

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Lusutrombopag

Vom 19. Mai 2022

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage.....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung.....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	15
4.	Verfahrensablauf.....	15
5.	Beschluss	18
6.	Anhang	25
6.1	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	25
B.	Bewertungsverfahren	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung.....	30
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	30
2.2	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen.....	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung.....	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	38
5.1	Stellungnahme der Shionogi GmbH.....	38

5.2	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	63
5.3	Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH	70
5.4	Stellungnahme des BPI.....	78
5.5	Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten	83
5.6	Stellungnahme des vfa	92
5.7	Stellungnahme Dr. Günther	96
D.	Anlagen	102
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	102
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	113

A. Tragende Gründe und Beschluss

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 (Mulpleo) gemäß Fachinformation

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 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. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

¹ Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

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.

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

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.

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 geplante 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 geplante 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 Prüferin bzw. des Prüfers 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 transfusionsassoziiierter 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-Steuer: 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

5. Beschluss



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 21.06.2022 B2

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 18. Februar 2019):

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 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

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

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.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

- 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

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 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.</p>					

- 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.

6. Anhang

6.1 Veröffentlichung im Bundesanzeiger



Bundesministerium für Gesundheit

Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

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.

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



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

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 $\geq 2^e$

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)	–
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

a Berechnung des IQWiG, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode).

b Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in 2 von 3 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.

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.

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.

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 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 bis 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.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 30. November 2021 ein Dossier zum Wirkstoff Lusutrombopag eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. März 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lusutrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung) - Ger



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lusutrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Lusutrombopag
- **Handelsname:** Mulpleo
- **Therapeutisches Gebiet:** Thrombozytopenie (Krankheiten des Blutes und der blutbildenden Organe)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Shionogi GmbH

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.12.2021
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.03.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.03.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Mai 2022
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Aktuelle Information anlässlich der Risikobewertung des RKI zu COVID-19

Aufgrund der zwingend angezeigten Infektionsschutzmaßnahmen wird die mündliche Anhörung derzeit mittels Videokonferenz durchgeführt.

Informationen zur Teilnahme an der Anhörung erhalten Sie nach erfolgreicher Anmeldung.

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2021-12-01-D-731)

Modul 1

(pdf 362,63 kB)

Modul 2

(pdf 485,73 kB)

Modul 3

(pdf 939,73 kB)

Modul 4A

(pdf 4,09 MB)

Modul 4A – Anhang 4-G

(pdf 3,70 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(pdf 1,18 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Lusutrombopag (Mulpleo)

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

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

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Lusutrombopag:

Beobachtendes Abwarten

Stand der Information: Januar 2019

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Neubewertung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es wird darauf hingewiesen, dass die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V erfolgt.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.03.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(pdf 859,41 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.03.2022
 - Mündliche Anhörung: 11.04.2022
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(doc 57,50 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.03.2022** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Lusutrombopag - 2021-12-01-D-731*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung wird am 11.04.2022 in der Geschäftsstelle des G-BA durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.04.2022 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Anmeldebestätigungen werden nach Ablauf der Anmeldefrist versandt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Mai 2022). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Lusutrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung) - Ger
Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. April 2022 um 16:30 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Lusutrombopag**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Shionogi GmbH	22.03.2022
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)	16.03.2022
Swedish Orphan Biovitrum GmbH	21.03.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	22.03.2022
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)	22.03.2022
UKSH Kiel, Dr. Günther	22.03.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.03.2022

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Shionogi GmbH						
Frau Dr. Heiden	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Brozek	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Kölling	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Volz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)						
Frau Glogger	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Bazarganipour	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Swedish Orphan Biovitrum GmbH						
Frau Dr. Glockner	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Mechelke	ja	ja	nein	nein	nein	ja
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Anton	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Frau Berthold	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS)						
Herr Prof. Dr. Lange	nein	ja	ja	nein	nein	nein
UKSH Kiel, Dr. Günther						
Herr Dr. Günther	ja	ja	ja	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme der Shionogi GmbH

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag (Mulpleo®)
Stellungnahme von	Shionogi GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

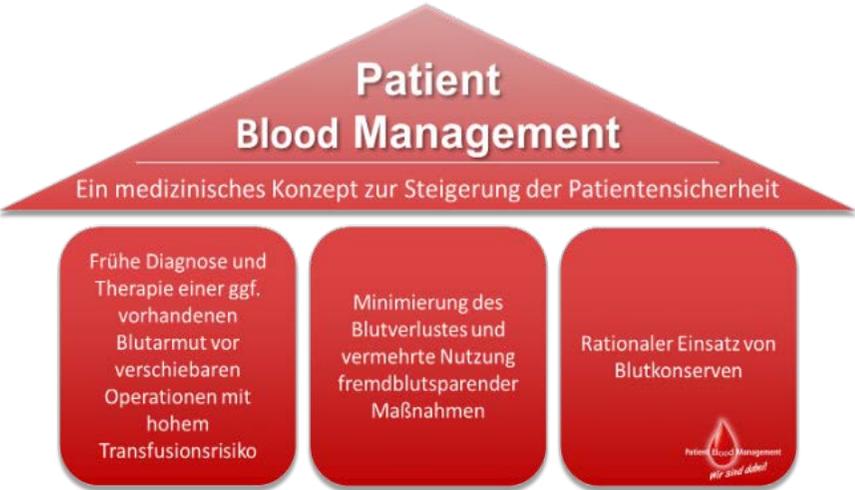
Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lusutrombopag (Mulpleo®) ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen. Der medizinische Nutzen von Lusutrombopag ist mit der Zulassung durch die European Medicines Agency (EMA) bestätigt [2].</p> <p>Lusutrombopag ist ein oral wirksamer, niedermolekularer Thrombopoetin (TPO)-Rezeptor-Agonist, der selektiv auf die Transmembrandomäne des humanen TPO-Rezeptors auf Megakaryozyten wirkt und zu einem Anstieg an Thrombozyten führt [3, 4]. Erwachsene Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer chronischen Lebererkrankung eine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/μl) [5] entwickelt haben und sich einer invasiven Prozedur unterziehen müssen, haben einen besonders hohen therapeutischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren prophylaktischen Therapie vor einem invasiven Eingriff. Diese Patienten weisen ein hohes individuelles Blutungsrisiko auf und sind im Falle einer Blutung besonders gefährdet. Patienten mit chronischen Lebererkrankungen müssen sich aufgrund ihrer Grunderkrankung sehr häufig invasiven Prozeduren unterziehen [5].</p> <p>Die Shionogi GmbH hat am 30.11.2021 ein Nutzendossier für den Wirkstoff Lusutrombopag zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) eingereicht (Vorgangsnummer: 2021-12-01-D-731). Das Nutzenbewertungsverfahren begann am 01.12.2021. Die Bewertung von Lusutrombopag (Mulpleo®) erfolgte durch das Institut für Qualität und</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und wurde am 01.03.2022 veröffentlicht (Auftragsnummer: A21-157) [6].</p> <p>Gesamtschau und Zusatznutzen aus Sicht der Shionogi GmbH</p> <p>Mit Lusutrombopag gibt es eine wirksame und gut verträgliche prophylaktische Therapie zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/μl) bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen.</p> <p>Lusutrombopag wird mit einer Dosierung von 3 mg einmal täglich oral über 7 Tage und unabhängig von Mahlzeiten eingenommen [3]. Obwohl die Thrombozytentransfusion aus physiologischer Perspektive zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/μl) zweckmäßig erscheint, gibt es erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich ihrer Dosierung, Effektivität und Wirkdauer. Im Gegensatz zur Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist die Anwendung von Lusutrombopag kein invasiver Eingriff. Weiterhin sind verschiedene Risiken und Nebenwirkungen mit den Transfusionen verbunden: bei jeder Transfusion können unerwünschte Transfusionsreaktionen, wie allergische Reaktionen, Infektionen oder transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz auftreten, die lebensbedrohlich sein können [7]. Ein Teil der Patientinnen und Patienten entwickelt zudem aufgrund wiederholter Thrombozytentransfusionen einen Zustand der Refraktärität, evident dadurch, dass kein adäquater Anstieg der Thrombozytenzahl festgestellt werden kann [5]. Da Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen erhöhten Verbrauch und eine erhöhte Sequestration von Thrombozyten aufweisen, ist auch die tatsächliche Wirkdauer von Thrombozytentransfusionen ungewiss. Daten belegen,</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>dass insbesondere für Patientinnen und Patienten, die aufgrund ihrer chronischen Lebererkrankung bereits unter einer schweren Thrombozytopenie leiden, ein Nachweis von funktionstüchtigen Thrombozyten, im Vergleich zu Gesunden, nicht mit einem klaren und verlässlichen Zeitraum assoziiert werden kann [8].</p> <p>Die normale Lebensdauer zirkulierender Thrombozyten beträgt 9 bis 10 Tage. Bei einer Spende gelangen Thrombozyten jeden Alters in das Thrombozytenkonzentrat, und mit dessen Lagerung, bis zu 4 Tage bei $+22 \pm 2 \text{ }^\circ\text{C}$, ist ihre Lebensdauer und Funktionsfähigkeit von Anfang an heterogen und nimmt bis zum Zeitpunkt der Transfusion weiter ab [9]. Zudem birgt die Lagerung bei Raumtemperatur weitere Risiken, so ist die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Kontamination deutlich höher als bei anderen gekühlten Blutpräparaten. Die Thrombozyten müssen zudem unter permanenter Agitation gelagert werden. Auch die rechtzeitige Beschaffung von Thrombozytenkonzentraten kann für manche Krankenhäuser zur Herausforderung werden. Des Weiteren ist man auf die Spendebereitschaft der Bevölkerung angewiesen.</p> <p>Die WHO empfiehlt insgesamt die Anwendung von alternativen Methoden, um den Einsatz von Blutprodukten zu minimieren und das mit Thrombozytentransfusionen-assoziierte Risiko zu minimieren [10]. Auch das Patient Blood Management, ein „medizinisches Konzept zur Steigerung der Patientensicherheit durch Stärkung der körpereigenen Blutreserven“ [1], das durch die WHO gefördert wird, fordert den Einsatz von fremdblutsparenden Maßnahmen (siehe Abbildung 1).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
 <p>Das Diagramm zeigt ein Hausmodell für Patient Blood Management. Das Dach ist ein rotes Dreieck mit der Aufschrift 'Patient Blood Management' und dem Untertitel 'Ein medizinisches Konzept zur Steigerung der Patientensicherheit'. Darunter befinden sich drei rote, abgerundete Rechtecke. Das linke Rechteck enthält den Text: 'Frühe Diagnose und Therapie einer ggf. vorhandenen Blutarmut vor verschiebaren Operationen mit hohem Transfusionsrisiko'. Das mittlere Rechteck enthält: 'Minimierung des Blutverlustes und vermehrte Nutzung fremdblutsparender Maßnahmen'. Das rechte Rechteck enthält: 'Rationaler Einsatz von Blutkonserven'. Unten rechts im rechten Rechteck ist ein kleines Logo mit dem Text 'Patient Blood Management wir sind dabei!' zu sehen.</p> <p><i>Abbildung 1 – Konzept zum Patient Blood Management [1]</i></p> <p><u>Lusutrombopag</u> Die Behandlung mit Lusutrombopag erfolgt vor der geplanten invasiven Prozedur über insgesamt 7 Tage. Ein initialer Anstieg der Thrombozytenzahl zeigt sich nach 5 bis 6 Tagen, das Maximum der absoluten Thrombozytenzahl ist nach 12 bis 14 Tagen erreicht und nach etwa 28 Tagen kehrt die Thrombozytenzahl zum Ausgangswert zurück [11].</p> <p>Dies bietet folgende Vorteile:</p> <ul style="list-style-type: none">• Lusutrombopag erhöht die endogene Thrombozytenproduktion.	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Der Therapieerfolg kann präoperativ kontrolliert werden. Dies führt zu einer besseren Planbarkeit und Sicherheit des invasiven Eingriffs.• Auch weitere invasive Prozeduren können bei einer adäquaten Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Lusutrombopag bietet damit eine höhere Verlässlichkeit und birgt nicht das Risiko einer Refraktärität, die bei einer häufigen Anwendung von Thrombozytenkonzentraten auftreten kann.• Thrombozytentransfusionen und damit auch das Risiko für transfusionsbedingte Nebenwirkungen können vermieden werden. <p>Durch die hohe Wirksamkeit in Verbindung mit einem vorteilhaften Sicherheitsprofil, deckt Lusutrombopag den bisher ungedeckten therapeutischen Bedarf nach einem Arzneimittel für eine prä-operative Erhöhung der Thrombozytenzahl, dessen Einsatzmöglichkeiten nicht durch potenziell schwerwiegende Nebenwirkungen oder bedeutende Risiken eingeschränkt wird.</p> <p>Die drei vorliegenden pivotalen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sowie deren meta-analytische Zusammenfassung werden für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens herangezogen. L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sind jeweils randomisierte, doppelblinde, placebokontrollierte Studien. Alle drei Studien vergleichen die Wirksamkeit von Lusutrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „beobachtendes Abwarten“ zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen</p>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen. Nach einer bis zu 28-tägigen Screeningperiode erhielten die Patientinnen und Patienten in allen drei Studien in der Interventionsgruppe Lusutrombopag entsprechend der Vorgaben in der Fachinformation. Die prophylaktische sowie therapeutische Gabe von Thrombozytenkonzentraten war, sofern indiziert, in beiden Behandlungsgruppen gestattet.</p> <p>Gemäß den Kriterien der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag als beträchtlich einzustufen, da im Vergleich zur zVT ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen sowie milden Blutungen erreicht wird. Somit zeigt die prä-operative Gabe von Lusutrombopag einen signifikanten Vorteil in der Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag im Vergleich zur zVT komplementiert. Die Subgruppenanalysen zeigen einen konsistenten Behandlungseffekt von Lusutrombopag gegenüber der zVT, sodass über alle Subgruppen hinweg ein Zusatznutzen vorliegt. Damit basiert der Zusatznutzen auf Vorteilen in der Endpunktkategorie Morbidität bei einem sehr guten Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil.</p> <p>In der Zusammenschau ergibt sich daher für die gesamte Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Lusutrombopag, ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Lusutrombopag gegenüber der zVT.</p>	<p>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, der 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.</p> <p>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)</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Übersicht der in der Stellungnahme adressierten Punkte</p> <p>Die Stellungnahme der Shionogi GmbH bezieht sich insbesondere auf die folgenden Sachverhalte aus der vom IQWiG durchgeführten Nutzenbewertung zu Lusutrombopag:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Die Umsetzung der zVT ist leitliniengerecht und der Endpunkt „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ ist interpretierbar. 2. Der Endpunkt „Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie“ ist klinisch relevant. 3. Anmerkungen zur Behandlungsdauer sowie zur Rationale der Darstellung der UE nach SOC und PT (Meta-Analyse). 	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 4, S. 14	<p>Stellungnahme zu Punkt 1) Umsetzung der zVT gemäß Leitlinie sachgerecht</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung</p> <p><i>„In den Studien war die Gabe prophylaktischer Thrombozytentransfusionen unmittelbar an die Thrombozytenzahl vor dem invasiven Eingriff geknüpft. Dies ist nicht sachgerecht. Es lässt sich nicht beurteilen, ob prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei den Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 jeweils erforderlich waren, da keine Angaben zu weiteren Gründen vorliegen. Daher ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien zu Lusutrombopag nur mit Einschränkungen umgesetzt. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Situation insbesondere, dass der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nicht interpretierbar ist.“</i></p> <p><i>„Auch der G-BA hat sich unter Nennung der oben genannten Aspekte in einer früheren Nutzenbewertung entsprechend geäußert und ausgeführt, dass sich nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse keine standardisierten Kriterien ableiten lassen, nach denen die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten beurteilt wird [17].“</i></p>	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Kriterien zur Einschätzung der Transfusionsbedürftigkeit</p> <p>Die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten lässt sich gemäß aktuell verfügbaren Leitlinien, u. a. der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer (BÄK) [8], anhand der folgenden drei Parameter ableiten:</p> <ul style="list-style-type: none"> • das Vorliegen einer schweren Thrombozytopenie, d. h. einem Thrombozytenwert von < 50.000/μl • das patientenindividuelle Blutungsrisiko und • das Blutungsrisiko des invasiven Eingriffes. <p>Das Blutungsrisiko während eines Eingriffs und somit die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion ist patientenindividuell unterschiedlich. Dies ist von einer Reihe von Faktoren abhängig, u. a. vom gesundheitlichen Zustand des Patienten, dem geplanten invasiven Eingriff, dem Umfang des Eingriffes, der Patientenhistorie, der Begleitmedikation und den Komorbiditäten. In der Leitlinie wird spezifisch darauf hingewiesen, dass Patientinnen und Patienten nach allgemeinem Stand der Wissenschaft mit einem Thrombozytenwert > 50.000/μl kein erhöhtes Blutungsrisiko haben. Im Umkehrschluss sind Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie, d. h. einem Thrombozytenwert < 50.000/μl, einem erhöhten Risiko für mitunter lebensbedrohlichen Blutungen ausgesetzt. Dies bestätigt die Relevanz eines</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Thrombozytenwerts von < 50.000/μl als geeignetes Kriterium zur Beurteilung der Notwendigkeit einer prophylaktischen Thrombozytentransfusion für die in den klinischen Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. Die Leitlinie gibt zudem folgende Empfehlung zur Thrombozytentransfusion: „prophylaktisch bei größeren operativen Eingriffen und Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko unmittelbar präoperativ bei Thrombozytenzahlen < 50.000/μl empfohlen“. Bei Eingriffen mit sehr hohem Risiko wird ein Thrombozyten-Grenzwert von „< 70.000 bis 100.000/μl“ empfohlen.</p> <p>Die Shionogi GmbH stimmt dem IQWiG zu, dass eine Vielzahl an Kriterien die Transfusionsbedürftigkeit beeinflussen, daher wurden in den vorliegenden Studien neben dem Thrombozytenwert auch weitere Kriterien in die Entscheidungsfindung einbezogen. Im Rahmen einer klinischen Studie ist jederzeit das ärztliche Ermessen ausschlaggebend für jeden Behandlungsschritt. Daher ist grundsätzlich davon auszugehen, dass das ärztliche Personal die Patienten mit Transfusion zuvor als transfusionsbedürftig eingestuft haben.</p> <p>Darüber hinaus stellt sich die Frage, inwiefern im Rahmen einer klinischen Studie eine aus Sicht des IQWiG und G-BA adäquate Umsetzung der zVT durchführen lässt, wenn sich „nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse keine standardisierten Kriterien ableiten lassen, nach denen die Transfusionsbedürftigkeit</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>der Patientinnen und Patienten beurteilt wird“.</i> Die fehlende Standardisierung kann daher nicht zuungunsten für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen werden. Zudem ist der Thrombozytenwert das einzige Kriterium, dass in der Leitlinie quantifiziert wird und eine Beurteilung der Transfusionsbedürftigkeit zulässt. Aus Sicht von der Shionogi GmbH wurde die Transfusionsbedürftigkeit mit den Kriterien zur Thrombozytentransfusion unter Berücksichtigung der Limitationen in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 berücksichtigt.</p> <p>Interpretierbarkeit des Endpunktes „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“</p> <p>Die Shionogi GmbH begrüßt die Einstufung des Endpunktes „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ als patientenrelevant. Es ist jedoch nicht nachvollziehbar mit welcher Begründung der Endpunkt als „nicht interpretierbar“ eingestuft wurde. Unter Berücksichtigung der bereits diskutierten Limitationen bezüglich der Einschätzung der Transfusionsbedürftigkeit ist der Endpunkt aus Sicht von der Shionogi GmbH für die Nutzenbewertung interpretierbar und zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen. Dies wird durch die oben beschriebenen nationalen und internationalen Bestrebungen, die den reduzierten Einsatz von Blutprodukten fordern, gestützt [1, 10].</p>	

