

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lusutrombopag (Mulpleo[®])

Shionogi GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	5
1.1 Administrative Informationen.....	6
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	8
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	9
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	17
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	20
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	22

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	6
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	6
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	8
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	9
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens	12
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	14
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	18
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	19
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	21

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
EMA	<i>European Medicines Agency</i>
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, <i>German Modification</i>
KI	Konfidenzintervall
NB	Nicht berechenbar
NICE	<i>National Institute for Health and Care</i>
OATP	Organo-Anion-Transporter
OTC1	Organischer Kationen-Transporter 1
P-gp	P-Glykoprotein
RR	<i>Risk Ratio</i>
TPO	Thrombopoetin
UESI	Unerwünschte Ereignisse von speziellem Interesse
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

1.1 Administrative Informationen

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shionogi GmbH
Anschrift:	Neustädtische Kirchstraße 6 10117 Berlin Germany

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Shionogi B.V.
Anschrift:	Kingsfordweg 151 1043GR Amsterdam The Netherlands

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Lusutrombopag
Handelsname:	Mulpleo®
ATC-Code:	B02BX07
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	42287
Pharmazentralnummer (PZN)	16359074
ICD-10-GM-Code	D69.57 D69.58 D69.59 D69.6- D69.60 D69.61
Alpha-ID	I98502 I110408 I98492 I86903 I15438

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Mulpleo® wird angewendet zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen (siehe Abschnitt 5.1).	18.02.2019	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Kein weiteres Anwendungsgebiet.	Nicht zutreffend.

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	Beobachtendes Abwarten ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichnung zu markieren. c: Bedarfsweise erfolgt eine prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion.		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/µl) bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem geplanten invasiven Eingriff unterziehen müssen, sind als Arzneimittel neben Lusutrombopag auch Thrombozytenkonzentrat sowie Avatrombopag zugelassen. Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage. Es liegt ein Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) für das Arzneimittel Avatrombopag (D-648) im vorliegenden Anwendungsgebiet vor. Der Zusatznutzen gilt als nicht belegt. Die Leitlinien der Bundesärztekammer und des *National Institute for Health and Care* (NICE) empfehlen die Anwendung von Thrombozytenkonzentrat, insofern dies aus Sicht des behandelnden Arztes indiziert ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In seinem Beratungsgespräch am 8. November 2018 hat der G-BA für das vorliegende Anwendungsgebiet „beobachtendes Abwarten“ als zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt. Zusätzlich führt der G-BA in seiner Niederschrift aus, dass die bedarfsweise prophylaktische oder therapeutische Gabe von Thrombozytenkonzentrat möglich ist.

Shionogi stimmt der Festlegung der zVT durch den G-BA zu.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Lusutrombopag (Mulpleo®) ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen. Besonders bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Blutungsrisiko stark erhöht, da sie einen Mangel an Thrombozyten aufweisen und sich zudem häufig invasiven Prozeduren unterziehen müssen. 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. Wichtigstes Ziel der Behandlung mit Lusutrombopag ist die Erhöhung der Thrombozytenwerte zur Verringerung des Risikos von Blutungen; dies resultiert in der Folge in einer Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapien. Der medizinische Nutzen von Lusutrombopag ist mit der Zulassung durch die *European Medicines Agency* (EMA) bestätigt.

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 zVT „beobachtendes Abwarten“ zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen. Nach einer bis zu 28-tägigen Screeningperiode erhielten die Patienten in allen drei Studien in der Interventionsgruppe einmal täglich 3 mg Lusutrombopag über insgesamt 7 Tage, während die Patienten in der Kontrollgruppe parallel einmal täglich Placebo einnahmen¹. Die verwendete Dosierung von 3 mg Lusutrombopag entspricht der Vorgabe in der Fachinformation. Die prophylaktische sowie therapeutische Gabe von Thrombozytenkonzentraten war, sofern indiziert, in beiden Behandlungsgruppen gestattet.

