Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lusutrombopag (Mulpleo®)

Shionogi GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 24.11.2021

Inhaltsverzeichnis

Seite

Tabellenverzeichnis **2**
Abbildungsverzeichnis **3**
Abkürzungsverzeichnis **4**
2 Modul 2 – allgemeine Informationen **5**
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel 5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels 6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete 10
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 10
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete 10
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2 11
2.4 Referenzliste für Modul 2 11

Tabellenverzeichnis

Seite

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel 5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel 6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht 10
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels 11

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Lusutrombopag [Eigene Darstellung von Shionogi] 8

Abbildung 2-2: Mediane Anzahl an Thrombozyten (10.000/µl) im Verlauf der Studien L-PLUS 1 (Abbildung A) [7] und L-PLUS 2 (Abbildung B) [14]. 9

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	**Bedeutung**
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
PZN	Pharmazentralnummer
TIPS	Transjugulärer intrahepatischer portosystemischer Shunt
TPO	Thrombopoetin

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

– Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)

– Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	**Lusutrombopag**
Handelsname:	**Mulpleo®**
ATC-Code:	**B02BX07**

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
16359074	EU/1/18/1348	3 mg	7 Filmtabletten

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Anwendungsgebiet von Lusutrombopag (Mulpleo®)

Lusutrombopag (Mulpleo®) wird zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen, eingesetzt [1].

Schwere Thrombozytopenie bei Patienten mit chronischen Lebererkrankungen

Eine Thrombozytopenie ist definiert als eine Thrombozytenzahl von weniger als 150.000/µl im peripheren Blut [2]. Dabei werden die Schweregrade leicht (≥ 100.000/µl bis < 150.000/µl), moderat (≥ 50.000 bis < 100.000/µl) und schwer (< 50.000/µl) unterschieden [3].

Thrombozyten sind die zellulären Bestandteile des Hämostasesystems und wirken prokoagulatorisch [4, 5]. Kommt es zur Verletzung eines Blutgefäßes, werden die Thrombozyten durch subendotheliale Strukturen aktiviert. Um die Wunde des verletzten Blutgefäßes zu verschließen, bildet sich unter Einbeziehung des plasmatischen Gerinnungssystems durch Thrombozyten-Aggregation ein sogenannter Thrombozytenpfropf [6]. Ein Mangel an Thrombozyten führt daher zu einer gestörten Blutgerinnung und einer gesteigerten Blutungsneigung [6]. Der kritische Thrombozytenwert, bei dem eine physiologische Blutgerinnung noch möglich ist, ist dabei abhängig vom individuellen Blutungsrisiko des Patienten, dem Ausmaß der Traumatisierung, sowie der Art und des entsprechenden Blutungsrisikos des invasiven Eingriffs [6-8]. Die Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten nennt einen Grenzwert von < 50.000/µl für eine prophylaktische Thrombozytengabe bei größeren operativen Eingriffen [6].

Bei gesunden Patienten haben Thrombozyten eine Lebensdauer von 7 bis 10 Tagen. Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ist diese deutlich verkürzt. Ursächlich sind die mechanische, immunologische oder medikamentös induzierte Destruktion, gesteigerte Fibrinolyse, sowie bakterielle Translokationen oder Infektionen [3, 9].

Die pro- als auch die antikoagulatorischen Faktoren sowie die vorhandenen Thrombozyten befinden sich in einem Zustand, der als rebalancierte Hämostase bezeichnet wird, da es unter „normalen“ Bedingungen weder zu Blutungen noch zu Thrombosen kommt [6, 10]. Allerdings ist bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet dieser Zustand sehr instabil, da jegliche Kompensationsmechanismen ausgeschöpft sind. Durch geringste Veränderungen kann dieser

Zustand in Richtung Blutung oder Thrombose kippen [10]. Daher ist bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet das Blutungsrisiko stark erhöht.