<p>Fazit: Die Shionogi GmbH stimmt dem IQWiG insgesamt zu, dass zur Einschätzung der Transfusionsbedürftigkeit von verschiedenen Faktoren abhängig ist. In den vorgelegten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 bestand nach Einschätzung der Prüferärzte eine Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion, wobei die jeweiligen Gründe in jedem Fall dokumentiert worden sind. Neben dem Thrombozytenwert flossen weitere Kriterien nach Ermessen der Ärztinnen und Ärzte in die Entscheidung zur Gabe der Thrombozytenkonzentrate ein. Aus Sicht von der Shionogi GmbH ist daher das vorliegende Studiendesign als hinreichende Annäherung an die zVT anzuerkennen. Der Endpunkt „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ ist demnach interpretierbar und zeigt einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Lusutrombopag.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>
--	--

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>prophylaktische Thrombozytentransfusionen für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 indiziert waren.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>Risikos für das Auftreten einer Alloimmunisierung bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 20	<p>Stellungnahme zu Punkt 2) Der Endpunkt „Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie“ ist klinisch relevant.</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Im Gegensatz dazu handelt es sich bei der schweren Thrombozytopenie im Anwendungsgebiet der CLD jedoch um eine Folge der bestehenden Grunderkrankung der in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten und nicht um ein UE. Häufig sind diese Patientinnen und Patienten an niedrige Thrombozytenzahlen adaptiert, sodass es in der Alltagssituation durch ein rebalanciertes hämostatisches System nicht zu direkten und unmittelbar patientenrelevanten Konsequenzen in der klinischen Versorgung kommen muss [19-23]. Im Falle eines invasiven Eingriffs wird das Blutungsrisiko einer Patientin oder eines Patienten mit schwerer Thrombozytopenie nicht allein von der Thrombozytenzahl, sondern durch eine Reihe weiterer Faktoren bestimmt (siehe Abschnitt 2.3.2). Die temporäre Erhöhung der Thrombozytenzahl über einen Grenzwert führt daher weder dazu, dass die Thrombozytopenie nicht mehr besteht – sondern mildert diese allenfalls vorübergehend ab – noch führt sie allein dazu, dass kein Blutungsrisiko mehr besteht“</i></p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Position von Shionogi GmbH</p> <p>Der Endpunkt „Ansprechen“ bzw. „Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie“ ist aus Sicht von der Shionogi GmbH als patientenrelevant und vor allem als klinisch relevant einzustufen. Der Endpunkt wurde definiert über einen Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ und um $\geq 20.000/\mu\text{l}$. Alle Patientinnen und Patienten, die dieses Erfolgskriterium mindestens einmalig während der gesamten Dauer der Studie erreichten, wurden in der Analyse berücksichtigt. Die meta-analytische Zusammenfassung zeigt, dass im Lusutrombopag-Arm dieses Kriterium vom 68,6 % der Patientinnen und Patienten erreicht wurde, während dies im Vergleichsarm nur auf 10,6 % der Patientinnen und Patienten zutraf.</p> <p>Es ist korrekt, dass Patientinnen und Patienten häufig an niedrige Thrombozytenzahlen adaptiert sind und in „Alltagssituationen“ oftmals keine „direkten oder unmittelbar patientenrelevanten Konsequenzen“ zu erwarten sind. Im vorliegenden Anwendungsgebiet handelt es sich jedoch explizit um Patientinnen und Patienten, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Es ist also keinesfalls von einer Alltagssituation auszugehen. Den betroffenen Patientinnen und Patienten steht ein Eingriff bevor, der insbesondere in Hinblick auf die schwere Grunderkrankung schwerwiegende Komplikationen und Risiken mit sich bringen kann.</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Kommentar des IQWiG ist daher an dieser Stelle nicht nachvollziehbar.</p> <p>Der Thrombozytenwert wird in der klinischen Praxis engmaschig kontrolliert und maßgeblich zur Behandlungsentscheidung herangezogen. Eine prä-operative Erhöhung des Thrombozytenwerts in einen unkritischen Bereich erhöht sowohl die Planbarkeit als auch die Sicherheit des invasiven Eingriffs. Insofern ist ein erhöhter Thrombozytenwert von einer hohen klinischen Relevanz. Das Erreichen einer erfolgreichen Behandlung der schweren Thrombozytopenie vor dem invasiven Eingriff bzw. das Ansprechen der Patientinnen und Patienten hat direkte Auswirkungen auf die Durchführung und das Risiko des invasiven Eingriffs und ist daher als patientenrelevant einzustufen.</p> <p>Im Vergleich zu Thrombozytentransfusionen erhöht Lusutrombopag effektiv und verlässlich die Thrombozytenwerte ohne das Risiko einer Refraktärität oder schwerwiegender Transfusionsreaktionen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Der Endpunkt „Ansprechen“ wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 32	<p>Korrektur zu den Angaben der Behandlungsdauer</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer beziehen sich auf 1 Behandlung mit Lusutrombopag (verbunden mit der Möglichkeit innerhalb der 7-tägigen Gabe mehrere invasive Eingriffe vorzunehmen) und entsprechen der Fachinformation [14].“</i></p> <p>Position von Shionogi GmbH Die vom IQWiG gewählte Formulierung ist an dieser Stelle missverständlich. Die Shionogi GmbH möchte darauf hinweisen, dass gemäß Fachinformation von Lusutrombopag der oder die invasive(n) Eingriff(e) nicht innerhalb der 7-tägigen Gabe von Lusutrombopag durchzuführen sind, sondern ab Tag 9. Die Fachinformation empfiehlt: <i>„Der Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden. Vor dem Eingriff muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden.“</i></p> <p>An dieser Stelle sei zusätzlich vermerkt, dass sich ein initialer Anstieg der Thrombozytenzahl nach 5 bis 6 Tagen zeigt, das Maximum der absoluten Thrombozytenzahl nach 12 bis 14 Tagen erreicht ist und erst nach etwa 28 Tagen die Thrombozytenzahl zum Ausgangswert zurückkehrt.</p>	<p>Die missverständlichen Formulierungen in den Abschnitten 3.1.3, 3.2., 3.2.1, 4.3. und 4.4 wurden in der Version 1.1 der Nutzenbewertung des IQWiG, welche Version 1.0 ersetzt, korrigiert bzw. gelöscht. Die Änderung hat keine Auswirkung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten oder die Kosten der Therapie für die GKV.</p>

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 21	<p>Rationale für die Darstellung der SOC und PT (Meta-Analyse)</p> <p>Zitat aus der Nutzenbewertung <i>„Der pU berechnet Metaanalysen nur für einen Teil der UE nach Systemorganklasse (SOC) / PT. Es ist unklar, nach welcher Rationale der pU diese UE nach SOC / PT ausgewählt hat.“</i></p> <p>Position von Shionogi GmbH Die schwerwiegenden unerwünschten Ereignisse (SUE) nach SOC und PT wurden aufgrund der geringen Anzahl an Ereignissen in den einzelnen SOC und PT sowie aufgrund der geringen Übereinstimmung zwischen den Studien nicht dargestellt.</p> <p><i>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>In der meta-analytisch zusammengefassten Population liegen für den Lusutrombopag-Arm 9 Ereignisse (entspricht 5,3 %) und für den Vergleichsarm 12 Ereignisse (entspricht 7,1 %) vor.</p> <p>SUE werden nach SOC und PT dargestellt, wenn bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten ein Ereignis in mindestens einem der Behandlungsarme beobachtet wurde. Entsprechend werden SUE nach SOC oder PT der Studie L-PLUS 2 dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 6 Patientinnen und Patienten ein Ereignis auftrat. SUE nach SOC und PT der Studie L-PLUS 1 wurden dargestellt, wenn in einem der Arme mindestens 3 Ereignisse auftraten und bei der Studie M0626 werden alle auftretenden Ereignisse dargestellt</p>	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(mindestens ein Ereignis in einem der Arme). Lediglich in Studie M0626 traten Ereignisse mit einer Häufigkeit von mehr als 5 % auf. Im Modul 4 sind daher nur die Ergebnisse für SUE nach SOC und PT der Studie M0626 dargestellt (vgl. Tabelle 4-61). Es ist kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zu beobachten.</p> <p>Zusätzlich möchte die Shionogi GmbH an dieser Stelle auf die Ergebnisse für SUE nach SOC und PT aus dem klinischen Studienbericht der L-PLUS 2 verweisen. Die nachfolgende Tabelle zeigt, dass die Ereignisse auf vereinzelte SOC und PT zurückzuführen sind. Eine Häufung von Ereignissen in bestimmten SOC oder PT ist nicht zu beobachten.</p>	

Tabelle 1 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse nach SOC und PT (Studie: L-PLUS 2)

SOC Preferred term	Lusutrombopag 3 mg N = 107 n (%)	Placebo N = 107 n (%)
Subjects with a at least 1 serious TEAE [a]	7 (6.5)	7 (6.5)
Neoplasms benign, malignant and unspecified (incl cysts and polyps)	0	2 (1.9)
Hepatocellular carcinoma	0	2 (1.9)
Blood and lymphatic system disorders	1 (0.9)	0
Anemia	1 (0.9)	0
Metabolism and nutrition disorders	1 (0.9)	1 (0.9)
Dehydration	0	1 (0.9) [b]
Fluid retention	1 (0.9)	0
Hypokalemia	0	1 (0.9) [b]
Nervous system disorders	1 (0.9)	3 (2.8)
Hepatic encephalopathy	1 (0.9)	2 (1.9)
Encephalopathy	0	1 (0.9)
Cardiac disorders	2 (1.9)	0
Cardiac arrest	1 (0.9) [c]	0
Cardiac ventricular thrombosis	1 (0.9) [b]	0
Vascular disorders	1 (0.9)	2 (1.9)
Circulatory collapse	0	1 (0.9)
Hypertensive crisis	0	1 (0.9)

SOC Preferred term	Lusutrombopag 3 mg N = 107 n (%)	Placebo N = 107 n (%)
Vessel perforation	1 (0.9) [c]	0
Gastrointestinal disorders	1 (0.9)	1 (0.9)
Abdominal pain lower	1 (0.9)	0
Nausea	0	1 (0.9) [b]
Vomiting	0	1 (0.9) [b]
Hepatobiliary disorders	2 (1.9)	0
Hepatic cirrhosis	1 (0.9) [c]	0
Portal vein thrombosis	1 (0.9)	0
Renal and urinary disorders	1 (0.9)	0
Acute kidney injury	1 (0.9)	0
General disorders and administration site conditions	1 (0.9)	0
Multiorgan failure	1 (0.9) [c]	0

SUE der Studie L-PLUS 1 lassen sich auf folgende PT zurückführen (n=Anzahl der Patienten):

- Lusutrombopag-Arm (n=1): *Pfortaderthrombose*

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleichsarm (n=4): <i>Urtikaria, Oesophagusvarizen mit Blutung, Fieber nach dem Eingriff + Pleuraerguss, Asthma</i> <p>Die Rationale für die Darstellung der SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse hängt, wie im Dossier auf Seite 167 beschrieben, von der Anzahl und Verteilung der Ereignisse ab.</p> <p><i>Schwere unerwünschte Ereignisse</i></p> <p>Auf die Darstellung der schweren unerwünschten Ereignisse nach SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse wurde ebenso verzichtet, da insgesamt eine geringe Anzahl an Ereignisse auftraten (d. h. Häufigkeit von weniger als 5 % in der Gesamtpopulation). Des Weiteren lag nur eine geringe Übereinstimmung auf Ebene der SOC und PT innerhalb der Studien vor. Die Einzelstudienresultate der L-PLUS 1 und M06262 sind im Dossier dargestellt (vgl. Tabelle 4-62 bis 4-63).</p> <p>Schwere unerwünschte Ereignisse der Studie L-PLUS 2 lassen sich auf folgende Ereignisse zurückführen (n=Anzahl der Patienten):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lusutrombopag-Arm (n=4): <i>Anaemie + Akute Nierenschädigung + Akutes Leberversagen + Akutes Atemnotsyndrom + Multiorganfunktionsstörung + Sepsis + Herzstillstand; Schmerzen Unterbauch + Leberzirrhose; Perforation eines Gefäßes; Anaemie</i> 	

Stellungnehmer: Shionogi GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• Vergleichsarm (n=5): <i>Hypokaliaemie + Anaemie; Hyperbilirubinaemie + Hepatische Enzephalopathie; Hepatische Enzephalopathie; Enzephalopathie + Hypertensive Krise; Oesophagusvarizen mit Blutung</i> <p>Die Rationale für die Darstellung der SOC und PT auf Ebene der Meta-Analyse hängt, wie im Dossier auf Seite 171 beschrieben, von der Anzahl und Verteilung der Ereignisse ab.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. PBM Network Coordination Centre (2017): Patient Blood Management ist ein medizinisches Konzept zur Steigerung der Patientensicherheit durch Stärkung der körpereigenen Blutreserven. [Zugriff: 11.03.2022]. URL: <https://www.patientbloodmanagement.de/#:~:text=Patient%20Blood%20Management%20ist%20ein,S%C3%A4ulen%20des%20Patient%20Blood%20Managements.>
2. European Medicines Agency (EMA) (2018): Lusutrombopag Shionogi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 07.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
3. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
4. Kim ES (2016): Lusutrombopag: First Global Approval. *Drugs*; 76(1):155-8.
5. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H (2014): Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World journal of gastroenterology*; 20(10):2595-605.
6. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2022): Lusutrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - A21-157. [Zugriff: 01.03.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5255/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lusutrombopag_D-731.pdf.
7. Funk M., Heiden M., Müller S., et al. (2021): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
8. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
9. Larsen R (2016): *Transfusionsmedizin. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*:258-75.
10. World Health Organization (2020): Blood safety and availability. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>.
11. Brown RS, Jr., Imawari M, Izumi N, Osaki Y, Bentley R, Ochiai T, et al. (2021): Assessing the periprocedural magnitude of platelet count change in response to lusutrombopag. *JHEP Rep*; 3(2):1-8.

5.2 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	16. März 2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag / MULPLEO® Vorgangsnummer 2021-12-01-D-731
Stellungnahme von	<i>Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gemäß Anwendungsgebiet, auf das sich das Nutzenbewertungsverfahren 2021-12-01-D-731 bezieht, ist Lusutrombopag (MULPLEO®) indiziert für erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. [1]</p> <p>Im Rahmen der frühen Nutzenbewertung hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) ein Dossier vorgelegt, dessen Bewertung durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 01. März 2022 veröffentlicht wurde. [2]</p> <p>Der pU legt in seinem Dossier Ergebnisse aus drei randomisierten kontrollierten Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zur Untersuchung von Lusutrombopag gegenüber Placebo vor.</p> <p>Es konnten in der Studie unter Lusutrombopag signifikante Vorteile für die Endpunkte „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie“, „Ansprechen“ und „Vermeidung von milden Blutungen“ gezeigt werden.</p> <p>Bei der Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag durch das IQWiG fließen patientenrelevante Endpunkte nicht in die Bewertung ein. Vor dem Hintergrund dieser Evidenz wird die Bewertung des IQWiG dem Zusatznutzen von Lusutrombopag in der vorliegenden Indikation aus Sicht von BMS nicht gerecht. In diesem Zuge möchte BMS zu der Dossierbewertung von Lusutrombopag Stellung nehmen.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. 14, Z. 19 & S. 20, Z. 4	<p>Endpunkt Patient:innen ohne Transfusionen</p> <p>Anmerkung von BMS:</p> <p>Das IQWiG schließt in seiner Bewertung den Endpunkt „Patient:innen ohne Transfusionen“, der vom pU als primärer Endpunkt der drei pivotalen Studien angegeben wurde, nicht in seine Bewertung mit ein. Zugrunde liegt dieser Entscheidung die Ansicht des IQWiG, dass anhand der Patientencharakteristika die Notwendigkeit von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen nicht für alle Patient:innen bestimmt werden kann.</p> <p>Grundsätzlich ist der Endpunkt für den Anteil der Patient:innen, die ohne Transfusionen bleiben, hochgradig patientenrelevant.</p> <p>Die Gabe von Thrombozytentransfusionen ist per se bereits ein invasiver Eingriff, der bei Patient:innen mit erhöhter Blutungswahrscheinlichkeit ein Risiko darstellt. Außerdem ist die Behandlung mit schwerwiegenden Nebenwirkungen und Langzeitfolgen behaftet. Neben schweren akut auftretenden Nebenwirkungen wie beispielsweise allergischen und anaphylaktischen Reaktionen können unter anderem virale und bakterielle Infektionen oder Lungeninsuffizienzen die Folge sein. Bei wiederholter Anwendung von Transfusionen kann sich durch Alloimmunisierung eine Refraktärität auf die Behandlung ausbilden,</p>	<p>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.</p> <p>Gemäß den Einschlusskriterien der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 mussten die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>woraufhin zukünftige Thrombozytentransfusionen wirkungslos werden. [3, 4]</p> <p>Die klinische Versorgung sollte daher darauf abzielen, prophylaktische Thrombozytentransfusionen möglichst zu vermeiden, um zum einen die Gefahr einer akuten Nebenwirkung zu verringern, zum anderen, um die Wirksamkeit der Transfusion für zukünftige Notfallsituationen zu erhalten. [5]</p> <p>Um die Einschlusskriterien in den Studien zu Lusutrombopag zu vereinheitlichen, wurde die präoperative Thrombozytenzahl als Entscheidungshilfe zur prophylaktischen Transfusion genutzt. Generell werden in den Leitlinien auch Thrombozytenzahlen zur Einordnung des Schweregrades der Erkrankung, sowie der Therapiemöglichkeiten genutzt. [3, 6]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Die Ergebnisse zum Endpunkt Patient:innen ohne Transfusionen sollten aufgrund der bedeutenden Patientenrelevanz Eingang in die Bewertung eines Zusatznutzens finden.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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,</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: BMS

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.

Literaturverzeichnis

- [1] European Medicines Agency (EMA): Lusutrombopag Shionogi: EPAR – Product information
https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mulpleo-epar-product-information_de.pdf [Zugriff: 11.03.2022]
- [2] Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2022: Nutzenbewertung Lusutrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung).
https://www.g-ba.de/downloads/92-975-5255/2021-12-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Lusutrombopag_D-731.pdf [Zugriff: 11.03.2022]
- [3] Bundesärztekammer (BÄK) 2020: Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten – Gesamtnovelle 2020.
https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf [Zugriff: 11.03.2022]
- [4] Funk MB, Heiden M, Müller S, et al. 2021. Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG.
https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=2 [Zugriff: 11.03.2022]
- [5] Goel R, Tobian AAR, Shaz BH. Noninfectious transfusion-associated adverse events and their mitigation strategies. Blood. 2019 Apr 25;133(17):1831-1839.
- [6] Kaufman RM, et al. Platelet transfusion: a clinical practice guideline from the AABB. Ann Intern Med. 2015 Feb 3;162(3):205-13.

5.3 Stellungnahme der Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Datum	21. März 2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag/Mulpleo®
Stellungnahme von	Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Swedish Orphan Biovitrum GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Gegenstand dieser Stellungnahme ist die Nutzenbewertung von Lusutrombopag (Mulpleo®) gemäß § 35a SGB V durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG), die am 01.03.2022 veröffentlicht wurde [1].</p> <p>Die zugrundeliegende Nutzenbewertung dient der Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag im Anwendungsgebiet Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) „Beobachtendes Abwarten“ mit dem zusätzlichen Hinweis, dass davon ausgegangen wird, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden und dass die Gründe hierzu zu dokumentieren sind [1].</p> <p>Mit dem Wirkstoff Avatrombopag vertreibt die Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi) in Deutschland den ersten verfügbaren Thrombopoetin-Rezeptoragonisten (TPO-RA) mit Zulassung für die Behandlung von Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung [2]. Sobi beteiligt sich am aktuellen Stellungnahmeprozess zu Lusutrombopag, da es um die Beantwortung grundsätzlicher Fragen geht, die für die derzeitige sowie die zukünftige Therapie im Anwendungsgebiet von allgemeiner Bedeutung sind.</p> <p>Im Rahmen dieser Stellungnahme möchte sich Sobi zur vom G-BA festgesetzten zVT sowie den hieraus abgeleiteten Anforderungen an die notwendigen Dokumentationen zur adäquaten Umsetzung der zVT äußern.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 4, Zeile 19 bis 26 Seite 14, Zeile 14 bis 24	<p><u>Bewertung des IQWiG:</u></p> <p>Seite 4, Zeile 19 bis 26:</p> <p>„In den Studien war die Gabe prophylaktischer Thrombozytentransfusionen unmittelbar an die Thrombozytenzahl vor dem invasiven Eingriff geknüpft. Dies ist nicht sachgerecht. Es lässt sich nicht beurteilen, ob prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei den Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 jeweils erforderlich waren, da keine Angaben zu weiteren Gründen vorliegen. Daher ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien zu Lusutrombopag nur mit Einschränkungen umgesetzt. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Situation insbesondere, dass der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nicht interpretierbar ist.“</p> <p>Seite 4, Zeile 19 bis 26:</p> <p>„Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Gemäß Leitlinien ist die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion von einer Summe verschiedener Faktoren darunter Thrombozytenzahl und -funktion, Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs, Blutungssymptomatik, weiteren Gründen für eine abnormale Blutgerinnung, Blutungshistorie, portale Hypertension, sowie der</p>	

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Grunderkrankung, Komorbiditäten und Begleitmedikation abhängig [15,16]. Für die Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion wird eine patientenindividuelle Bewertung des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos und weiterer patientenspezifische Faktoren empfohlen [16]. Auch der G-BA hat sich unter Nennung der oben genannten Aspekte in einer früheren Nutzenbewertung entsprechend geäußert und ausgeführt, dass sich nach derzeitigem Stand der medizinischen Erkenntnisse keine standardisierten Kriterien ableiten lassen, nach denen die Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten beurteilt wird [17].“</p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die vom G-BA definierte zVT im bewerteten Anwendungsgebiet lautet beobachtendes Abwarten mit der zusätzlichen Fußnote, dass davon ausgegangen wird, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden und dass die Gründe zu dokumentieren sind [1]. Bei der Nutzenbewertung des IQWiG wird insbesondere auf den zweiten Teil dieser Fußnote Bezug genommen, und es wird ausgeführt, dass die Erforderlichkeit einer Transfusion eines Patienten allein über dessen Thrombozytenzahl nicht sachgerecht beurteilt werden kann und dass die Angabe der Gründe für die Erforderlichkeit einer Transfusion notwendig ist. Bezugnehmend auf Leitlinien werden vom IQWiG weiterhin eine</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vielzahl an Faktoren genannt, die für die Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion eine Rolle spielen [1].</p> <p>Eine vergleichbare Zusammenstellung von Faktoren mit Einfluss auf die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion wurde vom IQWiG erstmalig bei der Nutzenbewertung für Avatrombopag aufgeführt und auf das entsprechende Verfahren wird in der Nutzenbewertung von Lusutrombopag auch verwiesen: <i>„Gemäß Leitlinien ist die Indikationsstellung zur Thrombozytentransfusion abhängig von einer Summe verschiedener Faktoren darunter Thrombozytenzahl und -funktion, Blutungsrisiko, Blutungssymptomatik (nach Weltgesundheitsorganisation [WHO]), weiteren Gründen für eine abnormale Blutgerinnung, Blutungshistorie sowie Grunderkrankung“</i> [3].</p> <p>Ein wichtiges Ergebnis der mündlichen Anhörung zum Nutzenbewertungsverfahren zu Avatrombopag, bei der es im Schwerpunkt genau um diese Fragestellung der Umsetzung der zVT und Dokumentation der Transfusionsbedürftigkeit der Patienten und Patientinnen ging, war, dass die Abwägung zur Gabe einer Transfusion komplex und nur sehr schwer zu formalisieren ist [4]. Die Herausforderung bei der Formalisierung wurde in der Anhörung von Herrn Prof. Dr. Bruns als Fachexperte der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS) ausführlich dargelegt. Als Beispiel wurden hierbei die</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>unterschiedlichen Auslegungen des Blutungsrisikos des gleichen Eingriffs bei verschiedenen Leitlinien dargelegt. In der täglichen Praxis kämen für die Abwägung noch weitere Faktoren hinzu, wie die Methodik eines Eingriffs, der Umfang einer etwaigen Resektion, begleitende Kofaktoren, plasmatische Gerinnung und Möglichkeiten der Blutstillung [4].</p> <p>Zusätzlich zu diesen Ausführungen können bei der Entscheidung der Ärztin oder des Arztes generell noch weitere Faktoren eine Rolle spielen, die nicht systematisch quantifiziert und protokolliert werden können, aber dennoch einen entscheidenden Einfluss haben, wie die individuelle klinische Erfahrung der Ärztin oder des Arztes und die etablierten Standardvorgehensweisen im jeweiligen Zentrum, in dem der invasive Eingriff durchgeführt wird.</p> <p>Demnach werden vom IQWiG und G-BA patientenindividuelle Begründungen für die Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion zwar gefordert und die multifaktorielle Komplexität des Abwägungsprozesses honoriert, gleichzeitig werden hierdurch allerdings auch sehr hohe Anforderungen an das Studiendesign und die Studiendokumentation geschaffen. Diese Anforderungen insbesondere an die formale Dokumentation der Begründung der Indikationsstellung der Thrombozytentransfusion spiegeln den klinischen Alltag allerdings nicht wider, erschweren</p>	<p>eingeschlossenen Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 indiziert waren.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: SOBI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>jedoch die Konzeption und Durchführung klinischer Studien signifikant.</p> <p>Vor diesem Hintergrund bittet Sobi das IQWiG und den G-BA um einen, die Kriterien für eine angemessene Dokumentation der Transfusionsbedürftigkeit in klinischen Studien konkreter zu benennen, sodass dies in der Entwicklung von Studienprogrammen und in der Dossiererstellung besser berücksichtigt werden kann. Zum anderen bittet Sobi das IQWiG und den G-BA, sollten Leitlinien und die Einschätzung klinischer Fachexperten keine eindeutigen bzw. einhelligen Kriterien für die Bewertung der Transfusionsbedürftigkeit aufbieten, dies in ihren Anforderungen an die Dokumentation in der Nutzenbewertung entsprechend zu berücksichtigen.</p>	<p>bzw. für die Begünstigung einer Abstoßungsreaktion nach Lebertransplantation wurden nicht vorgelegt.</p> <p>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.</p> <p>Insgesamt wird unter Berücksichtigung der beschriebenen Gesichtspunkte anhand der Ergebnisse des Endpunktes „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ kein Zusatznutzen abgeleitet.</p>

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1305. Lusutrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A21-157. Version 1.0. Stand 25.02.2022. 2022.
2. Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi). Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: März 2021. 2021.
3. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). IQWiG-Berichte - Nr. 1150. Avatrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) - Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V. Dossierbewertung. Auftrag A21-31. Version 1.0. Stand 29.06.2021. 2021.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel §19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses zu Avatrombopag (D-648). 2021.

5.4 Stellungnahme des BPI

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag / Mulpleo
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Einordnung in den Therapiekontext</u></p> <p>Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen. Diese Patienten weisen ein hohes individuelles Blutungsrisiko auf und sind im Falle einer Blutung besonders gefährdet, insb. da sie sich aufgrund ihrer Grunderkrankung sehr häufig invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Es besteht ein therapeutischer Bedarf bzgl. einer wirksamen und sicheren prophylaktischen Therapie vor derartigen Eingriffen.</p> <p>Mit Lusutrombopag gibt es nun eine wirksame und gut verträgliche prophylaktische Therapieoption. Da der Therapieerfolg vor Beginn der Operation kontrolliert werden kann, führt dies u. a. auch zu einer besseren Planbarkeit und Sicherheit des geplanten Eingriffs.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>
<p><u>Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT)</u></p> <p>Das IQWiG führt in der Dossierbewertung aus, dass in den vorgelegten Studien die Gabe prophylaktischer Thrombozytentransfusionen unmittelbar an die Thrombozytenzahl vor dem invasiven Eingriff geknüpft sei und hält dies für nicht sachgerecht. Es lasse sich nicht beurteilen, ob prophylaktische Thrombozytentransfusionen erforderlich waren, da keine Angaben zu weiteren Gründen vorlägen. Daher sei die zVT nur mit Einschränkungen umgesetzt.</p> <p>Auch wenn die Transfusionsbedürftigkeit von einer Vielzahl von Kriterien beeinflusst wird, so wurden in den vorgelegten Studien neben dem</p>	<p>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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Thrombozytenwert auch weitere Kriterien in die Entscheidungsfindung einbezogen. Zudem ist im Rahmen einer klinischen Studie das ärztliche Ermessen für die Behandlungsschritte maßgebend. Die jeweiligen Gründe wurden in den Studien dokumentiert. Daher ist grundsätzlich davon auszugehen, dass aufgrund ärztlicher Entscheidung die Patienten mit Transfusion zuvor als transfusionsbedürftig eingestuft worden sind. Und selbst wenn in der medizinischen Wissenschaft ein etwaiger Mangel an standardisierten Kriterien zur Beurteilung der Transfusionsbedürftigkeit bestünde, so kann dieser nicht dem pharmazeutischen Unternehmen zur Last gelegt werden und zu Einschränkungen in der Berücksichtigung der zVT führen.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><u>Interpretierbarkeit des Endpunktes „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“</u></p> <p>Auch wenn die Einstufung des Endpunktes “Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ als patientenrelevant grundsätzlich zu begrüßen ist, ist die Einstufung des Endpunkts als „nicht interpretierbar“ nicht nachvollziehbar. Unter Berücksichtigung des oben Beschriebenen kann der Endpunkt für die Beurteilung des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Siehe oben (Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie, S. 79)</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.5 Stellungnahme der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten

Datum	22. März 2022
Stellungnahme zu	Nutzenbewertung zum Wirkstoff Lusutrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung)
Stellungnahme von	<i>Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Lusutrombopag ist ein Thrombopoetin (TPO)-Rezeptor-Agonist, der zugelassen wurde für die Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung vor invasiven Eingriffen. Die Grundlage der Nutzenbewertung des IQWiG von Lusutrombopag sind die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 (1-3).</p>	
<p>In der Zusammenschau fand die Nutzenbewertung des IQWiG keinen Beleg für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.</p> <p>Diese Schlussfolgerung ist aus klinischer Sicht nicht nachvollziehbar. Die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zeigen, dass mit der Gabe von Lusutrombopag die Häufigkeit von Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff gesenkt werden kann, zumindest sofern definierte Mindestzahlen von Thrombozyten im Blut vor invasiven Eingriffen gefordert werden. Da Thrombozytentransfusionen zweifellos problembehaftet sein können (u.a. Transfusionsreaktionen; Bildung von Thrombozytenantikörpern; Bildung von Antikörpern gegen HLA-Antigene, die nach Lebertransplantation mit einem Abstoßungsrisiko einhergehen können; fehlende Verfügbarkeit bei immunisierten Patienten; Refraktärität (4)) ergibt sich aus den Ergebnissen von L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 aus klinischer Sicht ein Hinweis für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Lusutrombopag.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Anmerkung: In Abschnitt 2.1, Seite 3, des IQWiG-Dossiers wird festgehalten, dass die „In den Studien war die Gabe prophylaktischer Thrombozytentransfusionen unmittelbar an die Thrombozytenzahl vor dem invasiven Eingriff geknüpft. Dies ist nicht sachgerecht. Es lässt sich nicht beurteilen, ob prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei den Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 jeweils erforderlich waren, da keine Angaben zu weiteren Gründen vorliegen. Daher ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien zu Lusutrombopag nur mit Einschränkungen umgesetzt. Daraus ergibt sich in der vorliegenden Situation insbesondere, dass der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion nicht interpretierbar ist.“.</p> <p>Dieser Interpretation kann aus klinischer Sicht nur mit Einschränkungen gefolgt werden, da gerade die zitierte Querschnittsleitlinie des BGA (5) definierte Mindestthrombozytenzahlen für bestimmte Eingriffe empfiehlt (z.B. >50.000 / µl vor perkutaner Leberbiopsie).</p> <p>Vorgeschlagene Änderungen: Die Gabe prophylaktischer Thrombozytentransfusionen abhängig von der Thrombozytenzahl</p>	<p>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.</p> <p>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 $< 50 \times 10^9/l$</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>vor dem invasiven Eingriff ist dann sachgerecht, wenn unter anderem das Blutungsrisikos des geplanten Eingriffes zur Festlegung der Mindestthrombozytenzahlen berücksichtigt wird. Auch wenn dies in den vorgelegten Studien zu Lusutrombopag nur mit Einschränkungen umgesetzt wurde, lassen sich aus dem Endpunkt „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wichtige Erkenntnisse für die Bewertung des Nutzens von Lusutrombopag gewinnen. Die Ergebnisse der L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 zeigen eindeutig, dass mit Lusutrombopag bei den meisten Patienten mit schwerer Thrombopenie und chronischer Lebererkrankung ein Anstieg der Thrombozytenzahlen auf Werte von >50.000 /μl erzielt werden kann.</p>	<p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>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.</p> <p>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</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		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.
	Anmerkung: Weiterhin wird in Abschnitt 2.1, Seite 19-20, auf den Endpunkt „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ wie folgt eingegangen: „In den Studien des pU beruhte die Entscheidung für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion im Wesentlichen auf dem Kriterium einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ vor dem invasiven Eingriff (siehe Abschnitt 2.3.2). Entgegen dem Hinweis des G-BA, macht der pU in Modul 4 A keine Angaben zu den Gründen für die in der Studie vorgenommenen Thrombozytentransfusionen. Es lässt sich insgesamt nicht beurteilen, ob bei den Patientinnen und Patienten die fast ausschließlich prophylaktisch verabreichten Thrombozytentransfusionen erforderlich waren. Der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion ist daher nicht	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>interpretierbar und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (ergänzende Darstellung in Anhang B).“</p> <p>Die Argumentation des IQWiG ist insofern nachvollziehbar, dass die Anzahl der Patienten, die eine prophylaktische Thrombozytentransfusion benötigen, aufgrund der fehlenden Angabe von Gründen jenseits der Thrombozytenzahl vor dem Eingriff nicht exakt beziffert werden kann. In der Tat waren in den Lusutrombopag Studien relativ viele Eingriffe mit einem eher niedrigen Blutungsrisiko assoziiert. Dennoch zeigen die Daten der L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 Studien, dass die Häufigkeit von Thrombozytentransfusionen durch Lusutrombopag – unter Annahme einer gegebenen Indikation für eine Anhebung der Thrombozyten auf >50.000 / μl – deutlich gesenkt werden kann. Weiterhin kann mit Lusutrombopag eine mehrere Tage anhaltende Anhebung der Thrombozytenzahlen erreicht werden, was günstig im Hinblick auf das Risiko verzögerter Nachblutungen (z.B. nach Polypektomie) sein könnte.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Da der Endpunkt „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ für die Nutzenbewertung von Lusutrombopag hochrelevant ist, sollte der Endpunkt trotz der oben genannten Limitationen in die Beurteilung mit aufgenommen werden. In der Zusammenschau auch mit den weiter obenstehenden Ausführungen ergeben die Daten der L-PLUS 2, L-</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Christian Lange

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	PLUS 1 und M0626 Studien zum Endpunkt „Patientinnen und Patienten ohne Transfusion“ aus klinischer Sicht klare Hinweise für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.

Literaturverzeichnis

1. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A et al. Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology* 2019; 70(4): 1336-1348. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.30561>.
2. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H et al. Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology* 2019; 17(6): 1192-1200. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2018.11.047>.
3. Tateishi R, Seike M, Kudo M et al. A randomized controlled trial of lusutrombopag in Japanese patients with chronic liver disease undergoing radiofrequency ablation. *J Gastroenterol* 2019; 54(2): 171-181. <https://dx.doi.org/10.1007/s00535-018-1499-2>.
4. Greinacher A, Kiefel V, Klüter H, et al. Empfehlungen zur Thrombozytentransfusion der Thrombozyten-Arbeitsgruppe der DGTI, GTH und DGHO. *Transfus Med Hemother* 2006;33:528–543.
5. Bundesärztekammer. Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020 [online]. 2020 [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.

5.6 Stellungnahme des vfa

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag (Mulpleo)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. März 2022 eine Nutzenbewertung zu Lusutrombopag (Mupleo) von Shionogi GmbH veröffentlicht.</p> <p>Lusutrombopag ist zugelassen zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA das beobachtende Abwarten fest.</p> <p>Das IQWiG sieht in seiner Bewertung einen Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine relevanten Effekte identifiziert werden. Der Hersteller beansprucht einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen.</p>	
<p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Keine Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen des IQWiG / Verkürzte Dossierbewertung ohne Nachvollziehbarkeit gefährdet Transparenz und Fairness des AMNOG-Verfahrens</p> <p>Mit allen seit dem 15. Mai 2020 veröffentlichten IQWiG-Nutzenbewertungen wird erstmals seit dem Inkrafttreten des AM-NOG auf den Abschnitt „Kommentare zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers“ dauerhaft verzichtet, welcher üblicherweise begründende Kommentare zum IQWiG-Vorgehen bezüglich aller relevanten Aspekte der Nutzenbewertung liefert, insb. auch zu den Ergebnissen der Studien, zu berücksichtigten Endpunkten sowie zum Umgang mit vorgelegten Subgruppenanalysen.</p>	

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das IQWiG begründete dieses temporäre Vorgehen zwischenzeitlich mit den „Arbeitsbedingungen während der Corona-Pandemie“. Der vfa hat von Beginn an anerkannt, dass die Corona-Situation zu Beginn der Pandemie eine Herausforderung für alle Beteiligte darstellt, die ein gegenseitiges Verständnis für die Arbeit unter besonderen Umständen verlangt. Trotz dieser Widrigkeiten haben sich alle Pharmaunternehmen ihrerseits den zuletzt massiv ausgeweiteten Anforderungen an die Dossiers gestellt. Zugleich hat der vfa in seinen Stellungnahmen stets auf die Probleme der verkürzten Bewertungen hingewiesen. Aktuell enthalten die IQWiG-Bewertungen keine Hinweise mehr hinsichtlich möglicher Einschränkungen bei den Dossier-Bewertungen. Dennoch ist das IQWiG bei seinen verkürzten Dossier-Bewertungen verblieben. Das IQWiG ist somit offenkundig mit Einschränkungen bei Arbeitsbedingungen als Begründung zu verkürzten Bewertungen übergegangen, hat diese jedoch auch nach der Wiederherstellung der normalen Arbeitsbedingungen zum dauerhaften Standard erklärt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.7 Stellungnahme Dr. Günther

Datum	22.03.2022
Stellungnahme zu	Lusutrombopag - 2021-12-01-D-731
Stellungnahme von	<p>Dr. Rainer Günther Stv. Direktor Leiter Hepatologie Transplantationsbeauftragter Arzt Facharzt für Innere Medizin/Gastroenterologie Master of Hospital Management, CAU, Kiel (MaHM) Fellow European Board of Gastroenterology/Hepatology (FEBGH)</p> <p>Klinik für Innere Medizin I, Bereich Hepatologie UKSH, Campus Kiel, Arnold Heller Str. 3, Haus C, D-24105 Kiel</p> <p>Tel. ++49-431-500-22211, Fax. ++49-431-500-22208 Email: rainer.guenther@uksh.de www: https://www.uksh.de/innere1-kiel/Klinikscherpunkte/Hepatologie.html</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Dr. Günther

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Ich beziehe mich auf den, mit der medizinisch-fachlichen Beratung von Herrn Prof. Dr. H. Ostermann (Internist, Onkologe, Hämatologe) erstellten, IQWiG-Bericht Nr. 1305: Lusutrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankungen) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Auftrag: A21-157, Version 1.0, Stand: 25.02.2022) und fasse für meine Stellungnahme die Bewertung zusammen:</p> <p>a) Es ergeben sich keine Anhaltspunkte für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Mortalität<ul style="list-style-type: none">○ Gesamtmortalität• Morbidität<ul style="list-style-type: none">○ PatientInnen ohne Transfusion○ Blutungen WHO-Grad ≥ 2○ Gesundheitsbezogenen Lebensqualität <p>b) Ein höherer oder geringerer Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zum beobachtendem Abwarten ist nicht belegt für:</p> <ul style="list-style-type: none">• Nebenwirkungen<ul style="list-style-type: none">○ SUEs○ Abbruch wegen UEs○ Thrombembolische Ereignisse (SMQ, UEs) <p>Als klinisch tätiger Gastroenterologe/Hepatology, kann ich die initial niedrigen Thrombozytenzahlen, bei Patienten mit Leberzirrhose im Stadium Child-Pugh A/B, angesichts der bekannten Pathophysiologie [1-</p>	

Stellungnehmer: Dr. Günther

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>8], als alleinige Ursache durch die Zirrhose nicht nachvollziehen. Auf diesen wesentlichen Punkt wird in der Bewertung der Studien nicht eingegangen.</p> <p>Zusammenfassend kann aus den vorliegenden Studien (L-PLUS 2, L-PLUS1, M0626) somit sicher abgeleitet werden, dass unter Therapie mit Lusutrombopag ein Anstieg der Thrombozyten nachweisbar ist, bei gleichzeitig unverändertem Risiko-/Nebenwirkungsprofil im Vergleich zum Abwarten.</p> <p>In weiteren Publikationen konnten diese Studienergebnisse reproduziert und zusätzlich ein langanhaltender Anstieg der Thrombozyten (~21 Tage) bestätigt werden [9, 10, 11]. Weiterhin konnte gezeigt werden, dass auch eine wiederholte Gabe von Lusutrombopag (drei oder mehrfache Gabe von Lusutrombopag über 7 Tage) zur einem signifikanten Anstieg der Thrombozyten führt [12, 13, 14]. Diese Daten sollten in die Nutzungsbewertung eingehen, da sie, wie unten aufgeführt, für eine Vielzahl von Patienten mit Leberzirrhose von Relevanz sind.</p> <p>Die Rate der Komplikation einer Leberzirrhose bei chronischen Lebererkrankungen (ausgenommen Akut auf chronische Leberversagen, Akutes Leberversagen) korreliert mit dem Child-Pugh-Stadium (Lit). Eine der wesentlichen, bereits im Stadium Child-Pugh A auftretenden, klinisch relevanten Komplikationen, sind gastrointestinale Blutungen [15] mit dem nachfolgenden Risiko einer hepatischen Enzephalopathie [16]. Gastrointestinale Blutungen sind der zweithäufigste Auslöser für eine hepatische Enzephalopathie [17]. Neben den typischen Ösophagus-/Fundusvarizenblutungen, spielten auf die hypertensive Gastropathie und das GAVE-Syndrom (gastric antral vascular ectasie, auch als</p>	

Stellungnehmer: Dr. Günther

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Wassermelonemagen“ bezeichnet) eine wesentliche Rolle (EASL GCP Zirrhose)</p> <p>Bei bisher 2 Patienten mit Leberzirrhose Child-B mit portaler Hypertension, GAVE-Syndrom und konsekutiver Hepatischer Enzephalopathie, konnten wir nach Zulassung von Mulpleo, durch die Kombination Lusutrombopag und nachfolgender endoskopischer Intervention (Argon-Beamer Koagulation) sowohl die Anämie und hepatische Enzephalopathie als auch die Frequenz des endoskopischen Eingriff und der stationären Aufenthalte verringern [Befunde und Verlauf beim Verfasser].</p> <p>Aus meiner Sicht ergeben sich somit zusätzliche</p> <ul style="list-style-type: none">• Medizinisch-wissenschaftlich basierte• Patienten orientierte• Ökonomisch sinnvolle <p>Argumente für eine positive Nutzenbewertung.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Für die konkrete Nutzenbewertung von Lusutrombopag nach § 35a SGB V ergeben sich keine Konsequenzen.</p>

Literaturverzeichnis

1. Afdhal N, McHutchison J, Brown R et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008 Jun;48(6):1000-7. doi: 10.1016/j.jhep.2008.03.009. PMID: 18433919
2. Lisman T and Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010 Aug 12;116(6):878-85. doi: 10.1182/blood-2010-02-261891. PMID: 20400681
3. Tripodi A and Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011 Jul 14;365(2):147-56. doi: 10.1056/NEJMra1011170. PMID: 21751907
4. Peck-Radosavljevic M. Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver Int* 2017 Jun;37(6):778-793. doi: 10.1111/liv.13317. PMID: 27860293
5. Nilles KM and Flamm SL. Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: New Management Strategies. *Clin Liver Dis* 2020 Aug;24(3):437-451. doi: 10.1016/j.cld.2020.04.009. PMID: 32620282.
6. Northup PG, Garcia-Pagan JC, 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 Jan;73(1):366-413. doi: 10.1002/hep.31646. PMID: 33219529
7. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med* 2021 Apr 6;10(7):1530. doi: 10.3390/jcm10071530. PMID: 33917431
8. Shimizu R, Katsube T and Wajima T. Quantitative systems pharmacology model of thrombopoiesis and platelet life-cycle, and its application to thrombocytopenia based on chronic liver disease. *CPT Pharmacometrics Syst Pharmacol* 2021 May;10(5):489-499. doi: 10.1002/psp4.12623. PMID: 33797208
9. Dieterich DT, Bernstein D, Flamm S et al. Review article: a treatment algorithm for patients with chronic liver disease and severe thrombocytopenia undergoing elective medical procedures in the United States. *Aliment Pharmacol Ther* 2020 Oct;52(8):1311-1322. doi: 10.1111/apt.16044. PMID: 32813292
10. Saab S, Bernstein D, Hassanein T et al. Treatment Options for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing a Scheduled Procedure. *J Clin Gastroenterol* 2020 Jul;54(6):503-511. doi: 10.1097/MCG.0000000000001338. PMID: 32195771
11. Brown RS, Imawari M, Izumi N et al. Assessing the periprocedural magnitude of platelet count change in response to lusutrombopag. *JHEP Rep* 2021 Jan 13;3(2):100228. doi: 10.1016/j.jhepr.2021.100228. PMID: 33644726
12. Sasaki R, Shiino C, Imawari M et al. Safety and effectiveness of lusutrombopag in Japanese chronic liver disease patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures: Interim results of a postmarketing surveillance. *Hepatol Res* 2019 Oct;49(10):1169-1181. doi: 10.1111/hepr.13392. PMID: 31228221
13. Kawaratani H, Tsuji Y, Ishida K et al. Effect of three or more treatments with lusutrombopag in patients with cirrhotic thrombocytopenia: A retrospective single-center study. *Hepatol Res* 2020 Sep;50(9):1101-1105. doi: 10.1111/hepr.13536. PMID: 32558192.
14. Sano Y, Morimoto M, Kobayashi S et al. Repeated Lusutrombopag Treatment for Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease. *Digestion* 2021;102(4):654-662. doi: 10.1159/000509852. PMID: 32841939

15. Angeli P, Bernardi M, Villanueva C et al. EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis. *J Hepatol* 2018 Aug;69(2):406-460. doi: 10.1016/j.jhep.2018.03.024. PMID: 29653741
16. Vilstrup H, Amodio P, Bajaj J et al. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. *J Hepatol* 2014 Sep;61(3):642-59. doi: 10.1016/j.jhep.2014.05.042. PMID: 25015420
17. Gerbes AL, Labenz J, Appenrodt B, et al. Updated S2k-Guideline "Complications of liver cirrhosis". German Society of Gastroenterology (DGVS). *Z Gastroenterol* 2019 May;57(5):611-680. doi: 10.1055/a-0873-4658. PMID: 31060080

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Lusutrombopag (D-731)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 11. April 2022

von 16:30 Uhr bis 17:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH:**

Frau Brozek

Frau Dr. Heiden

Herr Dr. Kölling

Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Dr. Günther

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Glockner

Herr Dr. Mechelke

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Berthold

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Bazarganipour

Frau Glogger

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 16:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, §-35-a-Verfahren, Markteinführung von Lusutrombopag, angewendet zur Behandlung von schweren Thrombozytopenien bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dosierbewertung des IQWiG vom 25. Februar diesen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Shionogi GmbH Stellung genommen hat und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Herr Günther vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, dann Bristol-Myers Squibb, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind zugeschaltet Frau Dr. Heiden, Frau Brozek, Herr Dr. Kölling und Herr Volz, für die DGVS Herr Professor Dr. Lange, Herr Günther vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Frau Dr. Glockner und Herr Dr. Mechelke von Swedish Orphan, Herr Anton und Frau Berthold vom BPI, Herr Rasch vom vfa und Frau Glogger von Bristol-Myers Squibb. Außerdem müsste Frau Bazarganipour von Bristol-Myers Squibb zugeschaltet sein.

(Frau Glogger (BMS): Sie ist nicht anwesend, sie ist krank!)

– Sie ist nicht anwesend. – Dann stelle ich zunächst die Frage: Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die Einführung übernehmen?

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Das würde ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, Herr Dr. Kölling, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Vielen Dank erst einmal für die Möglichkeit einer kurzen Einführung und dafür, dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die wichtigsten Punkte der Nutzenbewertung unseres neuen Thrombopoietin-Rezeptoragonisten Lusutrombopag einzugehen.

Ich möchte die Möglichkeit nutzen, zunächst meine Kolleginnen und Kollegen hier vorzustellen. Von der Firma Shionogi Deutschland sind anwesend Frau Heiden aus der medizinischen Abteilung, Frau Brozek, die für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich war, und Herr Volz aus dem Bereich Market Access. Mein Name ist Axel Kölling; ich bin Geschäftsführer der Shionogi GmbH.

Erlauben Sie mir noch kurz ein paar einführende Worte auch zu unserem Unternehmen. Shionogi ist ein japanisches Pharmaunternehmen, das 1878 im japanischen Osaka gegründet wurde. Seit 2019 haben wir unsere deutsche Niederlassung mit dem Sitz hier in Berlin. Unser Schwerpunkt liegt in der Forschung und Entwicklung innovativer Medikamente. So ist auch das Produkt, über das wir hier heute mit Ihnen sprechen, eine Entwicklung unseres Unternehmens.

Worum handelt es sich bei dem Produkt Lusutrombopag? Es ist ein oral wirksamer, niedermolekularer Thrombopoietin-Rezeptoragonist, der selektiv über die Transmembrandomäne des humanen Thrombopoietin-Rezeptors auf die Megakaryozyten wirkt und dadurch letztendlich zum Anstieg an Thrombozyten im Körper führt. Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich

einem invasiven Eingriff unterziehen müssen. Besonders bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Blutungsrisiko sehr stark erhöht, da sie einen Mangel an Thrombozyten aufweisen und sich zudem häufig invasiven Prozeduren – man denke nur einmal beispielsweise an Biopsien – unterziehen müssen. Wichtigstes Ziel der Behandlung mit Lusutrombopag ist die Erhöhung der Thrombozytenwerte zur Verringerung des Risikos von Blutungen während und auch nach dem operativen Eingriff. Eine Entscheidung für oder gegen das Produkt erfolgt immer patientenindividuell.

Die bisher am häufigsten zum Einsatz kommende Behandlungsoption zur Vermeidung eines perioperativen Blutungsereignisses besteht in der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten mittels Transfusion. Die Einnahme von Lusutrombopag führt auch zu einer Verringerung von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapien.

Thrombozytentransfusionen unterliegen, wie wir wissen, Limitationen gerade in punkto Sicherheit, Wirksamkeit und nicht zuletzt Verfügbarkeit. Erstens kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit transfusionsbedingten Nebenwirkungen, beispielsweise einer schwerwiegenden allergischen Reaktion oder auch bakteriellen und viralen Infektionen, assoziiert sein. Zweitens können diese potenziellen Komplikationen in seltenen Fällen auch tödlich verlaufen. Drittens stellt auch die rechtzeitige Beschaffung und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten für das Krankenhaus immer wieder eine Herausforderung dar, insbesondere da diese Konzentrate eben nur maximal vier Tage bei Zimmertemperatur haltbar sind und die Qualität der Thrombozyten ab dem ersten Tag abnimmt; ein Einfrieren ist bei den Thrombozytenkonzentraten nicht möglich. Des Weiteren ist man bei diesen auch auf Spendenbereitschaft in der Bevölkerung angewiesen, und zuletzt sei noch bemerkt, dass es für den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten keine klinische Evidenz gibt.

Genau hier setzt Lusutrombopag an. Im klinischen Studienprogramm mit den randomisierten kontrollierten Studien L-PLUS 1, L-PLUS 2 und M0626 konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Lusutrombopag die Gabe von Thrombozytenkonzentraten signifikant vermeiden kann. Alle in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten unter einer schweren Thrombozytopenie; das heißt, sie hatten einen Thrombozytenwert unter 50.000/ μ l und waren somit für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert.

Wie bereits vom IQWiG in seiner Dossierbewertung erwähnt, kann eine Vielzahl an weiteren Kriterien für eine Transfusionsbedürftigkeit eine Rolle spielen. Dies konnte in den Studien neben einem Thrombozytenwert unter 50.000/ μ l durch die Studienärzte auch dokumentiert werden. Somit konnte jede Patientin und jeder Patient in beiden Studienarmen bei Bedarf eine Thrombozytentransfusion erhalten, was auch arzt- und patientenindividuell entschieden und durchgeführt wurde. Aus Sicht von Shionogi war die Transfusionsbedürftigkeit bei allen Studienteilnehmern in den Studien L-PLUS 1, L-PLUS 2 und M0626 gewährleistet; somit ist auch der Endpunkt „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ interpretierbar. Gerade deshalb ist die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lusutrombopag gerechtfertigt, da die Behandlung zu einer signifikanten und klinisch relevanten Vermeidung von Thrombozytentransfusionen führt. Nicht zuletzt empfiehlt auch die WHO, wo immer möglich, eine Vermeidung von Blutprodukten.

Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun mit Ihnen auf die Diskussion. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Kölling, für diese Einführung. Meine erste Frage bezieht sich auf den Punkt, den Sie jetzt eben gerade angesprochen haben. Sie haben gesagt, es war gewährleistet, dass bei Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l in beiden Armen eine Thrombozytentransfusion durchgeführt werden konnte. Das hat bei mir so gewisse Fragezeichen hervorgerufen, weil Sie eben sagen, gerade die Vermeidung von solchen Thrombozytentransfusionen wäre ein wichtiger mit der Therapie verfolgter Zweck bei all den Problemen, die Sie benannt haben.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie jetzt ganz konkret die Vorgabe in der Studie L-PLUS 2, dass bei Erwachsenen, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen und die einen Thrombozytenwert von unter 50.000/ μ l aufweisen, eine prophylaktische Gabe von Thrombozytentransfusionen nicht nur erlaubt war, so wie Sie es dargestellt haben, sondern, wenn ich das richtig gesehen habe, sogar durchgeführt werden *sollte*. Das hat bei mir so zwei, drei Fragezeichen im Kopf ausgelöst. Dazu hätte ich gerne eine Einschätzung von den Klinikern.

Als Zweites würde mich interessieren, wie Sie den Stellenwert von Lusutrombopag im Verhältnis zum bereits erwähnten Avatrombopag und den Thrombozytentransfusionen, zu denen Herr Kölling eben schon Stellung genommen hat, im deutschen Versorgungskontext bewerten. Aber zunächst mal zu der Aussage, es sollte eine Thrombozytentransfusion durchgeführt werden – sie war also nicht nur erlaubt –, wenn der Thrombozytenwert < 50.000/ μ l ist. – Vielleicht könnten Sie, Herr Professor Lange oder Herr Günther, uns dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ja, das kann ich gern machen. – Pauschal ist es aus unserer Sicht der Fachgesellschaft nicht so, dass generell vor invasiven Eingriffen Thrombozyten gegeben werden sollten, auch wenn Thrombozytenwerte unter 50/nl vorliegen. Das ist generell üblicherweise nicht indiziert bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko; bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko kann es allerdings durchaus indiziert sein. Es ist schwierig, wirklich exakte Schwellenwerte anzugeben, weil die Blutungsneigung bei Patienten mit Leberzirrhose von vielen Faktoren abhängt. Aus meiner Sicht würde man schon patientenindividuelle Faktoren mit einbeziehen. Insofern halte ich die Empfehlung, pauschal gesagt, für nicht korrekt.

Nichtsdestotrotz gibt es Situationen, bei denen aus unserer Sicht eine Anhebung der Thrombozyten notwendig ist, sei es mit Lusutrombopag, anderen Medikamenten oder mit Transfusionen. Das sind vor allem Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko und bei deutlicher Thrombopenie. Ob sie jetzt bei 50 oder unter 30 beginnt, das ist, wie gesagt, schwer einzuschätzen. Die Querschnittsleitlinie des G-BA gibt ja ein paar Anhaltspunkte und sagt: unter 50 zum Beispiel bei percutaner Leberbiopsie. Also, es gibt die Situationen, aber nicht pauschal alle Situationen, die jetzt auch in den Studien als Indikation herangezogen worden sind. Das sehe ich auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Herr Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich kann eigentlich nur unterstützen, was Herr Professor Lange gerade formuliert hat. Mein Name ist Rainer Günther, ich komme aus dem UKSH und leite die Hepatologie. Wir sind Transplantationszentrum und eben auch ein Leberkrebszentrum. Das heißt, wir decken sozusagen das gesamte Spektrum der hepatologischen Patienten bis zu End-stage Liver Disease ab; dies nur so zur Einschätzung.

Das, was Herr Professor Lange gesagt hat, entspricht auch dem klinischen Alltag. Wir würden aber sehr zurückhaltend sein; wir würden jede Alternative nutzen, um eine Thrombozytenapplikation zu vermeiden, sei es bei Punktionen, dass wir eben andere Wege gehen, indem wir da transjugulär_oder auch minilaparoskopisch herangehen. Wir haben Patienten, die hier auch im Transplantationsevaluationsprogramm sind, die also die gesamte Diagnostik wie endoskopische Diagnostik und Koloskopie durchlaufen müssen.

Viele haben aber auch einen desolaten Zahnstatus. Da muss man wieder sagen, gerade auch beim zahnärztlichen Eingriff ist es sicherlich so: Wenn das hier bei uns in der Zahnklinik gemacht wird, ist dort kein Bedarf, eine Thrombozytengabe vorzunehmen. Im niedergelassenen Bereich ist es möglicherweise anders, wenn das nicht im LTX-Evaluationsprogramm ist, aber bei denen, die End-stage und stationär sind, haben wir, glaube ich, mittlerweile viele Möglichkeiten, zumindest in dem kurzfristigen Setting auch Alternativen zu finden oder eine Blutstillung durchzuführen, weil die Patienten noch in Überwachung sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das beantwortet ja dann auch schon zum Teil die zweite Frage, die ich nach dem Stellenwert von Lusutrombopag im Verhältnis zu Avathrombopag und Thrombozytentransfusion gestellt hatte. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sind die Thrombozytentransfusionen, wie es auch der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, eben nicht das Mittel der ersten Wahl, sondern die medikamentösen Therapien sind dem – ohne Ihnen jetzt irgendetwas in den Mund legen zu wollen – vorzuziehen, womit noch keine Wertung zwischen den beiden hier genannten Wirkstoffen benannt ist. Aber das ist, glaube ich, korrekt. So habe ich Sie verstanden. – Ich sehe Nicken.

Herr Dr. Günther (UKSH): Meinerseits ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir diese Frage abgearbeitet. – Dann frage ich nach weiteren Fragen: Wer möchte? – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Ahrens: Ich habe direkt eine Rückfrage an Herrn Professor Günther. Sie haben gerade erwähnt, dass Sie versuchen, jede Transfusion zu vermeiden. Vielleicht können Sie noch einmal dazu ausführen, warum das der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich bin kein Professor; das ist wichtig. Ich bin zwar hier Kliniker, aber nicht Professor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hier sitzt, ist immer Professor, jedenfalls für die Dauer der Anwesenheit.

Herr Dr. Günther (UKSH): Jetzt bin ich durcheinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war der Zweck; so machen wir das immer. Wir ernennen die Leute kurzfristig zum Professor, und dann sind sie völlig von der Rolle, und dann haben wir die Anhörung schon beendet. – Herr Dr. Günther, bitte.

Herr Dr. Günther (UKSH): Sagen Sie bitte noch mal die gestellte Frage. Ich habe sie jetzt wirklich im Schnellschritt vergessen.

Frau Ahrens: Ja, die Konfusion tut mir leid. – Ich hatte eine Rückfrage. Sie haben gerade das Statement geäußert, dass Sie versuchen, jede Transfusion zu vermeiden. Vielleicht könnten Sie die Gründe dafür noch einmal ausführen.

Herr Dr. Günther (UKSH): Aber das sind die Gründe, die Herr Professor Lange schon gesagt hat; das ist eben das Generelle. Wir haben sozusagen ein Transfusionsprogramm, wo bestimmte Kriterien vorhanden sind, und das wesentliche Kriterium ist, jede Transfusion, ob es nun Thrombozyten oder Erythrozyten sind, zu vermeiden.

Das Wesentliche sind eben Infektionsrisiken, die sicherlich hier bei uns in Deutschland als minimal anzusehen sind, und Hepatitis E spielt ja Gott sei Dank mittlerweile auch keine Rolle mehr, weil das ja auch schon entsprechend gescreent wird. Das andere sind dann solche Sachen, die wir gerade im Transplantationssetting einbeziehen, ohne dass wir wirklich – das muss man ganz ehrlich sagen – handfeste Beweise dafür haben: Wir sehen nur sozusagen eine Korrelation. Wir sehen, dass bei Patienten, die im Vorfeld, bevor sie transplantiert werden, häufig Blutprodukte bekommen haben, die immunologische Situation nach Transplantation schwieriger ist, dass sie mehr Immunsuppressiva benötigen, weil es dort nach unserer Erfahrung häufiger zu Alloimmunisierungen kommt, und solche Faktoren.

Das ist das Wesentliche, worum es uns geht, zum einen die Risiken der Patienten zu vermeiden, Infektionen, aber zum anderen dann im Transplantationssetting auch immunologische Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen Sie das ähnlich, Herr Lange? – Ja.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ja, das sehe ich genauso. Dieses potenzielle Risiko der Bildung von Antikörpern, die dann letztlich das Abstoßungsrisiko erhöhen können, halte ich auch tatsächlich für relevant. Jenseits der Transplantation wird natürlich auch das Risiko von Refraktärität gegen weitere Transfusionen mit zunehmender Häufigkeit der Thrombozytentransfusionen gesteigert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet? Ja, okay. – Dann habe ich Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich hatte die Aussagen der Kliniker auch so verstanden, dass Sie gerade aus diesem Grund nicht pauschal bei einer Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l Thrombozytenkonzentrate geben, weil Sie das auf jeden Fall vermeiden wollen.

Aber zu den weiteren Gründen habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten in Ihrer Einführung gesagt, dass es neben der Thrombozytenzahl auch andere Gründe gab, warum die Patienten Thrombozytenkonzentrate erhalten haben. Welche Gründe waren das? Sie wurden ja auch dokumentiert. Gibt es eine Aufstellung oder eine Zusammenfassung dieser Gründe? Können Sie da etwas sagen, haben Sie dazu Daten, die Sie zur Verfügung stellen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer macht für den pU? – Frau Brozek.

Frau Brozek (Shionogi): Natürlich wurden weitere Faktoren berücksichtigt. Es handelt sich um eine klinische Studie, und in jedem Schritt, in dem der Patient behandelt wird, spielt natürlich das ärztliche Ermessen eine Rolle. Jeder Arzt führt eine Anamnese durch und guckt sich natürlich den Patienten vor einem solchen invasiven Eingriff ausführlich an. Natürlich sind das keine systematischen Faktoren, wo man eine Checkliste mit 40 Elementen ausfüllen kann. Aber in jedem Fall wurde natürlich die patientenindividuelle Situation des Patienten erhoben und auch in die Entscheidung, ob eine Thrombozytentransfusion notwendig ist oder nicht, einbezogen. In der Querschnitts-Leitlinie der BÄK ist das einzig quantifizierbare Kriterium eben der Thrombozytenwert, und dieser wurde deswegen da herangezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß.

Frau Groß: Ja, ich verstehe das so, dass es dazu keine entsprechenden Daten gibt. – Vielleicht noch eine Nachfrage. In der Studie L-PLUS 2 war auf jeden Fall bei einem Thrombozytenwert unter 50.000 die Gabe von Thrombozytenkonzentraten vorgesehen. Also haben dort doch auch keine weiteren Gründe eine Rolle gespielt. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Heiden.

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Doch, es haben schon noch Gründe mit hineingespielt; denn vor allem in der L-PLUS-2-Studie wurde ja auch eine Nachbereitungszeit oder eine Nachbeobachtungszeit in dieser Studie eingeführt. Das heißt, da ging es auch um Thrombozytenkonzentrate und/oder um Notfalltherapie nach der Operation, sodass man hier auch sagen kann: Es wurden nicht nur prophylaktische Thrombozytenkonzentrate vermieden, sondern eben auch im Nachgang, im Akutfall oder auch in der Nachbehandlung, wurden Thrombozytenkonzentrate und/oder Notfallbehandlung vermieden, signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der L-PLUS 2, obwohl da formuliert war, es sollte durchgeführt werden. Das war ja die Eingangsfrage. Das verstehe ich nicht. Bei den anderen Studien, okay, da kann man sagen – danach hat Frau Groß ja eben gefragt –, es gab ein Raster, ein Checkliste, zack, 44 Punkte, und wenn du 22 mit plus beantwortet hast, zack, geben wir Thrombozyten. Aber bei der L-PLUS 2 war ja gerade die Formulierung, es sollte durchgeführt werden. Nun ist „soll“ nicht „es muss“, –

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – aber da ist eben die Frage: Gab es denn da irgendwelche Kriterien, die dazu geführt haben, dass aus dem „sollte“ ein „kann“ oder „darf nicht“ oder aus dem „sollte“ ein „muss“ wurde? Ich frage danach, weil dieses „sollte“ mich so verwirrt, weil ja in der Einführung von Herrn Kölling gesagt wurde; das haben die Kliniker bestätigt. Das Schlimmste, was man machen kann – also nicht das Schlimmste, aber etwas, was man tunlichst vermeiden sollte –, sind eben Thrombozytentransfusionen dann, wenn sie vermeidbar sind. Deshalb bin ich ja so darüber gestolpert, dass in der L-PLUS 2 – das ist ja jetzt der Punkt, den Frau Groß adressiert hat – dann eben von „sollte“ die Rede ist. Das hat sich für mich auch so gelesen: Wenn es keine vernünftigen Gründe gibt, dann macht man das unter 50.000. – Und dazu sagen Sie jetzt: Nein, es war anders. – Das müssen Sie uns noch ein bisschen auseinanderfieseln.

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Es ging einmal um die prophylaktische Thrombozytengabe vor der Operation. Da galt dieser Grenzwert von 50.000. Aber wir haben ja schon thematisiert, dass es auch patientenabhängig und eben auch ein ärztliches Ermessen in Bezug darauf war, wie das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten und vor allem auch das Blutungsrisiko der dementsprechenden Eingriffe ausgesehen hat, die ja doch ganz unterschiedlich waren. Und so war es in dieser Studie möglich und auch so gewollt, dass dann, wenn im Notfall zur Patientensicherheit und/oder eben im Rahmen einer anderen Notfalltherapie zur Blutungsstillung Thrombozytenkonzentrate eingesetzt werden mussten, dies mit dokumentiert wurde, und dann sollte das natürlich auch so gemacht werden. Wir müssen hier einfach zwischen prophylaktischer Gabe von Thrombozytenkonzentraten vor der Operation und einem Notfallermessen des Arztes im Blutungsrisiko während der Operation oder nach der Operation unterscheiden. Das sind die zwei Sachen: prophylaktisch oder im Akutfall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Groß, haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Groß: Nein, danke, das habe ich jetzt so verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ja, das wäre auch genau noch einmal dazu; denn das ist auch das, was wir den Dokumentationen, die wir in den Studienunterlagen hatten, entnommen haben, dass also alles, was im Vorfeld an prophylaktischer Gabe gegeben wurde, ausschließlich an diesen Thrombozytenzahlen festgemacht wurde. Es gibt einzelne Fälle, in denen therapeutisch, weil eine Blutung aufgetreten ist, auch Thrombozyten gegeben wurden. Aber das, was vorher passiert ist – darum geht es im Wesentlichen –, ist ausschließlich an der Thrombozytenzahl festgemacht worden. Da deckt sich zumindest die Dokumentation, die uns vorliegt, auch mit dem, wie es in Ihren Unterlagen für die Studie beschrieben ist, wie man es machen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Frau Ahrens, KBV.

Frau Ahrens: Mich würde interessieren, ob die klinischen Experten vielleicht noch einmal ausführen könnten, wie sie denn in der Praxis jetzt tatsächlich Patienten behandeln oder auch entweder für eine medikamentöse Therapie oder doch eine prophylaktische Thrombozytentransfusion klassifizieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahrens. – Wer möchte beginnen? – Herr Lange oder Herr Günther?

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ich kann gerne beginnen, wenn das in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lange, bitte.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Wir würden üblicherweise zuerst das Blutungsrisiko des Eingriffs stratifizieren. Es gibt Eingriffe, die ziemlich klar ein niedriges Blutungsrisiko haben, zum Beispiel diagnostische Endoskopien und Aszitespunktionen. Bei einer Zahnextraktion ist aus meiner Sicht ein bisschen fraglich, ob sie wirklich als niedriges Blutungsrisiko klassifiziert

werden kann. Aber es gibt solche Eingriffe, zum Beispiel diagnostische Endoskopien oder Aszitespunktionen, die ein niedriges Blutungsrisiko haben.

Bei diesem niedrigen Blutungsrisiko würden wir normalerweise keine Thrombozyten substituieren oder andere Maßnahmen ergreifen, auch in Bezug auf die INR keine PPSB oder andere Faktoren substituieren, es sei denn, es bestehen ganz extreme Abweichungen von der Norm, zum Beispiel Thrombozyten unter 10 bis 20. Das ist dann ein Schwellenwert, bei dem man auch bei diesen Niedrigrisikoeingriffen darüber nachdenken muss.

Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko – damit meine ich jetzt, für die Fachgesellschaft gesprochen, vor allem alle internistische Eingriffe wie eine Leberbiopsie oder eine Polypektomie; nicht so etwas wie neurochirurgische Eingriffe – würden wir Thrombozyten dann transfundieren oder alternative Maßnahmen durchführen, wenn die Thrombozytenzahl sehr niedrig ist, ich sage jetzt mal geschätzt, unter 30.

Aber dieser Wert von 30 ist wirklich nicht unumstritten. Zwischen 30 und 50 ist eine Grauzone, innerhalb derer man eben aus unserer Sicht sehr individuell vorgehen muss und wozu gerade auch die Querschnitts-Leitlinie des G-BA eben diesen Richtwert von 50.000 in den Raum stellt, der nicht unterschritten werden sollte. Die ISO-Leitlinie sieht das viel liberaler und sagt: Es gibt eigentlich keine Evidenz bei Werten zwischen 30 und 50. – Also, das ist eine Grauzone, wo man es nicht ganz genau weiß und wo wir eben von Fall zu Fall entscheiden würden, ob bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko die Gabe von Thrombozyten oder eben eine alternative Maßnahme erforderlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Herr Dr. Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Klar, ich unterstütze das wieder völlig, was Professor Lange sagt. Ich würde es vielleicht kurz zusammenfassen.

Also, ganz klar: Bei Eingriffen auf anderen Fachgebieten sind deren Vertreter diejenigen, die entscheiden müssen, gerade wenn es chirurgische Interventionen sind, neurochirurgische oder größere operative Eingriffe, ob aus deren Sicht dort nach dem jetzigen Kenntnisstand eine Thrombozytengabe notwendig ist; das ist der erste Punkt. Da halten wir uns als Internisten komplett zurück, es sei denn, wir werden gefragt und schätzen das dann noch einmal in einer Konferenz ein.

Das andere ist: Wenn wir jetzt über solche endoskopischen Diagnostiken nachdenken, dann ist es sicherlich so, dass wir für unsere Patienten mit einer Zirrhose eine andere Strategie haben. Wir würden immer sequenziell vorgehen. Normalerweise ist es so: Wenn man eine Vorsorgekoloskopie macht, wird der Patient gleich für eine Polypektomie aufgeklärt, und man macht das in einem Aufwasch.

Wenn wir einen Patienten mit einer Leberzirrhose und mit einer signifikanten Thrombozytopenie haben, dann würden wir unter Beachtung anderer Faktoren, die ein Blutungsrisiko bilden, erst einmal mit dem Patienten besprechen, ob dann, wenn wir eine diagnostische Koloskopie machen und dann entscheiden werden, ob im Rahmen der erhobenen Befunde dort ein großer Polyp ist, der vielleicht großflächig abgetragen werden muss, wobei wir nicht mit endoskopischen Therapieoptionen, beispielsweise mit Argon-Plasma oder mit irgendwelchen Clips, arbeiten können, das Risiko so hoch ist, dass wir entsprechend Thrombozyten geben oder induzieren müssen. Das ist der eine Punkt.

Das Andere, bei Patienten mit Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium viel Häufigere ist die Aszitespunktion. Da, glaube ich, gibt es überhaupt keine Einschränkung. Wir machen auch Aszitespunktionen bei Thrombozyten unter 10.000, weil man dort einfach, wenn man es sonographisch macht, überhaupt kein Blutungsrisiko mehr hat. Das sind alte Daten von früher, als man diese Aszitespunktion nicht sonografisch gesteuert vorgenommen, sondern noch händisch geklopft hat oder so. Das spielt heutzutage sicherlich keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ahrens, Frage beantwortet?

Frau Ahrens: Zum Teil. Meines Erachtens ist deutlich geworden, wie quasi für eine Intervention entschieden wird. Aber mir ist immer noch nicht so klar, wie in der Praxis dann am Ende wirklich zwischen der medikamentösen Induktion oder doch einer Thrombozytentransfusion entschieden wird. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ganz kurz etwas sagen.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich glaube, wir sind sozusagen erst in der Erfahrungssammlung. Die Präparate oder zumindest das, was speziell wir jetzt einsetzen, ist eben das Lusutrombopag. Da können wir erst die Erfahrungen hereinbringen, die wir klinisch seit zwei, drei Monaten haben. Das ist das, was jetzt die Zeit bringen wird.

Aber wir müssen die Chance haben, diese Erfahrungen überhaupt zu sammeln. Natürlich sind Studien wichtig; auf sie gucken wir, im Wesentlichen auf das Risiko von Nebenwirkungen, die wir ja von früheren Studien gesehen haben, vor einer Thrombose, und auf solche Sachen. Das hat sich ja Gott sei Dank nicht mehr bestätigt, sondern es sind sichere Substanzen.

Dann muss man im klinischen Alltag eben jetzt sehen: Wovon profitiert der Patient? Wir würden im Augenblick – vielleicht kann ich nachher, wenn noch Zeit ist, noch einmal ein paar Fälle vorstellen – natürlich eher versuchen, Thrombozytengaben zu vermeiden. Sofern es vom Zeitfenster her möglich ist – wir sprechen ja nicht von Notfalleingriffen, sondern von elektiv geplanten Eingriffen –, wird, glaube ich einfach aufgrund meiner bisherigen Erfahrung mit dieser Substanz, die medikamentöse Induktionstherapie sicherlich die Thrombozytengabe zurückdrängen; ich weiß nicht, ob komplett, aber in einem massiven Ausmaß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Günther. – Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Auf den Teil der Frage bin ich nicht eingegangen; er ist aber ganz wichtig. Generell ist es so, dass wir versuchen, Maßnahmen restriktiv einzusetzen und zu vermeiden. Aber wenn wir eine Indikation sehen, Thrombozyten vor einem Eingriff anzuheben, dann denke ich und denkt die Fachgesellschaft durchaus auch, dass eine medikamentöse Induktion gegenüber der Thrombozytentransfusion von Vorteil ist, zumindest in der Regel aus den vorgenannten Gründen zur Refraktärität, Abstoßung nach Transplantation usw.

Generell würden wir also die medikamentösen Therapien Lusutrombopag und Avathrombopag bevorzugen, es sei denn, es bestehen bestimmte Risikokonstellationen, die jetzt in den Studien ausgeschlossen worden sind: Thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte etc. sprächen dagegen. Aber wenn das nicht vorliegt, dann würden wir den Einsatz dieser Substanzen schon befürworten, wenn eben die Indikation zur Korrektur der Thrombozytenzahl gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Ahrens, zufrieden?

Frau Ahrens: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie L-PLUS 2 ist es im Interventionsarm zu drei Todesfällen gekommen. Können Sie etwas zu den Ursachen sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer ist da sprechfähig für den pU? – Herr Volz.

Herr Volz (Shionogi): Es ist Fakt, es gab drei Todesfälle. Bei einem Fall war es eine Sepsis, an der der Patient gestorben ist; das hatte also nichts mit Mulpleo zu tun. In einem Fall war es eine Verletzung des Gefäßes während der Operation, hatte also auch nichts mit Mulpleo zu tun. Und der dritte Fall hing auch nicht mit dem Einsatz von Mulpleo zusammen. Da müsste ich noch mal nachschauen, was das genau war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine; gut. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die für ihn wichtigen Punkte zusammenzufassen, und dann können wir diese Anhörung beenden. – Wer macht das? Sie wieder, Herr Kölling? – Herr Kölling.

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Ja, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst herzlichen Dank für Ihre interessanten Fragen und die anregende Diskussion.

Ich denke, aus der Diskussion geht hervor, dass es erstens schwierig ist, die Frage zu beantworten, wann bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und niedrigem Blutungsrisiko unter dem Eingriff eine prophylaktische Transfusion notwendig ist, zweitens, dass die patientenindividuelle Entscheidung des Blutungsrisikos bei den Patientinnen und Patienten im Vordergrund steht, und drittens, dass vom Kliniker in seiner Einschätzung und Entscheidung unterschiedlichste Faktoren berücksichtigt werden müssen. Hierzu gehören natürlich auch klinische Anamnese, klinisches Bild und konkomitante Erkrankungen, um nur einige zu nennen.

Durch die Therapie mit Lusutrombopag kann dem Patienten eine Transfusion mit einem Blutprodukt erspart bleiben. Dies wird auch durch die WHO in ihren Empfehlungen so befürwortet. Darüber hinaus wird den Patienten ein dringend benötigter Eingriff überhaupt erst ermöglicht. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Thrombozytenkonzentrate nicht adäquat wirken oder aus anderen Gründen aktuell nicht zur Verfügung stehen. Eine verlässliche Planung für invasive Eingriffe kann durch Lusutrombopag ermöglicht werden.

Im Namen von Shionogi möchte ich mich damit bei allen Beteiligten für die anregende Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kölling. Wir bedanken uns bei Ihnen dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und bei den beiden Klinikern, bei Herrn Lange und bei Herrn Günther, dafür, dass sie uns hier ein bisschen weitergeholfen haben.

Wir werden das, was hier besprochen worden ist, zu werten und zu wägen haben und es in unsere Entscheidung einbeziehen. Danke. – Damit schließe ich diese Anhörung. Danke schön. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 17:08 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

und

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-194-Lusutrombopag

Stand: November 2018

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Lusutrombopag

[zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Pat. \geq 18 J. mit chron. Lebererkrankung, die sich invasiver Prozedur unterziehen]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

siehe Übersicht II: Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Nicht angezeigt

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

Es liegen keine Beschlüsse vor

Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Siehe systematische Literaturrecherche

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Lusutrombopag B02BX07	Anwendungsgebiet laut Zulassung: Lusutrombopag ist indiziert für die Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen
Humanes Thrombozyten- konzentrat	Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten ist indiziert zur Behandlung einer Blutungsneigung, bedingt durch eine schwere Thrombozytopenie infolge thrombozytärer Bildungsstörungen, im Notfall auch bei Umsatzstörungen, jedoch nicht bei einer niedrigen Thrombozytenzahl allein. Damit durch die Zufuhr von Plättchen eine Besserung der thrombozytär bedingten Blutungsneigung zu erwarten ist, sollte vor der Behandlung zunächst deren Ursache abgeklärt werden. (FI Stand September 2013)

Quellen: AMIS-Datenbank, Fachinformationen. Stand November 2018.

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2018-B-194 (Lusutrombopag)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 9. Oktober 2018

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche.....	4
3 Ergebnisse.....	5
3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte.....	5
3.2 Cochrane Reviews	6
3.3 Systematische Reviews.....	10
3.4 Leitlinien.....	11
3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren.....	16
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	17
Referenzen	19
Anhang	20

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
OR	Odds Ratio
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen, HTA-Berichten und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung* durchgeführt. Der Suchzeitraum wurde auf die letzten 5 Jahre eingeschränkt und die Recherche am 18.09.2018 abgeschlossen. Die Suche erfolgte in den aufgeführten Datenbanken bzw. Internetseiten folgender Organisationen: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), MEDLINE (PubMed), AWMF, G-BA, GIN, IQWiG, NICE, TRIP, SIGN, WHO. Ergänzend erfolgte eine freie Internetsuche nach aktuellen deutschen und europäischen Leitlinien. Die detaillierte Darstellung der Suchstrategie ist am Ende der Synopse aufgeführt.

Die Recherche ergab 920 Quellen, die anschließend in einem zweistufigen Screening-Verfahren nach Themenrelevanz und methodischer Qualität gesichtet wurden. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Quellen vorgenommen. Insgesamt ergab dies 3 Quellen, die in die synoptische Evidenz-Übersicht aufgenommen wurden.

3 Ergebnisse

3.1 G-BA-Beschlüsse/IQWiG-Berichte

Es liegen keine Beschlüsse im vorliegenden AWG vor.

3.2 Cochrane Reviews

Estcourt LJ et al., 2018 [1].

Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count

Fragestellung

To determine the clinical effectiveness and safety of prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count.

Methodik

Population:

- People of all ages with a low platelet count who were due to have surgery including invasive procedures.

Intervention/Komparator:

- Comparison 1: prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus no prophylactic platelet transfusion prior to surgery (placebo or no treatment).
- Comparison 2: prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus alternative treatments (cryosupernatant, antifibrinolytics, TPO mimetics).
- Comparison 3: different platelet count thresholds for administering a prophylactic platelet transfusion prior to surgery.

Endpunkte:

Primary outcomes

- Mortality (all-causes, secondary to bleeding, secondary to thromboembolism and secondary to infection) within 30 days and 90 days of surgery.
- Number of participants with major procedure-related bleeding within seven days of surgery, defined as:
 - surgical site bleeding requiring a second intervention or reoperation or surgical site bleeding that causes a haematoma or haemarthrosis of sufficient size to delay mobilisation or wound healing;
 - bleeding of sufficient size to cause delayed wound healing, or wound infection or surgical site bleeding that was unexpected and prolonged or caused haemodynamic instability (as defined by the study) that was associated with a 20 g/L drop in haemoglobin (Hb);
 - bleeding that required two or more units of wholeblood/red cells within 24 hours of the bleeding;
 - bleeding defined by the study with no further details.

Secondary outcomes

- Number of participants with minor procedure-related bleeding within seven days of surgery (e.g. haematoma, prolonged bleeding at surgical site that did not fulfil the definition for major bleeding).

- Number of platelet transfusions per participant and number of platelet components per participant.
- Number of red cell transfusions per participant and number of red cell components per participant.
- Proportion of participants requiring additional interventions to stop bleeding (surgical; medical, e.g. tranexamic acid; other blood products, e.g. fresh frozen plasma (FFP), cryoprecipitate, fibrinogen) within seven days of surgery.
- Quality of life assessment using validated tools.
- Serious adverse events due to:
 - transfusion (transfusion reactions, TRALI, transfusion-related infection, transfusion-associated circulatory overload, transfusion-related dyspnoea) within 24 hours of the transfusion;
 - surgery (e.g. delayed wound healing, infection) within 30 days after the operation.
- Length of hospital stay and length of ICU stay.
- Venous and arterial thromboembolism (including deep vein thrombosis, pulmonary embolism, stroke, myocardial infarction).

Recherche/Suchzeitraum:

- 11/2017

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane 'Risk of bias' tool

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 3 RCTs

Qualität der Studien:

- All three included trials in this review were RCTs; however, none of the trials were free from methodological bias. See the visual summary of the risk of bias assessment on each domain. Two trials were at risk of performance and detection bias, this was due to the nature of the intervention "platelet transfusion" (Stanca 2010; Veelo 2012). Most 'Risk of bias' tool domains of one of the included trial were at unclear risk of bias as the trial was only available as an abstract (Basu 2012).

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Basu 2012	?	?	+	+	?	?	?
Stanca 2010	+	+	-	-	?	?	+
Veelo 2012	+	+	-	-	+	-	?

Studienergebnisse:

- Siehe auch summary of findings im Anhang

Primary outcomes:

- All-cause mortality within 30 days of the surgery
 - no evidence of a difference in the risk of death due to any cause between participants having their coagulopathy corrected (platelets, plasma, or both) and participants who did not (1 trial, 72 participants; RR 0.78, 95% CI 0.41 to 1.45; very-low quality evidence).
- Mortality secondary to bleeding; mortality secondary to thromboembolism and mortality secondary to infection (within 30 days of surgery)
 - The trial did not report these outcomes.
- All-cause mortality; mortality secondary to bleeding; mortality secondary to thromboembolism and mortality secondary to infection (within 90 days of the surgery)
 - The trial did not report these outcomes.
- Number of participants with major procedure-related bleeding within seven days of surgery
 - Veelo 2012 defined major bleeding as the presence of blood in the airways requiring repeated suction post procedure, emergency surgery, transfusion of packed red cells, or a combination of these.
 - no evidence of a difference on the incidence of procedure-related bleeding between participants having their coagulopathy corrected (platelets, plasma, or both) and participants who did not (1 trial, 72 participants; RR 1.60, 95% CI 0.29 to 8.92; very-low quality evidence).

Secondary outcomes:

- Number of participants with minor procedure-related bleeding within seven days of surgery
 - Veelo 2012 defined minor bleeding as blood loss less than 100 g that could be controlled with the application of local pressure and did not require re-exploration or transfusion of packed red cells.

- no evidence of a difference in the risk of minor bleeding during or for 12 hours after the procedure for participants having their coagulopathy corrected (platelets, plasma, or both) and participants who did not (1 trial, 64 participants; RR 1.29, 95% CI 0.90 to 1.85).
- Number of platelet transfusions per participant and number of platelet components per participant
 - Twenty-three participants received a platelet transfusion (five buffy coat units) prior to the procedure in the intervention arm and no participants received a platelet transfusion in the comparator arm.
 - not enough evidence to help guide the use of platelet transfusions prior to surgery in people with a low platelet count.
 - no evidence for infants and children or prior to a major operation.
- Quality of the evidence
 - Overall, the quality of evidence was rated according to the GRADE methodology as very low across difference outcomes due to high risk of bias (unblinded studies); imprecision of the estimates, and indirectness (only adults with liver disease or adults in the ICU were included in the studies).

We assessed the GRADE quality of evidence as very low for:

- all-cause mortality;
- number of participants with major procedure-related
- bleeding within seven days of surgery
- number of participants with minor procedure-related
bleeding within seven days of surgery
- serious adverse events

Anmerkung/Fazit der Autoren

Findings of this review were based on three small trials involving minor surgery in adults with thrombocytopenia. We found insufficient evidence to recommend the administration of preprocedure prophylactic platelet transfusions in this situation with a lack of evidence that transfusion resulted in a reduction in postoperative bleeding or all-cause mortality. The small number of trials meeting the inclusion criteria and the limitation in reported outcomes across the trials precluded meta-analysis for most outcomes. Further adequately powered trials, in people of all ages, of prophylactic platelet transfusions compared with no transfusion, other alternative treatments, and considering different platelet thresholds prior to planned and emergency surgical procedures are required. Future trials should include major surgery and report on bleeding, adverse effects, mortality (as a long-term outcome) after surgery, duration of hospital stay and quality of life measures.

3.3 Systematische Reviews

Es konnten keine SR im vorliegenden AWG identifiziert werden.

3.4 Leitlinien

European Association for the Study of the Liver, 2018 [2].

EASL Clinical Practice Guidelines for the management of patients with decompensated cirrhosis

Leitlinienorganisation/Fragestellung

The following Clinical Practice Guidelines (CPGs) represent the first CPGs on the management of decompensated cirrhosis.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

A panel of hepatologists with a great interest in decompensated cirrhosis, approved by the EASL Governing Board, wrote and discussed this CPG between March 2017 and February 2018. The guidelines were independently peer reviewed, and all contributors to the CPG disclosed their conflicts of interest by means of a disclosure form provided by the EASL Office prior to work commencing. The EASL Ethics Committee reviewed the composition of the panel to eliminate the potential for real or perceived bias. The CPG panel conflict of interests are declared in this submission. These guidelines have been produced using evidence from PubMed and Cochrane database searches before 27 March 2018.

Recherche/Suchzeitraum:

- 03/2018

LoE

- I: Randomised, controlled trials
- II-1: Controlled trials without randomisation
- II-2: Cohort and case-control analytical studies
- II-3: Multiple time series, dramatic uncontrolled experiments
- III: Opinions of respected authorities, descriptive epidemiology

GoR

- 1: Strong recommendation: Factors influencing the strength of the recommendation included the quality of the evidence, presumed patient-important outcomes, and cost
- 2: Weaker recommendation: Variability in preferences and values, or more uncertainty: more likely a weak recommendation is warranted. Recommendation is made with less certainty: higher cost or resource consumption

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

- Recommendations regarding management of coagulopathy and thrombocytopenia cannot be made based on currently available data.

Referenzen aus Leitlinien

[168] De Franchis RBavenu VI faculty. Expanding consensus in portal hypertension: report of the BAVENO VI Consensus Workshop: Stratifying risk and individualizing care for portal hypertension. *J Hepatol* 2015;63:743–752.

[169] Garcia-Tsao G, Sanyal AJ, Grace ND, Carey WPractice Guidelines Committee of the American Association for the Study of Liver DiseasesPractice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology. Prevention and management of gastroesophageal varices and variceal hemorrhage in cirrhosis. *Hepatology* 2007;46:922–938.

[199] Garcia-Tsao G, Abraldes JG, Berzigotti A, Bosch J. Portal hypertensive bleeding in cirrhosis: Risk stratification, diagnosis, and management: 2016 practice guidance by the American Association for the study of liver diseases. *Hepatology* 2017;65:310–335.

NICE, 2015 [3].

National Institute for Health and Care Excellence

Blood transfusion NG 24

Leitlinienorganisation/Fragestellung

This guideline covers the assessment for and management of blood transfusions in adults, young people and children over 1 year old. It covers the general principles of blood transfusion, but does not make recommendations relating to specific conditions.

Methodik

Grundlage der Leitlinie:

A multidisciplinary Guideline Development Group (GDG) comprising health professionals and researchers as well as lay members developed this guideline. Review questions were developed in a PICO framework (patient, intervention, comparison and outcome) for intervention reviews and in a framework of setting, population, interventions, context and evaluation for qualitative reviews.

After results were pooled, the overall quality of evidence for each outcome was considered. The following procedure was adopted when using GRADE:

11. A quality rating was assigned, based on the study design. RCTs start as High, observational studies as Low, and uncontrolled case series as Low or Very low.

12. The rating was then downgraded for the specified criteria: risk of bias (study limitations), inconsistency, indirectness, imprecision and publication bias. These criteria are detailed below. Evidence from observational studies (which had not previously been downgraded) was upgraded if there was: a large magnitude of effect, a dose–response gradient, and if all plausible confounding would reduce a demonstrated effect or suggest a spurious effect when results showed no effect. Each quality element considered to have ‘serious’ or ‘very serious’ risk of bias was rated down by 1 or 2 points respectively.

13. The downgraded or upgraded marks were then summed and the overall quality rating was revised. For example, all RCTs started as High and the overall quality became Moderate, Low or Very low if 1, 2 or 3 points were deducted respectively.

14. The reasons or criteria used for downgrading were specified in the footnotes.

Recherche/Suchzeitraum:

- Primary search 2012
- all searches were updated on 01/2015

LoE/GoR:

- The quality is then summarised by individual study and, if using the GRADE approach, by outcome across all relevant studies.
- Evidence statements are summary statements that are presented after the GRADE profiles, summarising the key features of the clinical effectiveness evidence presented. The wording of the evidence statements reflects the certainty or uncertainty in the estimate of effect. The evidence statements are presented by outcome and encompass the following key features of the evidence:
 - the number of studies and the number of participants for a particular outcome
 - a brief description of the participants
 - an indication of the direction of effect (if one treatment is beneficial or harmful compared to the other, or whether there is no difference between the 2 tested treatments)
 - a description of the overall quality of evidence (GRADE overall quality).

Sonstige methodische Hinweise

/

Empfehlungen

Platelet: Thresholds and Targets

Empfehlung 1: Patients with thrombocytopenia who are bleeding

- 19. Offer platelet transfusions to patients with thrombocytopenia who have clinically significant bleeding (World Health Organization [WHO] grade 2) and a platelet count below 30×10^9 per litre. 20.
- 20. Use higher platelet thresholds (up to a maximum of 100×10^9 per litre) for patients with thrombocytopenia and either of the following:
 - severe bleeding (WHO grades 3 and 4)
 - bleeding in critical sites, such as the central nervous system (including eyes).

Quality of evidence

- No studies were identified which met the review protocol criteria.
- The recommendations for platelet transfusion for patients who were bleeding and were thrombocytopenic were based on the consensus expert opinion of the GDG members.
- There was no specific evidence available for the use of platelets in the paediatric population.

Empfehlung 2: Patients who are not bleeding or having invasive procedures or surgery

- 21. Offer prophylactic platelet transfusions to patients with a platelet count below 10×10^9 Per litre who are not bleeding or having invasive procedures or surgery, and who do not have any of the following conditions:
 - chronic bone marrow failure
 - autoimmune thrombocytopenia
 - heparin - induced thrombocytopenia
 - thrombotic thrombocytopenic purpura

Quality of evidence

- The quality of evidence for most of the outcomes was low or very low by GRADE criteria. This was largely due to risk of bias arising from a lack of allocation concealment, inadequate blinding, serious or very serious imprecision and indirectness of population and outcomes.
- The recommendation was based on this evidence and the consensus expert opinion of the GDG members.
- There was no specific evidence available for the use of platelets in the paediatric population.

Empfehlung 3: Patients who are having invasive procedures or surgery

- 22. Consider prophylactic platelet transfusions to raise the platelet count above 50×10^9 Per litre in patients who are having invasive procedures or surgery.
- 23. Consider a higher threshold (for example $50 - 75 \times 10^9$ per litre) for patients with a high risk of bleeding who are having invasive procedures or surgery, after taking into account:
 - the specific procedure the patient is having
 - the cause of the thrombocytopenia
 - whether the patient's platelet count is falling
 - any coexisting causes of abnormal haemostasis.
- 24. Consider prophylactic platelet transfusions to raise the platelet count above 100×10^9 per litre in patients having surgery in critical sites, such as the central nervous system (including the posterior segment of the eyes).

Quality of evidence

- The recommendations for prophylactic platelet transfusions in patients who were undergoing invasive procedures or surgery were based on indirect evidence and the consensus expert opinion of the GDG members.
- The quality of the indirect evidence for most of the outcomes was low or very low by GRADE criteria. This was largely due to risk of bias arising from a lack of allocation concealment, inadequate blinding, serious or very serious imprecision and indirectness of population and outcomes.

Empfehlung 4: When prophylactic platelet transfusions are not indicated

- 25. Do not routinely offer prophylactic platelet transfusions to patients with any of the following:
 - chronic bone marrow failure
 - autoimmune thrombocytopenia

- heparin - induced thrombocytopenia
- thrombotic thrombocytopenic purpura.
- 26. Do not offer prophylactic platelet transfusions to patients having procedures with a low risk of bleeding, such as adults having central venous cannulation or any patients having bone marrow aspiration and trephine biopsy.

Quality of evidence

- No studies were identified which met the review protocol criteria The recommendation was based on the consensus expert opinion of the GDG members.

3.5 Ergänzende Dokumente anderer Organisationen zu möglichen Komparatoren

Es konnten keine ergänzenden Dokumente anderer Organisationen identifiziert werden.

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 9 of 12, September 2018) am 18.09.2018

#	Suchfrage
1	MeSH descriptor: [Thrombocytopenia] explode all trees
2	(thrombocytopeni* OR thrombocytopaeni* OR thrombopeni*):ti,ab,kw (Word variations have been searched)
3	#1 or #2
4	#1 or #2 with Cochrane Library publication date from Sep 2013 to Sep 2018

Systematic Reviews in Medline (PubMed) am 12.09.2018

#	Suchfrage
1	thrombocytopenia[MeSH Terms]
2	((thrombocytopeni*[Title/Abstract] OR thrombocytopaeni*[Title/Abstract] OR thrombopeni*[Title/Abstract])
3	(#1 OR #2)
4	(((((Meta-Analysis[ptyp] OR systematic[sb] OR Technical Report[ptyp]))) OR ((((((trials[Title/Abstract] OR studies[Title/Abstract] OR database*[Title/Abstract] OR literature[Title/Abstract] OR publication*[Title/Abstract] OR Medline[Title/Abstract] OR Embase[Title/Abstract] OR Cochrane[Title/Abstract] OR Pubmed[Title/Abstract])) AND systematic*[Title/Abstract] AND (search*[Title/Abstract] OR research*[Title/Abstract]))) OR (((((((((((HTA[Title/Abstract]) OR technology assessment*[Title/Abstract]) OR technology report*[Title/Abstract]) OR (systematic*[Title/Abstract] AND review*[Title/Abstract])) OR (systematic*[Title/Abstract] AND overview*[Title/Abstract])) OR meta-analy*[Title/Abstract]) OR (meta[Title/Abstract] AND analyz*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analys*[Title/Abstract])) OR (meta[Title/Abstract] AND analyt*[Title/Abstract]))) OR (((review*[Title/Abstract] OR overview*[Title/Abstract]) AND ((evidence[Title/Abstract]) AND based[Title/Abstract]))))
5	(#3 AND #4)
6	(#5) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT retracted publication[ptyp]

Leitlinien in Medline (PubMed) am 12.09.2018

#	Suchfrage
1	thrombocytopenia[MeSH Terms]
2	((thrombocytopeni*[Title/Abstract] OR thrombocytopaeni*[Title/Abstract] OR thrombopeni*[Title/Abstract])
3	"liver diseases/surgery"[MeSH Terms]
4	(((((liver[Title/Abstract] OR cirrhos*[Title/Abstract] OR cirrhotic[Title/Abstract] OR hepatitis[Title/Abstract] OR hcv[Title/Abstract] OR hepatocellular[Title/Abstract]

5	(((((surgery[Title/Abstract] OR surgical[Title/Abstract] OR procedure*[Title/Abstract] OR presurgical*[Title/Abstract] OR preoperativ*[Title/Abstract] OR preprocedur*[Title/Abstract] OR platelet*[Title/Abstract] OR thrombopoietin[Title/Abstract] OR thrombopoies*[Title/Abstract] OR thrombopoietic[Title/Abstract]
6	(#4 AND #5)
7	platelet transfusion[MeSH Terms]
8	(platelet[Title/Abstract] AND transfus*[Title/Abstract]
9	(#1 OR #2 OR #3 OR #6 OR #7 OR #8)
10	(((((Guideline[Publication Type] OR Practice Guideline[Publication Type] OR Consensus Development Conference[Publication Type] OR Consensus Development Conference, NIH[Publication Type] OR guideline*[Title] OR recommendation*[Title]
11	(#9 AND #10)
12	(#11) AND ("2013/09/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
13	(#12) NOT retracted publication[ptyp]

Referenzen

1. **Estcourt L, Malouf R, Doree C, Trivella M, Hopewell S, Birchall J.** Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count. Cochrane Database of Systematic Reviews [online]. 2018(9):Cd012779. URL: <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD012779.pub2>.
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: 05.09.2018]. (NICE Guideline; Band 24). URL: <https://www.nice.org.uk/guidance/ng24/evidence/full-guidance-pdf-2177160733>.

Anhang

Estcourt LJ et al., 2018 [1].

Prophylactic platelet transfusions prior to surgery for people with a low platelet count

Abbildung 1: Summary of findings for the main comparison

Prophylactic platelet transfusion prior to surgery versus no prophylactic platelet transfusion prior to surgery						
Patient or population: people with a low platelet count						
Setting: surgery						
Intervention: platelet transfusion						
Comparison: no platelet transfusion						
Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	no. of participants (studies)	Quality of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with no platelet transfusion	Risk with platelet transfusion				
All-cause mortality within 30 days of surgery	Study population		RR 0.78 (0.41 to 1.45)	72 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,b}	-
	405 per 1000	316 per 1000 (166 to 588)				
Mortality secondary to bleeding within 30 days of surgery - not reported	-	-	-	-	-	-
Mortality secondary to thromboembolism within 30 days of surgery - not reported	-	-	-	-	-	-
Mortality secondary to infection within 30 days of surgery - not reported	-	-	-	-	-	-
Number of participants with major bleeding within 7 days of surgery (surgical site bleeding requiring a second intervention or reoperation or surgical site bleeding that causes a haematoma or haemarthrosis of sufficient size to delay mobilisation or wound healing)	Study population		RR 1.60 (0.29 to 8.92)	64 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{b,c}	-
	61 per 1000	97 per 1000 (18 to 541)				
The number of participants with minor procedure-related bleeding within 7 days of surgery	Study population		RR 1.29 (0.90 to 1.85)	64 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	-
	576 per 1000	743 per 1000 (518 to 1000)				
Serious adverse events (surgery-related adverse effects within 30 days)	No events occurred in either study arm			64 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,c,d}	-

* The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).
CI: confidence interval; RCT: randomised controlled trial; RR: risk ratio.

GRADE Working Group grades of evidence
High quality: we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.
Moderate quality: we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.
Low quality: our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.
Very low quality: we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect

^a Only adults in the intensive care unit were included in this trial (downgraded one level for indirectness).

^b The confidence intervals included a serious risk of harm or benefit (downgraded two levels for imprecision).

^c This is a subjective outcome and the trial was unblinded (downgraded one level for risk of bias).

^d The confidence intervals included a risk of harm or benefit (downgraded one level for imprecision).