombozytentransfusion zu verzichten. Auch im Rahmen der mündlichen Anhörung zur Nutzenbewertung von Lusutrombopag wurde von der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) erläutert, dass eine generelle Indikation für die Durchführung einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion bei invasiven Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko auch bei Vorliegen eines Thrombozytenwertes von $< 50 \times 10^9/l$ üblicherweise nicht gegeben ist.

Gemäß den Einschlusskriterien der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Screenings einen Thrombozytenausgangswert von $< 50 \times 10^9/l$ aufweisen. Die ärztliche Entscheidung über eine präoperative Thrombozytengabe erfolgte anhand des Thrombozytenwertes zum Zeitpunkt ≤ 2 Tage vor dem invasiven Eingriff, wobei in der Studie L-PLUS 2 bei Thrombozytenwerten von $< 50 \times 10^9/l$ eine prophylaktische Thrombozytentransfusion vorgeschrieben und in den Studien L-PLUS 1 und M0626 ab diesem Grenzwert erlaubt war.

Eine Auswertung der weiteren Gründe für die ärztliche Entscheidung bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 wurde nicht vorgelegt. Somit kann nicht bewertet werden, inwieweit prophylaktische Thrombozytentransfusionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 indiziert waren.

Im Rahmen des vorliegenden Stellungnahmeverfahrens zur Nutzenbewertung von Lusutrombopag und des Stellungnahmeverfahrens zu Avatrombopag (Beschluss vom 16. September 2021) wurde diskutiert, dass Thrombozytentransfusionen mit relevanten Folgekomplikationen (z.B. Alloimmunisierung, bakterielle und virale Infektionen, transfusionsassoziiertes Lungenödem (TRALI)) einhergehen können. Das Risiko für transfusionsassoziierte Folgekomplikationen steigt vor allem bei einer regelmäßigen Durchführung von Thrombozytentransfusionen. Allerdings bezieht sich das vorliegende Anwendungsgebiet auf die Behandlung einer Thrombozytopenie vor einem geplanten invasiven Eingriff. Vor diesem Hintergrund wird die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von transfusionsassoziierten Folgekomplikationen als gering eingeschätzt. Weiterhin wäre eine Alloimmunisierung aufgrund der möglichen Begünstigung einer Abstoßungsreaktion insbesondere für Patientinnen und Patienten relevant, bei denen nachfolgend eine Lebertransplantation durchgeführt werden soll. Belastbare Daten über die Höhe des Risikos für das Auftreten einer Alloimmunisierung bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.

In den vorliegenden Studien zeigte sich im Hinblick auf eine potentielle Vermeidung von akuten Folgekomplikationen der Thrombozytentransfusion kein statistisch signifikanter Unterschied in patientenrelevanten Endpunkten der Kategorien Morbidität und/oder Nebenwirkungen. Angesichts der begrenzten Nachbeobachtungsdauer der Studien L-PLUS 2,

L-PLUS 1 und M0626 sind keine Schlussfolgerungen hinsichtlich einer potentiellen Vermeidung längerfristiger transfusionsassoziierter Folgekomplikationen möglich.

Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 traten bei je einer Person schwerwiegende Blutungen auf, jedoch wurden Blutungsereignisse nicht nach WHO-Schweregradeinteilung erfasst. Ein Zusatznutzen von Lusutrombopag für den Endpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 ist somit nicht belegt.

Lebensqualität

Daten zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität wurden in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 nicht erhoben.

Nebenwirkungen

Unerwünschte Ereignisse traten in den Studienarmen bei der Studie L-PLUS 2 bei $> 40\%$, in der Studie L-PLUS 1 bei $> 90\%$ und in der Studie M0626 bei 100% der Patientinnen und Patienten auf. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse gesamt“ werden lediglich ergänzend dargestellt. Beim Endpunkt schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE) zeigt die Metaanalyse der drei Studien keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen. Für den Endpunkt Abbruch wegen UE liegt in der Studie L-PLUS 2 kein signifikanter Unterschied zwischen den Studienarmen vor. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 traten keine Ereignisse zu diesem Endpunkt auf. Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Metaanalyse der drei Studien.

Gesamtbewertung / Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag wurde seitens des pharmazeutischen Unternehmers eine Metaanalyse der doppelblinden, randomisierten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zum Vergleich von Lusutrombopag versus Placebo mit Ergebnissen zur Mortalität, Morbidität und zu Nebenwirkungen vorgelegt.

Für das Gesamtüberleben zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

In der Endpunktkategorie Morbidität liegen Ergebnisse für die Endpunkte „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ und „Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 “ vor.

Für den Endpunkt „Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 “ zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Ein Zusatznutzen von Lusutrombopag für diesen Endpunkt ist somit nicht belegt.

Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse zeigt sich jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Lusutrombopag und Placebo. Ein Zusatznutzen von Lusutrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten in der Endpunktkategorie Nebenwirkungen ist daher nicht belegt.

Zusammenfassend ist ein Zusatznutzen von Lusutrombopag gegenüber beobachtendem Abwarten nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Mulpleo“ mit dem Wirkstoff Lusutrombopag. Der Wirkstoff Lusutrombopag wird angewendet zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA „Beobachtendes Abwarten“ bestimmt, wobei im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie auch patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein können. Im Rahmen einer klinischen Studie können Thrombozytentransfusionen bei Bedarf in beiden Studienarmen angezeigt sein.