Es kann zu verschiedenen pathophysiologischen Komplikationen kommen, die zu einem schweren Mangel an Thrombozyten führen [3]. Zentral für diesen Mechanismus sind ein Mangel an Thrombopoetin (TPO) und/oder eine Knochenmarksuppression. TPO wird größtenteils in der Leber gebildet und reguliert die Bildung und Reifung von Thrombozyten. Mit einer zunehmenden Funktionseinschränkung der Leber sinkt damit die TPO-Produktion [9]. Nach einer erfolgreichen Lebertransplantation steigt sowohl der plasmatische TPO-Spiegel als auch die Thrombozytenzahl wieder an.

Zudem müssen sich Patienten, die an chronischer Lebererkrankung leiden, häufig invasiven Eingriffen unterziehen [3]. Zu den typischen invasiven Prozeduren zählen die Aszitespunktion, gastrointestinale Endoskopie, Varizenligatur, Leberbiopsie, Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) und die Lebertransplantation. Darüber hinaus ist zur Vorbereitung einer Lebertransplantation typischerweise eine Zahnextraktion zur Herdsanierung (Entfernung eines infizierten oder nekrotischen Gewebes) erforderlich. Insbesondere im Rahmen von invasiven Eingriffen erhöht sich bei Patienten mit schwerer Thrombozytopenie das Risiko einer potenziell lebensbedrohlichen Blutung.

Ein weiterer Mechanismus, der zu einer Thrombozytopenie führen kann, ist die erhöhte Sequestration von Thrombozyten in der Milz [3, 9]. Als Folge einer portalen Hypertonie bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung ist die Milz, die unter anderem der Speicherung und dem Abbau von Thrombozyten dient, vergrößert. Als Konsequenz werden mehr Thrombozyten abgebaut. Daher ist die Thrombozytenzahl bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung oftmals verringert.

Wirkmechanismus von Lusutrombopag (Mulpleo®)

Lusutrombopag ist ein oral wirksamer, niedermolekularer TPO-Rezeptor-Agonist, der selektiv auf die Transmembrandomäne des humanen TPO-Rezeptors auf Megakaryozyten wirkt [1, 11].

TPO ist ein Glykoprotein, das vorwiegend in der Leber synthetisiert und anschließend, ohne nennenswerte intrahepatische Speicherung, in den Blutkreislauf freigesetzt wird [12]. Nach der Freisetzung bindet und aktiviert TPO den TPO-Rezeptor auf blutbildenden Zellen und induziert über verschiedene Signalkaskaden die Proliferation und Differenzierung von hämatopoetischen Stammzellen zu Megakaryozyten und Thrombozyten (siehe Abbildung 2-1) [1, 12]. Auf diese Weise erhöht TPO die Thrombozytenproduktion.

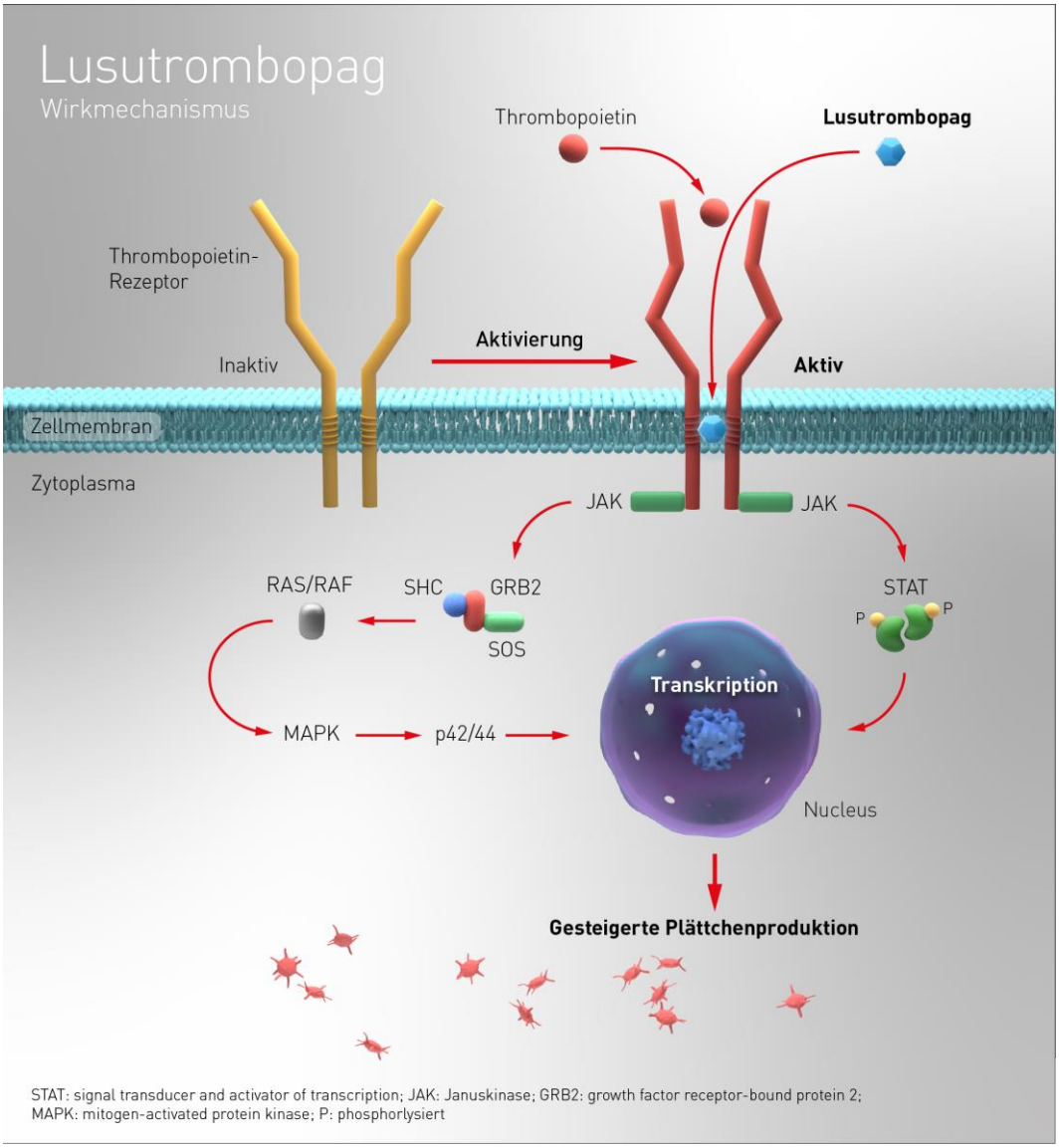
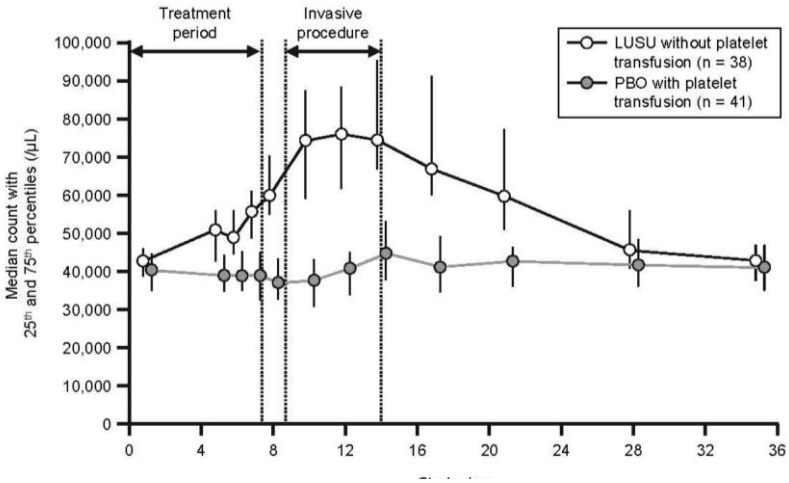


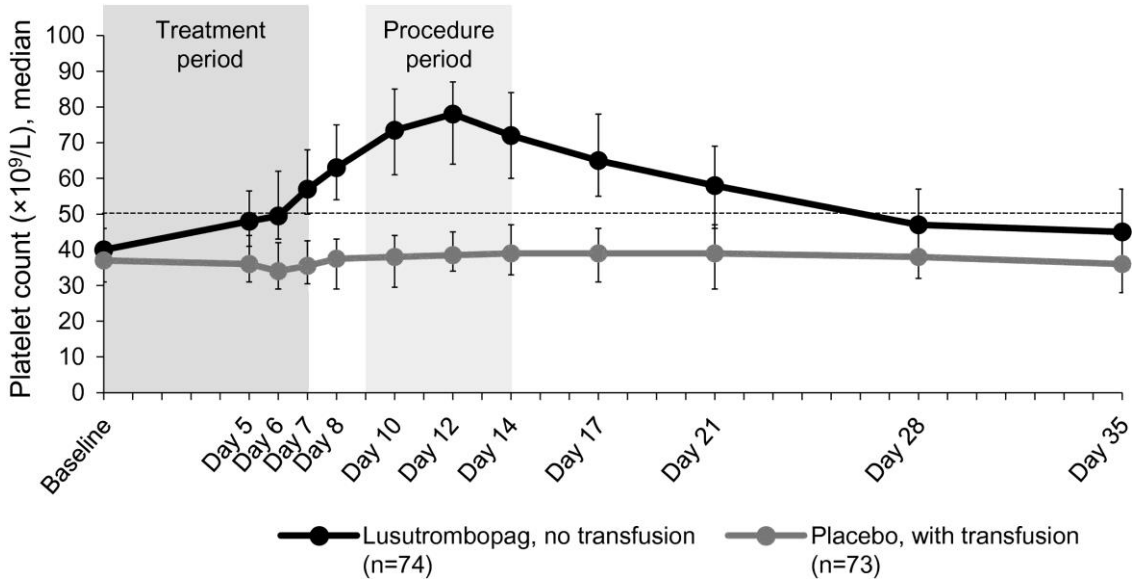
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Lusutrombopag [Eigene Darstellung von Shionogi]
Thrombopoietin aktiviert den TPO-Rezeptor auf blutbildenden Zellen und induziert über verschiedene Signalkaskaden die Thrombozytenproduktion. Lusutrombopag führt zu einer mit TPO vergleichbaren Aktivierung der Signalkaskade und damit zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl.

Die Gabe von Lusutrombopag führt somit zu einem deutlichen Anstieg der Thrombozytenzahl. Typischerweise beginnt dieser Anstieg 5 bis 6 Tage nach der ersten Einnahme, steigert sich kontinuierlich und erreicht ein Maximum nach 10 bis 14 Tagen [13]. Nach der letzten Dosis von Lusutrombopag sinkt die Thrombozytenzahl gleichmäßig wieder ab. 28 Tage später erreicht die Thrombozytenzahl wieder das Ausgangsniveau (siehe Abbildung 2-2) [13]. Damit ist die Dauer des Thrombozytenanstiegs auf über 50.000/µl in den Lusutrombopag-behandelten Patienten der klinischen Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 länger als unter der Behandlung mit Placebo [1]. Insgesamt ist durch den zeitlich begrenzten Rahmen der Lusutrombopag-Gabe das Risiko einer unkontrollierten Akkumulation der Thrombozyten ausgeschlossen. Die Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2 zeigten zudem, dass im Vergleich zu den mit Placebo behandelten

Patienten kein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse (z. B. Thrombosen) auftrat [1].



A) L-PLUS 1



B) L-PLUS 2

Abbildung 2-2: Mediane Anzahl an Thrombozyten (10.000/µl) im Verlauf der Studien L-PLUS 1 (Abbildung A) [7] und L-PLUS 2 (Abbildung B) [14].

Fehlerbalken stellen die 25 %- bzw. 75 %-Perzentile dar. Die Behandlungsperiode fand zwischen von Tag 1 bis Tag 7 statt. Der Zeitraum, in der im Rahmen der Studie der Eingriff stattfinden sollte, lag zwischen Tag 9–14. In der Fachinformation ist kein konkreter Behandlungszeitraum vorgesehen, da dieser abhängig von der gemessenen Thrombozytenzahl (Grenzwert: 50.000/µl) ist [6]. Dargestellt sind die Patienten, die mit Lusutrombopag behandelt wurden und keine Thrombozytentransfusion, sowie Placebo-behandelte Patienten im Kontrollarm, die eine Thrombozytentransfusion erhielten [7, 14].

Pharmakokinetik von Lusutrombopag (Mulpleo®)

Lusutrombopag wird in einer Dosierung von 3 mg einmal täglich oral über 7 Tage eingenommen. Die Einnahme erfolgt unabhängig von den Mahlzeiten [1]. Der geplante invasive Eingriff kann ab Tag 9 nach Beginn der Behandlung mit Lusutrombopag durchgeführt werden. Die Pharmakokinetik von Lusutrombopag verhält sich in einem weiten Dosisbereich von

0,25 bis 4 mg linear [1]. Die maximale Plasmakonzentration wird bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung circa 6 bis 8 Stunden nach der Einnahme erreicht und die Proteinbindungsrate beträgt mehr als 99,9 % [1]. Die Elimination von Lusutrombopag erfolgt zu 83 % fäkal und nur zu 1 % renal [1].

Alter, Geschlecht, Ethnie oder eine eingeschränkte Nierenfunktion haben keinen klinisch relevanten Einfluss auf die Pharmakokinetik von Lusutrombopag [1]. Dosisanpassungen sind nicht erforderlich [1].

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A" bis „Z") [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	**Orphan (ja / nein)**	**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.	nein	18.02.2019	A
a: Fortlaufende Angabe „A" bis „Z".			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben in Tabelle 2-3 stammen aus der aktuellen Fachinformation von Lusutrombopag [1].

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 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.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend" an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet, zum Wirkmechanismus, zur Pharmakokinetik und zum Zulassungsstatus von Lusutrombopag stammen aus der aktuellen Fachinformation. Weiterreichende Informationen stammen aus der Querschnittsleitlinie der Bundesärztekammer zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten sowie der wissenschaftlichen Fachliteratur.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: http://www.fachinfo.de.
2. Zarychanski R, Houston DS (2017): Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. Hematology Am Soc Hematol Educ Program; 2017(1):660-6.
3. 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.
4. Hou Y, Carrim N, Wang Y, Gallant RC, Marshall A, Ni H (2015): Platelets in hemostasis and thrombosis: Novel mechanisms of fibrinogen-independent platelet aggregation and fibronectin-mediated protein wave of hemostasis. J Biomed Res; 29(6):437-44.

5. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2020): Thrombozytenkonzentrate. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/thrombozyten/thrombozyten-node.html;jsessionid=A604FF3A4CFC64805FB7007CFB1A7BCB.intranet241.
6. 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.
7. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. (2019): Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. Clinical Gastroenterology and Hepatology; 17(6):1192-200.
8. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver; 37(6):778-93.
9. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH (2016): The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. Hepat Med; 8:39-50.
10. Hartmann M, Szalai C, Saner FH (2016): Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. World journal of gastroenterology; 22(4):1541-50.
11. Kim ES (2016): Lusutrombopag: First Global Approval. Drugs; 76(1):155-8.
12. Kuter D (2013): The biology of thrombopoietin and thrombopoietin receptor agonists. International Journal of Hematology; 98(1):10-23.
13. 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.
14. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, et al. (2019): Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). Hepatology (Baltimore, Md); 70(4):1336-48.