¹ Als Dosisfindungsstudie gab es in der Studie M0626 insgesamt drei Interventionsgruppen, in denen die Patienten entweder 2 mg, 3 mg oder 4 mg Lusutrombopag erhielten. Zur Nutzenbewertung werden nur die Ergebnisse derjenigen Patienten herangezogen, die 3 mg Lusutrombopag erhielten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die folgende Tabelle zeigt eine Übersicht des Ausmaßes des Zusatznutzens von Lusutrombopag. In der Gesamtschau der Ergebnisse ergibt sich ein **Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen**. Gemäß den Kriterien des AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag als beträchtlich einzustufen, da im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen sowie von milden Blutungen erreicht wird. Insgesamt wird eine spürbare Linderung der Erkrankung erreicht und Folgeinterventionen wie z. B. eine Thrombozytentransfusion können vermieden werden.

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse zur Ableitung des Zusatznutzens

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I²; Heterogenitäts-p-Wert	
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
2,27 [1,65; 3,12] < 0,0001	5,99 [2,83; 12,65] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,70 [2,03; 3,59] < 0,01 66 %; 0,05	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff				
2,20 [1,61; 3,00] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	2,63 [1,99; 3,48] < 0,01 71 %; 0,03	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung von Thrombozytentransfusionen während der gesamten Studiendauer				
2,20 [1,60; 3,04] < 0,0001	6,16 [2,92; 13,00] < 0,0001	4,08 [1,25; 13,34] 0,0014	NB	beträchtlicher Zusatznutzen
Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung				
1,01 [0,99; 1,03] 0,3105	0,98 [0,94; 1,02] 0,2994	NB	1,02 [0,96; 1,07] 0,18 43 %; 0,57	kein größerer oder geringerer Nutzen
Erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie (Ansprechen)				
4,97 [3,00; 8,21] < 0,0001	7,25 [2,96; 17,73] < 0,0001	4,17 [1,32; 13,19] 0,0008	5,26 [3,49; 7,93] < 0,01 0 %; 0,71	beträchtlicher Zusatznutzen
Unerwünschte Ereignisse				
0,97	0,90	NB	0,91	kein größerer

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

L-PLUS 2	L-PLUS 1	M0626	Meta-Analyse	Ableitung des Zusatznutzens
RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert	RR [95 % KI] p-Wert I ² ; Heterogenitäts-p-Wert	
[0,73; 1,28] 0,8490	[0,78; 1,03] 0,0979		[0,81; 1,03] 0,15 0 %; 0,64	oder geringerer Nutzen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse				
1,02 [0,37; 2,80] 0,9707	0,48 [0,11; 2,05] 0,1951	0,76 [0,11; 5,42] 0,8185	0,79 [0,37; 1,70] 0,55 0 %; 0,71	kein größerer oder geringerer Nutzen
Schwere unerwünschte Ereignisse				
0,81 [0,22; 2,94] 0,7535	1,05 [0,68; 1,61] 0,6930	0,87 [0,57; 1,34] 0,6886	0,95 [0,70; 1,27] 0,72 0 %; 0,81	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung				
0,66 [0,17; 2,63] 0,3150	0,64 [0,29; 1,38] 0,1523	0,68 [0,37; 1,24] 0,1634	0,66 [0,42; 1,04] 0,08 0 %; 0,99	kein größerer oder geringerer Nutzen
UESI – Blutung (mild)				
1,47 [0,24; 9,15] 0,6342	0,57 [0,25; 1,29] 0,1310	0,54 [0,28; 1,05] 0,0197	0,59 [0,36; 0,97] 0,03872 0 %; 0,59	nicht quantifizierbarer Zusatznutzen
UESI – Thrombosen und Thromboembolien				
1,02 [0,15; 6,99] 0,9876	0,91 [0,10; 8,05] 0,9502	0,25 [0,01; 4,23] 0,2207	0,75 [0,20; 2,78] 0,67 0 %; 0,73	kein größerer oder geringerer Nutzen
NB: nicht berechenbar, RR: Risk Ratio, KI: Konfidenzintervall, UESI: Unerwünschte Ereignisse von spezifischem Interesse				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen. Besonders bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Blutungsrisiko stark erhöht, da sie einen schweren Mangel an Thrombozyten aufweisen und sich zudem häufig invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Primärer Endpunkt der Studie L-PLUS 2 ist die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapien. Primärer Endpunkt der Studien L-PLUS 1 und M0626 ist die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen. Thrombozytenkonzentrate können sowohl prophylaktisch, d. h. unmittelbar vor dem invasiven Eingriff zur Vermeidung von Blutungen, als auch therapeutisch im Fall einer Blutung eingesetzt werden. Aufgrund ihrer unmittelbaren Wirksamkeit und nur sehr kurzfristigen Wirkdauer werden Thrombozytenkonzentrate prophylaktisch in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit dem geplanten invasiven Eingriff transfundiert. 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. Zudem gibt es deutliche Risiken, da die Gabe eines Thrombozytenkonzentrats bereits selbst einen invasiven Eingriff darstellt. Damit sind verschiedene Risiken und Nebenwirkungen verbunden: bei jeder Transfusion können unerwünschte Ereignisse, wie allergische Reaktionen, Infektionen oder

transfusionsassoziierte Lungeninsuffizienz auftreten, die lebensbedrohlich sein können. Ein Teil der Patienten entwickelt zudem aufgrund wiederholter Thrombozytentransfusionen einen Zustand der Refraktärität, indem kein adäquater Anstieg der Thrombozytenzahl festgestellt werden kann.

Morbidität

Bei der Betrachtung der Ergebnisse zur Vermeidung von Thrombozytentransfusionen und die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. Volumenexpander und andere Blutkomponenten) zur Behandlung einer akuten Blutung zeigen sich sowohl in den Einzelstudien als auch in der Meta-Analyse statistisch signifikante Vorteile einer Behandlung mit Lusutrombopag im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“.

In der Auswertung der Einzelkomponente Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor dem invasiven Eingriff sowie Vermeidung von Thrombozytentransfusionen im gesamten Studienverlauf ergeben sich jeweils statistisch signifikante Vorteile von Lusutrombopag gegenüber der Kontrolle. In der Einzelkomponente Vermeidung der Gabe einer Notfalltherapie zur Behandlung einer akuten Blutung vor dem invasiven Eingriff zeigt sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied.

Des Weiteren wird unter der Therapie mit Lusutrombopag bei einem statistisch signifikanten Anteil der Patienten ein Anstieg der Thrombozytenzahl auf $> 50.000/\mu\text{l}$ sowie eine Erhöhung um $\geq 20.000/\mu\text{l}$ erreicht und damit die schwere Thrombozytopenie erfolgreich behandelt.

Die Ergebnisse der Endpunktkategorie Morbidität zeigen somit sowohl auf Ebene der Einzelstudien als auch in der meta-analytischen Zusammenfassung einen statistisch signifikanten Vorteil unter der Behandlung mit Lusutrombopag. Durch die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie kann die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion vor, während und nach dem operativen Eingriff vermieden werden. Folglich können potenziell schwere und schwerwiegende Transfusionsreaktionen und Nebenwirkungen verhindert werden.

Sicherheit

Das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag ist mit dem der Kontrollgruppe vergleichbar, wobei insbesondere für den Endpunkt Blutungen ein numerischer Vorteil verzeichnet werden konnte. Insgesamt wurden in den drei Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 ein Studienabbruch und drei Todesfälle beobachtet. Nach eingehender Prüfung wurde festgestellt, dass keiner der beschriebenen Todesfälle (Multiorganversagen aufgrund einer Sepsis, Gefäßverletzung und Herzstillstand) mit der Einnahme der Studienmedikation in Zusammenhang steht. Es besteht demnach kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Fazit

Zusammenfassend ist die Aussagesicherheit des Zusatznutzens von Lusutrombopag auf Studien- als auch auf Endpunktebene aufgrund der vorliegenden Evidenzstufe als hoch einzustufen. Unter Berücksichtigung der konsistenten Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte der einzelnen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sowie der Meta-Analyse ist die Aussagesicherheit insgesamt als Beleg einzustufen.

Gemäß den Kriterien des AM-NutzenV ist das Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag als beträchtlich einzustufen, da im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ ein signifikanter und klinisch relevanter Vorteil bei der Vermeidung von Thrombozytentransfusionen sowie milden Blutungen erreicht wird. Die Gabe von Lusutrombopag zeigt einen signifikanten Vorteil in der Behandlung der schweren Thrombozytopenie. Dieser signifikante Vorteil wird auch durch das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag im Vergleich zur zVT „beobachtendes Abwarten“ 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.

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.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die Zielpopulation von Lusutrombopag umfasst erwachsene Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl), die an einer chronischen Lebererkrankung leiden und sich einem invasiven Eingriff unterziehen.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet sind aufgrund der schweren Thrombozytopenie häufig von Blutungen betroffen, die insbesondere im Rahmen von invasiven Eingriffen lebensbedrohlich verlaufen können. Daher benötigen sie eine einfach zu dosierende, wirksame und gut verträgliche Therapie zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie. Der Therapieerfolg sollte vor dem invasiven Eingriff kontrolliert werden.

Die von der Querschnitts-Leitlinie „Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten“ empfohlene Behandlungsmöglichkeit ist die Thrombozytentransfusion. Dabei ist jede Gabe eines Thrombozytenkonzentrats eine Transplantation von Blut (flüssiges Gewebe) und erfordert selbst einen invasiven Eingriff, nämlich die Anlage eines intravenösen Zugangs, der u. a. mit dem Risiko einer Infektion verbunden ist. Die Einnahme von Lusutrombopag hingegen erfolgt oral und unabhängig von den Mahlzeiten. Die Herstellung, Bevorratung und der Transport von Thrombozytenkonzentraten erfordern einen hohen logistischen Aufwand. Auch ist qualifiziertes Personal (z. B. Transfusionsmediziner) für die Durchführung der Transfusion erforderlich. Zusätzlich bestehen in der Praxis erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung, Wirksamkeit, Wirkdauer und Verträglichkeit von Thrombozytenkonzentraten. Des Weiteren ist man auf die Spendebereitschaft der Bevölkerung angewiesen, die zu Krisenzeiten stark schwankt. Insbesondere die Corona-Pandemie hat zu einem verschärften Mangel an Blutkonserven geführt. Thrombozytenkonzentrate sind demnach eine begrenzte Ressource, die Notfällen vorbehalten werden sollten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Lusutrombopag deckt den bestehenden therapeutischen Bedarf zur prophylaktischen Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen:

1. Lusutrombopag wird oral mit einer festen Dosierung von 3 mg einmal täglich über 7 Tage und unabhängig von Mahlzeiten eingenommen. Damit ist, im Gegensatz zu Thrombozytenkonzentrat, zur Anwendung keine intravenöse Gabe notwendig und es gibt eine eindeutige Dosierung.
2. Die Wirkung und Wirkdauer von Lusutrombopag hat einen charakteristischen zeitlichen Verlauf: 5 – 6 Tage nach der ersten Gabe beginnt der kontrollierte Anstieg der Thrombozytenzahl, das Maximum wird nach 12 – 14 Tagen erreicht und nach etwa 28 Tagen kehrt die Thrombozytenzahl zum Ausgangswert zurück. Dies ermöglicht es den Therapieerfolg präoperativ zu kontrollieren und verringert das Risiko von potenziellen Blutungsereignissen sowohl perioperativ als auch postoperativ. Innerhalb dieses Zeitraums (d. h. ≥ 50.000 Thrombozyten/ μ l) ist es möglich, invasive Eingriffe zu verschieben oder weitere invasive Eingriffe durchzuführen, ohne dass eine erneute Therapie notwendig wird.
3. Mithilfe von Lusutrombopag wird die Gabe von Thrombozytenkonzentraten vermieden und somit die mit der Thrombozytentransfusionen einhergehenden, transfusionsbedingten unerwünschten Ereignisse verhindert.

Insgesamt deckt Lusutrombopag den therapeutischen Bedarf der Patienten, der über die bereits vorhandene therapeutische Möglichkeit der Thrombozytentransfusion hinaus besteht. Außerdem ermöglicht Lusutrombopag, die wertvolle und limitierte Ressource der Thrombozytenkonzentrate für Notfälle aufzusparen. Lusutrombopag stellt darüber hinaus für Patienten, die Transfusionen von Blutprodukten ablehnen, eine zuverlässige Therapieoption dar.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	1.787 – 19.123
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	Erwachsene mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen	beträchtlich	1.787 – 19.123
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	1.442,45 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.	Beobachtendes Abwarten ^b	Erwachsene mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen	patientenindividuell
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.				
b: Bedarfsweise erfolgt eine prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

„Anforderungen an die Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über 7 Tage. Der Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden. Vor dem Eingriff muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden.

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wurde, soll sie so bald wie möglich nachgeholt werden. Wenden Sie nicht die doppelte Menge an, wenn Sie die vorherige Anwendung vergessen haben.

Behandlungsdauer

Lusutrombopag darf nicht länger als 7 Tage eingenommen werden.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Eingeschränkte Leberfunktion

Aufgrund der vorliegenden begrenzten Daten ist die Sicherheit und Wirksamkeit von Lusutrombopag bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) nicht erwiesen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Bei diesen Patienten wird mit keiner Dosisanpassung gerechnet. Eine Behandlung mit Lusutrombopag darf bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz nur dann begonnen werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2 der Fachinformation).

Bei Patienten mit leichter (Child-Pugh-Klasse A) bis mittelschwerer (Child-Pugh-Klasse B) Leberinsuffizienz ist keine Dosisanpassung notwendig.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Lusutrombopag bei Kindern und Jugendlichen im Alter unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Lusutrombopag ist zum Einnehmen vorgesehen. Die Filmtablette soll einmal täglich mit Flüssigkeit eingenommen und im Ganzen geschluckt und nicht zerkaut, geteilt oder zerdrückt werden. Sie kann zusammen mit einer Mahlzeit oder unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung besteht das Risiko einer Portalvenen- und Mesenterialvenenthrombose. Dieses Risiko kann sich durch einen invasiven Eingriff erhöhen. Es ist bekannt, dass bei Thrombopoetin (TPO)-Rezeptoragonisten aufgrund des Wirkmechanismus, der mit einem Anstieg der Thrombozytenzahl verbunden ist, thromboembolische und thrombotische Komplikationen auftreten können. Im Hinblick auf thromboembolische Ereignisse ist Vorsicht angezeigt und dies gilt auch nach invasiven Eingriffen sowie nach der Behandlung, unabhängig von den Thrombozytenzahlen. Bei Patienten mit Thrombose oder Thromboembolie, einer Vorgeschichte von Thrombose oder Thromboembolie, fehlendem hepatopetalem Blutfluss im Hauptstamm der Portalvene oder bei Patienten mit angeborener Koagulopathie kann das Risiko für eine Thrombose oder Thromboembolie steigen. Diese Patienten sollen bei einer Behandlung mit Lusutrombopag klinisch überwacht werden.

Schwer eingeschränkte Leberfunktion

Zur Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse C) liegen nur begrenzte Daten vor (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Lusutrombopag darf bei solchen Patienten nur angewendet werden, wenn der erwartete Nutzen die erwarteten Risiken übersteigt (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2 der Fachinformation). Aufgrund der instabilen Situation dieser Patienten müssen sie in Übereinstimmung mit der klinischen Praxis durch eine engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Zustandsverschlechterung oder einer neu beginnenden hepatischen Enzephalopathie, Aszites sowie einer Thrombose- oder Blutungsneigung, die durch Überwachung von Leberfunktionstests sowie durch Tests zur Bewertung des Gerinnungsstatus und durch bildgebende Untersuchungen der Portalgefäße erfolgt, je nach Bedarf unterstützt werden. Außerdem muss die Thrombozytenzahl mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf kontrolliert werden, auch wenn bei diesen Patienten keine Dosisanpassung erforderlich ist. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von $\geq 50.000/\mu\text{l}$

erreicht, weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von 20.000/ μ l kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

Anwendung bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen

Lusutrombopag sollte dann angewendet werden, wenn das Blutungsrisiko aufgrund der Ergebnisse von klinischen Laboruntersuchungen, wie z. B. für den Thrombozytenwert und das Koagulations-Fibrinolyse-System, und aufgrund der klinischen Symptome und der Art des invasiven Eingriffs als hoch eingestuft wird. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Anwendung vor einer Laparotomie, Thorakotomie, Operation am offenen Herzen, Kraniotomie oder Organexzision sind nicht erwiesen.

Wiederholungsbehandlung

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten vor, die Lusutrombopag zu einem früheren Zeitpunkt bereits einmal ausgesetzt waren.

Anwendung bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Lusutrombopag bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie sind nicht erwiesen. Die Thrombozytenzahl ist bei Patienten mit anamnestisch bekannter Splenektomie bei der Behandlung mit Lusutrombopag sorgfältig zu überwachen.

Gleichzeitige Anwendung mit Interferon-Präparaten

Interferon-Präparate senken bekanntlich die Thrombozytenzahlen und dies ist zu berücksichtigen, wenn Lusutrombopag gleichzeitig mit Interferon-Präparaten angewendet wird.

Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg

Es liegen nur begrenzte Informationen über die Anwendung von Lusutrombopag bei Patienten mit einem Körpergewicht < 45 kg vor. Die Thrombozytenzahl muss mindestens einmal etwa 5 Tage nach der ersten Dosis und danach nach Bedarf gemessen werden. Wenn die Thrombozytenzahl einen Wert von $\geq 50.000/\mu$ l erreicht, weil es gegenüber dem Ausgangswert zu einem Anstieg von 20.000/ μ l kam, sind angemessene Maßnahmen wie das Absetzen von Lusutrombopag zu ergreifen.

Wechselwirkung mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Lusutrombopag ist ein Substrat von P-gp (P-Glykoprotein) und BCRP (Breast Cancer Resistance Protein), aber kein Substrat von OATP1B1, OATP1B3 (Organo-Anion-Transporter) und OCT1 (Organischer Kationen-Transporter 1). In der klinischen Wechselwirkungsstudie erhöhte die gleichzeitige Anwendung von Ciclosporin, einem dualen P-gp- und BCRP-Inhibitor, die C_{max} - und AUC_{inf} -Werte von Lusutrombopag um etwa 20 % verglichen mit der Anwendung von Lusutrombopag allein. Daher kann eine mögliche Wechselwirkung mit entweder P-gp- oder BCRP-Inhibitoren nicht ausgeschlossen werden, aber in der empfohlenen klinischen Dosis von 3 mg bei Erwachsenen ist keine Dosisanpassung notwendig.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen/Empfängnisverhütung

Lusutrombopag ist in Verbindung mit einer Empfängnisverhütung anzuwenden (siehe Unterabschnitt Schwangerschaft und Abschnitt 5.3).

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Lusutrombopag bei Schwangeren vor. Es liegen keine ausreichenden tierexperimentellen Studien in Bezug auf eine Reproduktionstoxizität vor (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Lusutrombopag während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Lusutrombopag oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Tierexperimentelle Studien haben gezeigt, dass Lusutrombopag bei laktierenden Ratten in die Milch ausgeschieden wird (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann daher nicht ausgeschlossen werden. Da Lusutrombopag bei Tieren in die Muttermilch ausgeschieden wurde, soll es stillenden Frauen nicht gegeben werden.

Fertilität

Bei Ratten hatte Lusutrombopag in Dosen vom bis zum 176-fachen bzw. 252-fachen der klinischen Exposition von Erwachsenen auf Basis der AUC bei Männern und Frauen keinen Einfluss auf die Fertilität von männlichen oder weiblichen Tieren (siehe Abschnitt 5.3).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Lusutrombopag hat keinen bekannten Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerz (bei 4,7 %, 8/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 3,5 %, 6/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Übelkeit (2,3 %, 4/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 4,1 %, 7/170 Patienten in der Placebo-Gruppe), Portalvenenthrombose (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 1,2 %, 2/170 Patienten in der Placebo-Gruppe) und Ausschlag (1,2 %, 2/171 Patienten in der Lusutrombopag-Gruppe; 0 %, 0/170 Patienten in der Placebo-Gruppe).

Tabellarische Liste der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die unter einer Behandlung mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich über bis zu 7 Tage in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien an thrombozytopenischen Patienten mit chronischer Lebererkrankung und einem bevorstehenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

invasiven Eingriff auftraten (M0626, M0631 und M0634; N=171) sind in Tabelle 1 nach MedDRA Systemorganklassen aufgeführt.

Tabelle 1 Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung - häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit
Leber- und Gallenerkrankungen	Portalvenenthrombose
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	Hautausschlag
Häufigkeitskategorie: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$; $< 1/1.000$) und sehr selten ($< 1/10.000$).	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

Aus randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten klinischen Studien der Phase III mit 3 mg Lusutrombopag einmal täglich für bis zu 7 Tage liegen Berichte über Portalvenenthrombose vor (1,2 %, 2/171 Patienten). Die Inzidenz war vergleichbar mit der in der Placebo-Gruppe (1,2 %, 2/170 Patienten); ein Fall von Thrombose in der Herzkammer wurde nur aus der Lusutrombopag-Gruppe gemeldet (0,6 %; 1/171). In der Phase IIb-Studie hatte ein Patient eine Portalvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis (TEAE) in den Gruppen mit 2 mg und 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde. Ein Patient hatte eine Mesenterialvenenthrombose, die als ein behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis in der Gruppe mit 4 mg Lusutrombopag gemeldet wurde; in der Placebo-Gruppe hatten zwei Patienten eine Mesenterialvenenthrombose, die als behandlungsbedingtes unerwünschtes Ereignis gemeldet wurde (siehe Abschnitt 4.4).

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Überdosierung

Eine Überdosis kann zu einem exzessiven Anstieg der Thrombozytenzahl führen und infolgedessen einen medizinischen Zustand hervorrufen, bei dem mit dem Auftreten einer Thrombose oder Thromboembolie zu rechnen ist. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosis Lusutrombopag. Die Thrombozytenzahl sollte häufig kontrolliert und der Zustand des Patienten engmaschig überwacht werden. Da Lusutrombopag eine hohe Proteinbindungsrate im Serum hat, wird eine Hämodialyse nicht als wirksam betrachtet.

[...]

Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumoxid, Natriumlaurylsulfat, Hyprolose, Carmellose-Calcium, Magnesiumstearat

Filmüberzug

Hypromellose, Titandioxid, Triethylcitrat, Talkum, Eisen(III)-oxid (E172)

Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind bezüglich der Temperatur keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Art und Inhalt des Behältnisses

OPA/Aluminiumfolie/PVC-Folie-Blisterpackung mit Aluminium-Durchdrückfolie als Abdeckung, verpackt in einer Kartonfaltschachtel. Jede Faltschachtel enthält 7 Filmtabletten.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.“