Der pharmazeutische Unternehmer legt eine metaanalytische Auswertung der Daten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 vor, in denen Lusutrombopag gegen Placebo verglichen wird. Eine Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität fand in den Studien nicht statt.

Beim Endpunkt Mortalität und für den Morbiditätsendpunkt Blutungen mit WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wird kein Zusatznutzen abgeleitet.

Für die Endpunkte schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SUE), Abbruch wegen UE und thromboembolische Ereignisse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Studienarmen vor.

Insgesamt ist ein Zusatznutzen von Lusutrombopag somit 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 Patientenzahlen zugrunde, welche im Beschluss zur Nutzenbewertung des Wirkstoffes Avatrombopag zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, festgestellt wurden (Beschluss vom 16. September 2021). Diese sind aufgrund folgender Aspekte mit Unsicherheiten behaftet:

Die breite Spanne der Zielpopulation beruht ausschließlich auf einer ausgewiesenen Spanne zu den Anteilswerten einer schweren Thrombozytopenie, deren oberer Bereich tendenziell als Überschätzung eingestuft wird. Es bestehen Unsicherheiten inwieweit die herangezogene Diagnosegruppe und der entsprechende ICD-Code eine hinreichende Herleitung der Anzahl der Erwachsenen mit einer schweren Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung ermöglichen. Zudem ist die Anzahl von Erwachsenen mit Leberzirrhose im Jahr 2021 mit Unsicherheiten behaftet, da diese anhand einer Extrapolation mithilfe einer linearen Regression mit einem geringen Wert zum Bestimmtheitsmaß ermittelt wurde. Die Anteilswerte der herangezogenen Studien für eine schwere Thrombozytopenie sind aufgrund der Betrachtung von selektierten Populationen oder von Daten aus einzelnen Krankenhäusern größtenteils mit Unsicherheiten versehen. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten eher im unteren Bereich der Spanne zu erwarten.

Die Unsicherheiten hinsichtlich der herangezogenen Diagnosegruppe und der entsprechenden ICD-Codes sowie bezüglich der ausgewiesenen Spanne treffen für die im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Lusutrombopag berechneten Patientenzahlen ebenfalls zu. Nach Auffassung des G-BA stellen die hier vorliegenden Patientenzahlen daher keine eindeutig bessere Schätzung gegenüber den Patientenzahlen aus dem vorherigen Beschluss zu Avatrombopag dar.

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 Mulpleo (Wirkstoff: Lusutrombopag) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung:

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

(letzter Zugriff: 12. Mai 2022)

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Mai 2022).

Behandlungsdauer:

Das vorliegende Anwendungsgebiet von Lusutrombopag bezieht sich auf die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Die Anzahl der Behandlungen pro Patientin bzw. Patient pro Jahr kann somit in Abhängigkeit der Anzahl der geplanten invasiven Eingriffe in

einem Jahr patientenindividuell unterschiedlich sein. Für die vorliegende Berechnung werden ein bis drei invasive Eingriff pro Jahr zugrunde gelegt⁶.

Die Durchführung von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen zur Reduktion des Blutungsrisikos der Patientinnen und Patienten sowie der Einsatz von Thrombozytentransfusionen zur Behandlung akuter Blutungen während oder nach einem invasiven Eingriff stellt im vorliegenden Anwendungsgebiet eine Maßnahme dar, welche patientenindividuell im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie indiziert sein kann. Da sich sowohl die Art des invasiven Eingriffes und des damit assoziierten Blutungsrisikos als auch die Menge der durchgeführten invasiven Eingriffe pro Jahr je nach Patientin bzw. Patient unterscheiden kann, sind die Kosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie patientenindividuell unterschiedlich.

Auch in Ergänzung zu Lusutrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lusutrombopag ⁷	1 x täglich	1 - 3	7	7 - 21
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ⁸			

⁶ EPAR Doptelet (Avatrombopag): https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/doptelet-epar-public-assessment-report_en.pdf (letzter Zugriff: 12. April 2022).

⁷ In Ergänzung zu Lusutrombopag können Thrombozytentransfusionen angezeigt sein.

⁸ Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie können patientenindividuell Thrombozytentransfusionen indiziert sein.

Verbrauch:

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					
Lusutrombopag ⁷	3 mg	3 mg	1 x 3 mg	7 - 21	7 x 3 mg – 21 x 3 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ⁸				

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 (Apotheke nabgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lusutrombopag 3 mg ⁷	7 FTA	1 528,46 €	1,77 €	84,00 €	1 442,69 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Patientenindividuell unterschiedlich ⁸				
Abkürzungen: FTA = Filmtablette					

Stand Lauer-Taxe: 1. Mai 2022

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. regelhafte 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.

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 6. November 2018 die zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt.

Am 30. November 2021 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerFO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Lusutrombopag beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 30. November 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 Lusutrombopag beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 25. Februar 2022 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. März 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 11. April 2022 statt.

Am 14. April 2022 wurde dem G-BA vom IQWiG eine neue Version der Dossierbewertung des IQWiG übermittelt. Diese Version 1.1 vom 14. April 2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 25. Februar 2022. Das Bewertungsergebnis wurde durch die Änderungen in Version 1.1 im Vergleich zur Version 1.0 nicht beeinflusst.

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 10. Mai 2022 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. Mai 2022 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	6. November 2018	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	6. April 2022	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	11. April 2022	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	21. April 2022 4. Mai 2022	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Mai 2022	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. Mai 2022	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 19. Mai 2022

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken