



IQWiG-Berichte – Nr. 1305

**Lusutrombopag
(Thrombozytopenie und
chronische
Lebererkrankung) –**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Dossierbewertung

Auftrag: A21-157
Version: 1.1
Stand: 14.04.2022

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Lusutrombopag (Thrombozytopenie und chronische Lebererkrankung) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

29.11.2021

Interne Auftragsnummer

A21-157

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Medizinisch-fachliche Beratung

- Helmut Ostermann, LMU Klinikum, München

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen ein.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Annette Christoph
- Florina Kerekes
- Sarah Mostardt
- Katrin Nink
- Annika Orland
- Anke Schulz
- Ulrike Seay
- Carolin Weigel

Schlagwörter

Lusutrombopag, Thrombozytopenie, Lebererkrankung – Endstadium, Nutzenbewertung, NCT02389621

Keywords

Lusutrombopag, Thrombocytopenia, End Stage Liver Disease, Benefit Assessment, NCT02389621

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------------|
| Tabellenverzeichnis | v |
| Abbildungsverzeichnis | vii |
| Abkürzungsverzeichnis | viii |
| 1 Hintergrund | 1 |
| 1.1 Verlauf des Projekts | 1 |
| 1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung | 1 |
| 1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| 1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0 | 3 |
| 2 Nutzenbewertung | 4 |
| 2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung | 4 |
| 2.2 Fragestellung | 8 |
| 2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool | 8 |
| 2.3.1 Eingeschlossene Studien | 9 |
| 2.3.2 Studiencharakteristika | 9 |
| 2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen | 19 |
| 2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte | 19 |
| 2.4.2 Verzerrungspotenzial..... | 22 |
| 2.4.3 Ergebnisse | 23 |
| 2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren | 27 |
| 2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens | 27 |
| 2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene | 27 |
| 2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen | 28 |
| 3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | 30 |
| 3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) | 30 |
| 3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation..... | 30 |
| 3.1.2 Therapeutischer Bedarf | 30 |
| 3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 30 |
| 3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen..... | 33 |
| 3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) | 33 |
| 3.2.1 Behandlungsdauer | 33 |
| 3.2.2 Verbrauch | 33 |

| | | |
|-----------------|--|-----------|
| 3.2.3 | Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie..... | 33 |
| 3.2.4 | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen..... | 33 |
| 3.2.5 | Jahrestherapiekosten..... | 33 |
| 3.2.6 | Versorgungsanteile..... | 34 |
| 4 | Zusammenfassung der Dossierbewertung..... | 35 |
| 4.1 | Zugelassene Anwendungsgebiete..... | 35 |
| 4.2 | Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie | 35 |
| 4.3 | Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen..... | 36 |
| 4.4 | Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung..... | 37 |
| 4.5 | Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung | 38 |
| 5 | Literatur | 45 |
| Anhang A | Suchstrategien..... | 48 |
| Anhang B | Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion .. | 49 |
| Anhang C | Metaanalysen der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 | 50 |
| Anhang D | Ergebnisse zu Nebenwirkungen | 51 |
| Anhang E | Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)..... | 57 |

Tabellenverzeichnis

| | Seite |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments | 2 |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lusutrombopag | 4 |
| Tabelle 3: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 7 |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lusutrombopag | 8 |
| Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 9 |
| Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 10 |
| Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo | 12 |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 16 |
| Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo | 18 |
| Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo.. | 20 |
| Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 23 |
| Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo | 24 |
| Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 28 |
| Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten..... | 28 |
| Tabelle 15: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 29 |
| Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation..... | 30 |
| Tabelle 17: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens..... | 35 |
| Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation | 36 |
| Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr | 37 |
| Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidität, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo..... | 49 |
| Tabelle 21: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2..... | 51 |
| Tabelle 22: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2..... | 52 |
| Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2..... | 52 |
| Tabelle 24: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 1..... | 53 |

| | |
|--|----|
| Tabelle 25: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 1 | 54 |
| Tabelle 26: Häufige UEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie M0626..... | 55 |
| Tabelle 27: Häufige SUEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie M0626..... | 56 |

Abbildungsverzeichnis

| | Seite |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung) der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt SUE..... | 50 |
| Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung) der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse..... | 50 |

Abkürzungsverzeichnis

| Abkürzung | Bedeutung |
|------------------|--|
| CLD | Chronic Liver Disease (chronische Lebererkrankung) |
| CTCAE | Common Terminology Criteria for Adverse Events |
| G-BA | Gemeinsamer Bundesausschuss |
| GKV | gesetzliche Krankenversicherung |
| HCC | hepatozelluläres Karzinom |
| HMG | hierarchisierte Morbiditätsgruppe |
| ICD-10-GM | Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation |
| IQWiG | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen |
| MedDRA | Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung |
| Morbi-RSA | morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich |
| PT | Preferred Term (bevorzugter Begriff) |
| pU | pharmazeutischer Unternehmer |
| RCT | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie) |
| SGB | Sozialgesetzbuch |
| SMQ | Standardised MedDRA Query (standardisierte MedDRA-Abfrage) |
| SOC | System Organ Class (Systemorganklasse) |
| SUE | schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| UE | unerwünschtes Ereignis |
| WHO | Weltgesundheitsorganisation |

1 Hintergrund

1.1 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lusutrombopag gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2021 übermittelt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Für die Bewertung war zudem die Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen vorgesehen. Diese Einbindung sollte die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen umfassen. Im Rahmen der vorliegenden Dossierbewertung gingen keine Rückmeldungen von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen ein.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

1.2 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach

Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.3 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 5 Kapitel plus Anhänge. In Kapitel 2 bis 4 sind die wesentlichen Inhalte der Dossierbewertung dargestellt. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| Kapitel 2 – Nutzenbewertung | |
|---|---|
| Abschnitt 2.1 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung |
| Abschnitte 2.2 bis 2.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht |
| Kapitel 3 – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie | |
| Abschnitte 3.1 und 3.2 | Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) |
| Kapitel 4 – Zusammenfassung der Dossierbewertung | |
| Abschnitte 4.1 bis 4.5 | <ul style="list-style-type: none"> ▪ Zusammenfassung der wesentlichen Aussagen als Bewertung der Angaben im Dossier des pU nach § 4 Abs. 1 AM-NutzenV [1] |
| AM-NutzenV: Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung; pU: pharmazeutischer Unternehmer | |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [2]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

1.4 Änderungen im Vergleich zu Version 1.0

Die vorliegende Version 1.1 vom 14.04.2022 ersetzt Version 1.0 der Dossierbewertung vom 25.02.2022. Folgende Änderung ist in Version 1.1 im Vergleich zu Version 1.0 enthalten:

- In den Abschnitten 3.1.3, 3.2, 3.2.1, 4.3 und 4.4 wurde jeweils die Anmerkungen zu der Möglichkeit mehrerer invasiver Eingriffe im Rahmen einer Behandlung korrigiert bzw. gelöscht.

Die Änderung hat keine Auswirkung auf die Anzahl der Patientinnen und Patienten oder die Kosten der Therapie für die GKV.

2 Nutzenbewertung

2.1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Lusutrombopag gemäß § 35a SGB V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 29.11.2021 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lusutrombopag

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist | beobachtendes Abwarten ^b |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In den eingeschlossenen Studien sollte die Möglichkeit von Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, gegeben sein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

Studienpool und Studiendesign

Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626

In die Nutzenbewertung wurden die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 eingeschlossen. Bei den Studien handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Lusutrombopag mit Placebo. L-PLUS 2 ist eine multinationale Studie, während die Studien L-PLUS 1 und M0626 nur in Japan durchgeführt wurden.

In die Studien wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLD unterschiedlicher Ätiologie und einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$) eingeschlossen, für die ein invasiver Eingriff geplant war.

In den Studien wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert den Behandlungsarmen Lusutrombopag (L-PLUS 2: N = 108; L-PLUS 1: N = 49; M0626: N = 16) und Placebo (L-PLUS 2: N = 107; L-PLUS 1: N = 48; M0626: N = 15) zugeteilt.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Lusutrombopag entsprach in allen 3 Studien weitgehend den Vorgaben der Fachinformation.

Prophylaktische Thrombozytentransfusionen waren in allen 3 Studien möglich, wobei sich die Vorgaben zwischen den Studien unterschieden. Thrombozytentransfusionen aufgrund von Blutungen waren auch im Rahmen von Notfallmaßnahmen möglich.

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. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Gesamtmortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben.

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.

Invasive Eingriffe erfolgten nach Abschluss der Behandlung mit dem Studienmedikament an Studientag 9 bis 14.

Verzerrungspotenzial

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig eingestuft.

Bei allen 3 Studien wird das Verzerrungspotenzial für die vorhandenen Daten der herangezogenen Endpunktoptimalisierungen als niedrig eingestuft.

Ergebnisse

Mortalität

Gesamtmortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 sind keine Patientinnen und Patienten verstorben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 liegen keine Angaben vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit jeweils nicht belegt.

Abbruch wegen UE

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich 1 Patientin bzw. 1 Patient im Vergleichsarm hat die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 gab es keine Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von

Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Thromboembolische Ereignisse (SMQ, UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Auf Basis der dargestellten Ergebnisse werden die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens des Wirkstoffs Lusutrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie wie folgt bewertet:

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, weder ein positiver noch ein negativer Effekt von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend ergibt sich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Lusutrombopag.

Tabelle 3: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c | beobachtendes Abwarten ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. c. In die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sollten nur Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Stadium A oder B eingeschlossen werden. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium C übertragen werden können.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten als zweckmäßige Vergleichstherapie zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Lusutrombopag

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a |
|--|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist | beobachtendes Abwarten ^b |
| a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren. CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss | |

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA. In den eingeschlossenen Studien sollte die Möglichkeit von Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, gegeben sein.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen.

2.3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Lusutrombopag (Stand zum 24.09.2021)
- bibliografische Recherche zu Lusutrombopag (letzte Suche am 24.09.2021)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Lusutrombopag (letzte Suche am 24.09.2021)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Lusutrombopag (letzte Suche am 24.09.2021)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Lusutrombopag (letzte Suche am 10.12.2021), Suchstrategien siehe Anhang A.

Durch die Überprüfung wurde keine zusätzliche relevante Studie identifiziert.

2.3.1 Eingeschlossene Studien

In die Nutzenbewertung werden die in der folgenden Tabelle aufgelisteten Studien eingeschlossen.

Tabelle 5: Studienpool – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo

| Studie | Studienkategorie | | | Verfügbare Quellen | | |
|-----------------------------------|---|---|----------------------------|------------------------------------|--|---------------------------------|
| | Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja / nein) | Gesponserte Studie ^a (ja / nein) | Studie Dritter (ja / nein) | Studienbericht (ja / nein [Zitat]) | Register-einträge ^b (ja / nein [Zitat]) | Publikation (ja / nein [Zitat]) |
| L-PLUS 2 ^c (1423M0634) | ja | ja | nein | ja [3] | ja [4,5] | ja [6,7] |
| L-PLUS 1 ^c (1304M0631) | ja | ja | nein | ja [8] | ja [9] | ja [10] |
| M0626 ^c (1208M0626) | ja | ja | nein | ja [11] | ja [12] | ja [13] |

a. Studie, für die der pU Sponsor war.
b. Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und / oder -ergebnisse.
c. Die Studie wird in den folgenden Tabellen mit dieser Kurzbezeichnung genannt.
pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Der Studienpool der Nutzenbewertung von Lusutrombopag im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie besteht aus den randomisierten kontrollierten Studien (RCTs) L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 und stimmt mit dem Studienpool des pU überein.

2.3.2 Studiencharakteristika

Tabelle 6 und Tabelle 7 beschreiben die Studien zur Nutzenbewertung.

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Studien- design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|----------|----------------------------------|---|--|---|--|--|
| L-PLUS 2 | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit CLD ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ mit einem Thrombozytenausgangswert $< 50 \times 10^9/l$ vor Randomisierung ▪ bei denen ein invasiver Eingriff^c geplant war, der wahrscheinlich eine Thrombozytentransfusion erfordert ▪ Child-Pugh-Stadium A oder B ▪ ECOG-PS 0 oder 1 ▪ WHO-Blutungsgrad < 2 | Lusutrombopag (N = 108) Placebo (N = 107) | Screening: 1–28 Tage Behandlung: 7 Tage Beobachtung: 28 Tage nach Abschluss der Behandlung | 138 Studienzentren in Argentinien, Australien, Belgien, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Kanada, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Spanien, Südkorea, Taiwan, Thailand, Tschechien, Türkei, Ukraine, Ungarn, USA, Vereinigtes Königreich 07/2015–04/2017 | primär: Anteil der Studienteilnehmer, der weder Thrombozytentransfusion vor der invasiven Prozedur noch eine Notfalltherapie für die Behandlung einer akuten Blutung von der Randomisierung bis 7 Tage nach der invasiven Prozedur benötigt sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UEs |
| L-PLUS 1 | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (≥ 20 Jahre) mit CLD ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytenausgangswert $< 50 \times 10^9/l$ zum Zeitpunkt des Screenings ▪ bei denen ein invasiver Eingriff^c geplant war ▪ Child-Pugh-Stadium A oder B ▪ ECOG-PS 0 oder 1 ▪ WHO-Blutungsgrad < 2 | Lusutrombopag (N = 49) Placebo (N = 48) | Screening: 1–28 Tage Behandlung: 7 Tage Beobachtung: 28 Tage nach Abschluss der Behandlung | 81 Zentren in Japan 10/2013–05/2014 | primär: Anteil der Studienteilnehmer ohne Thrombozytentransfusion vor der invasiven Prozedur sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UEs |

Tabelle 6: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Studien-design | Population | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a |
|---|----------------------------|--|---|--|--|---|
| M0626 | RCT, doppelblind, parallel | Erwachsene (≥ 20 Jahre) mit CLD ^b <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thrombozytenausgangswert $< 50 \times 10^9/l$ zum Zeitpunkt des Screenings ▪ bei denen eine perkutane Ablation der Leber aufgrund eines HCC geplant war ▪ Child-Pugh-Stadium A oder B ▪ ECOG-PS 0 oder 1 ▪ WHO-Blutungsgrad < 2 | Lusutrombopag 3 mg (N = 16) Lusutrombopag 2 mg (N = 15) ^d Lusutrombopag 4 mg (N = 15) ^d Placebo (N = 15) | Screening: 1–28 Tage Behandlung: 7 Tage Beobachtung: 28 Tage nach Abschluss der Behandlung | 63 Zentren in Japan 08/2012–04/2013 | primär: Anteil der Studienteilnehmer, der keine Thrombozytentransfusion vor der perkutanen Leberablation benötigt sekundär: Endpunkte der Kategorien Mortalität, Morbidität, UEs |
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben zu relevanten verfügbaren Endpunkten für diese Nutzenbewertung.</p> <p>b. Patientinnen und Patienten mit hämatopoetischem Tumor oder malignem Begleittumor, wenn der invasive Eingriff nicht deren Therapie diene, kongenitaler, Immun- oder Arzneimittel-induzierter Thrombozytopenie oder anderen Gründen für eine Thrombozytopenie sowie mit Anzeichen oder Krankengeschichte einer thrombotischen oder thromboembolischen Erkrankung, einer Lebertransplantation oder Splenektomie waren ausgeschlossen.</p> <p>c. Ausgeschlossene Eingriffe waren: Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzoperation, Organextirpation und partielle Organresektionen (bis auf endoskopische Gewebeentnahmen).</p> <p>d. Der Arm ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; ECOG: Eastern Cooperative Oncology Group; HCC: hepatozelluläres Karzinom; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> | | | | | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|--|
| L-PLUS 2 | Lusutrombopag 3 mg täglich über 7 Tage ^a | Placebo täglich über 7 Tage ^a |
| <p>Vorbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bluttransfusion innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung (Ausnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Albuminpräparate) ▪ bestimmte invasive Eingriffe^b innerhalb 90 Tagen vor Studienbeginn, bzw. keine invasiven Eingriffe innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung (Ausnahme: Behandlung von gastroösophagealen Varizen) ▪ vorherige Gabe von Lusutrombopag <p>Begleitbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Blutprodukte und Blutkomponenten (Ausnahmen s. Notfalltherapie unten) ▪ innerhalb 90 Tagen vor Studienbeginn und während der Studie: <ul style="list-style-type: none"> ▫ Onkologika (Ausnahme: TACE oder Lipiodol-Injektion vor der Studie, oder als geplante Intervention bei Ablation bzw. Koagulation der Leber während der Studie) ▫ Interferonpräparate ▫ andere TPO-Rezeptor-Agonisten ▫ Bestrahlung, Aderlass ▪ Makrophagen-Kolonie-stimulierende-Produkte, Granulozyten-Kolonie-stimulierende-Produkte, Erythropoietin, Desmopressin-Produkte, Monoethanolaminoleat ▪ andere invasive Prozeduren als die in der Studie geplante <p><u>erlaubt</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ prophylaktische Gabe von Thrombozytenkonzentraten^c ▪ Notfalltherapie bei Blutungen^d ▪ antithrombotische Arzneimittel^e zur Notfalltherapie bei Verdacht auf oder Vorliegen eines thrombotischen Ereignisses mit einer Thrombozytenzahl $\geq 200 \times 10^9/l$ ▪ Vitamin-K - bei stabiler Dosis und Einnahme ≥ 28 Tage vor Randomisierung | | |
| L-PLUS 1 | Lusutrombopag 3 mg täglich über 7 Tage ^a | Placebo täglich über 7 Tage ^a |
| <p>Vorbehandlung</p> <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antithrombotische Arzneimittel innerhalb der 14 Tagen vor Studienbeginn ▪ Bluttransfusion innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung (Ausnahme: Transfusion von Erythrozytenkonzentraten oder Albuminpräparate) ▪ TPO-Rezeptor-Agonisten ▪ bestimmte invasive Eingriffe^b innerhalb 90 Tagen vor Studienbeginn, bzw. keine invasiven Eingriffe innerhalb 14 Tagen vor Randomisierung (Ausnahme: Behandlung von gastroösophagealen Varizen) <p>Begleitbehandlung</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wie L-PLUS 2 | | |

Tabelle 7: Charakterisierung der Intervention – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie | Intervention | Vergleich |
|---|---|--|
| M0626 | Lusutrombopag 3 mg täglich über 7 Tage ^a | Placebo täglich über 7 Tage ^a |
| <p>Vorbehandlung nicht erlaubt:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ antithrombotische Arzneimittel innerhalb 7 Tagen vor Studienbeginn ▪ Bluttransfusion innerhalb 14 Tagen vor Studienbeginn (Ausnahme: Erythrozytenkonzentrate oder Albuminpräparate) ▪ TPO-Rezeptor-Agonisten ▪ bestimmte invasive Eingriffe^b, innerhalb 90 Tagen bzw. keine Behandlung^f von Lebertumoren innerhalb 14 Tagen vor Studienbeginn <p>Begleitbehandlung <u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ bestimmte invasive Eingriffe^b und Behandlungen^f der Lebererkrankung ▪ Hämostatika (Ausnahme: zur Notfalltherapie bei Blutungen) ▪ weitere Einschränkungen wie L-PLUS 2 <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ wie L-PLUS 2 | | |
| <p>a. An den Tagen 5 bis 7 wurde die Thrombozytenzahl bestimmt. Bei einer Anzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ und einer Erhöhung um $\geq 20 \times 10^9/l$ im Vergleich zum Ausgangswert wurde die Behandlung gestoppt.</p> <p>b. Zu den ausgeschlossenen Eingriffen gehörten je nach Studie u. a. Laparotomie, Thorakotomie, Kraniotomie, offene Herzchirurgie, Organextirpation oder partielle Organresektion (Ausnahme: endoskopische Gewebeentnahmen), partielle Milzembolisation, Hepatektomie</p> <p>c. Prophylaktische Thrombozytentransfusion wurden durchgeführt, wenn das folgende Kriterium erfüllt war: Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ an Tag 8 oder später, ≤ 2 Tage vor dem Eingriff.</p> <p>d. Thrombozytentransfusionen, Erythrozytenkonzentrate, Albuminpräparate</p> <p>e. Heparin, Acetylsalicylsäure, Dipyridamol, Ticlopidin, Urokinase</p> <p>f. perkutane Leberablation oder Ethanol-Injektionstherapie, TACE, Lipiodol-Injektion mit antitumorösen Arzneimitteln, transarterielle Embolisation (Ausnahme: Lipiodol-Injektion zur Markierung), sowie endoskopische Injektionssklerotherapie und Lebertransplantation als Begleitbehandlung</p> <p>RCT: randomisierte kontrollierte Studie; TACE: transcatheter arterial chemoembolisation; TPO: Thrombopoetin</p> | | |

Studiendesign

Bei den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 handelt es sich um doppelblinde RCTs zum Vergleich von Lusutrombopag mit Placebo. L-PLUS 2 ist eine multinationale Studie, während die Studien L-PLUS 1 und M0626 nur in Japan durchgeführt wurden.

In alle 3 Studien und wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit CLD unterschiedlicher Ätiologie und einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$) eingeschlossen, für die ein invasiver Eingriff geplant war. In den Studien L-PLUS 2 und L-PLUS 1 war eine Vielzahl verschiedener invasiver Eingriffe erlaubt, nicht jedoch Laparotomien, Thorakotomien, Kraniotomien, offene Herzchirurgie, Organextirpationen oder partielle Organresektionen. In die Studie M0626 wurden ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine perkutane Ablation der Leber aufgrund eines

hepatozellulären Karzinoms (HCC) geplant war. In den Studien wurden die Patientinnen und Patienten randomisiert den Behandlungsarmen Lusutrombopag (L-PLUS 2: N = 108; L-PLUS 1: N = 49; M0626: N = 16) und Placebo (L-PLUS 2: N = 107; L-PLUS 1: N = 48; M0626: N = 15) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Thrombozytenausgangswert ($< 35 \times 10^9/l$ vs. $\geq 35 \times 10^9/l$ [L-PLUS 2] bzw. $< 35 \times 10^9/l$ vs. $\geq 35 \times 10^9/l$ bis $< 45 \times 10^9/l$ vs. $\geq 45 \times 10^9/l$ [L-PLUS 1, M0626]), geplantem invasiven Eingriff (Leberablation / -coagulation vs. andere [L-PLUS 2, L-PLUS 1]) oder Child-Pugh-Stadium (A vs. B [M0626]).

Die Schwere der Lebererkrankung musste in allen 3 Studien einem Child-Pugh-Stadium A oder B entsprechen. Eine Studienteilnahme war bei Anzeichen oder einer Krankengeschichte von Thrombosen oder thromboembolischen Erkrankung ausgeschlossen.

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten mit Lusutrombopag entsprach in allen 3 Studien weitgehend den Vorgaben der Fachinformation [14]. An den Behandlungstagen 5, 6 und 7 wurde die Thrombozytenzahl bestimmt und bei gleichzeitigem Vorliegen einer Anzahl $\geq 50 \times 10^9/l$ sowie einer Erhöhung um $\geq 20 \times 10^9/l$ im Vergleich zum Ausgangswert die Behandlung gestoppt. Weitere Begleitbehandlungen waren unter Einschränkungen erlaubt.

Prophylaktische Thrombozytentransfusionen waren in allen 3 Studien möglich, wobei sich die Vorgaben zwischen den Studien unterschieden. Die Notwendigkeit einer Thrombozytentransfusion vor dem invasiven Eingriff wurde anhand der präoperativ (≤ 2 Tage vor dem Eingriff) gemessenen Thrombozytenwerte bestimmt. In der Studie L-PLUS 2 waren bei präoperativen Thrombozytenwerten von $< 50 \times 10^9/l$ Thrombozytentransfusionen vorgeschrieben. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 durften prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei einem Wert $< 50 \times 10^9/l$ verabreicht werden. In der Studie M0626 sollten bei einem präoperativen Thrombozytenwert $> 50 \times 10^9/l$ prophylaktische Thrombozytentransfusionen nicht verabreicht werden. Anzahl und Zeitpunkt von Thrombozytentransfusionen, sowie deren Gründe sollten dokumentiert werden (zur Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie siehe unten).

Thrombozytentransfusion aufgrund von Blutungen waren auch im Rahmen von Notfallmaßnahmen möglich.

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 Patientinnen und Patienten, der keine Thrombozytentransfusion vor dem invasiven Eingriff erhielt. Darüber hinaus wurden patientenrelevante Endpunkte zur Gesamtmortalität, Morbidität und zu unerwünschten Ereignissen (UEs) erhoben. Invasive Eingriffe erfolgten nach Abschluss der Behandlung mit dem Studienmedikament an Studientag 9 bis 14. Die anschließende Nachbeobachtungsphase endete maximal 35 Tage nach Randomisierung.

Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten bestimmt. Dabei wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen einer Studie durchgeführt werden können. Die Gründe sind zu dokumentieren.

In den Studien des pU erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Behandlung mit Placebo. In allen Studien des pU waren prophylaktische Thrombozytentransfusionen nur unter bestimmten Bedingungen möglich. Wie oben beschrieben waren diese unmittelbar an die Thrombozytenzahl vor dem Eingriff geknüpft. Bei einer Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l$ sollten Thrombozytentransfusionen in der Studie L-PLUS 2 durchgeführt werden und in den beiden anderen Studien waren sie ab dieser Grenze erlaubt. In Modul 4 A des Dossiers ist nicht dokumentiert, ob und wenn ja welche patientenindividuellen Kriterien zusätzlich zu der Thrombozytenzahl bei der Entscheidung für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion eine Rolle gespielt haben.

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 Grunderkrankung, Komorbiditäten und Begleitmedikationen abhängig [15,16]. Für die Indikationsstellung einer Thrombozytentransfusion wird eine patientenindividuelle Bewertung des mit dem Eingriff assoziierten Blutungsrisikos und weiterer patientenspezifischer 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].

Aus den Angaben in Modul 4 A geht hervor, dass in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 Thrombozytentransfusionen fast ausschließlich prophylaktisch verabreicht wurden. In Modul 4 A des Dossiers macht der pU keine Angaben zu den Gründen für eine Thrombozytentransfusion, obwohl dies vom G-BA explizit gefordert wurde. Allein aus den Patientencharakteristika (Thrombozytenausgangswert im Mittel etwa $37 \times 10^9/l$ bis $42 \times 10^9/l$) oder der Art der Eingriffe in den 3 Studien geht nicht hervor, dass eine prophylaktische Thrombozytentransfusion für alle Patientinnen und Patienten indiziert war, bei denen unmittelbar vor dem invasiven Eingriff ein Thrombozytenwert $< 50 \times 10^9/l$ gemessen wurde. Es lässt sich daher nicht beurteilen, ob prophylaktische Thrombozytentransfusion jeweils bei den Patientinnen und Patienten der 3 Studien erforderlich waren. Daher ist die zweckmäßige Vergleichstherapie in den vorgelegten Studien zu Lusutrombopag nur mit Einschränkungen umgesetzt. Daraus ergibt sich insbesondere, dass der Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion in der vorliegenden Situation nicht interpretierbar ist (siehe Abschnitt 2.4.1).

Tabelle 8 zeigt die Charakteristika der Patientinnen und Patienten in den eingeschlossenen Studien.

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | L-PLUS 2 | | L-PLUS 1 | | M0626 | |
|--|--------------------|---------------|---------------------|---------------|---------------|----------------------|
| | Lusutrombopag | Placebo | Lusutrombopag | Placebo | Lusutrombopag | Placebo |
| | N = 108 | N = 107 | N ^a = 48 | N = 48 | N = 16 | N = 15 |
| Alter [Jahre], MW [Min; Max] | 55 [19; 81] | 56 [19; 83] | 69 [51; 81] | 67 [40; 88] | 67 [53; 80] | 71 [51; 85] |
| Geschlecht [w / m], % | 40 / 60 | 36 / 64 | 56 / 44 | 38 / 63 | 44 / 56 | 47 / 53 |
| Abstammung, n (%) | | | | | | |
| kaukasisch | 85 (79) | 86 (80) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Asiatisch | 15 (14) | 17 (16) | 48 (100) | 48 (100) | 16 (100) | 15 (100) |
| andere | 6 (6) ^b | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| unbekannt | 2 (2) | 4 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Thrombozytenzahl als Ausgangswert [× 10 ⁹ /l], MW [Min; Max] | 37,7 [13; 54] | 37,4 [12; 55] | 40,9 [23; 49] | 39,9 [23; 55] | 41,8 [17; 67] | 41,8 [34; 49] |
| Thrombozytenzahl zum Screening [× 10 ⁹ /l], n (%) | | | | | | |
| < 35 | 36 (33) | 38 (36) | 7 (15) | 10 (21) | 3 (19) | 4 (27) |
| ≥ 35 | 71 (66) | 68 (64) | 41 (85) | 38 (79) | 13 (81) | 11 (73) ^c |
| unbekannt | 1 (1) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Child-Pugh-Stadium, n (%) | | | | | | |
| A | 72 (67) | 63 (59) | 26 (54) | 22 (46) | 9 (56) | 9 (60) |
| B | 33 (31) | 43 (40) | 22 (46) | 26 (54) | 7 (44) | 6 (40) |
| C | 3 (3) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| unbekannt | 0 (0) | 1 (1) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Krankheitsursache, n (%) | | | | | | |
| Hepatitis B | 24 (22) | 21 (20) | 4 (8) | 8 (17) | 3 (19) | 1 (7) |
| Hepatitis C | 51 (47) | 51 (48) | 39 (81) | 32 (67) | 11 (69) | 12 (80) |
| alkoholische Lebererkrankung | 24 (22) | 26 (24) | 2 (4) | 6 (13) | 2 (13) | 1 (7) |
| nicht-alkoholische Lebererkrankung | 12 (11) | 15 (14) | 3 (6) | 4 (8) | 0 (0) | 1 (7) |
| Autoimmunhepatitis | 5 (5) | 5 (5) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |

Tabelle 8: Charakterisierung der Studienpopulationen – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Studie Charakteristikum Kategorie | L-PLUS 2 | | L-PLUS 1 | | M0626 | |
|---|---------------------|--------------------|----------------------|----------------------|---------------|----------|
| | Lusutrombopag | Placebo | Lusutrombopag | Placebo | Lusutrombopag | Placebo |
| | N = 108 | N = 107 | N ^a = 48 | N = 48 | N = 16 | N = 15 |
| Durchgeführte invasive Eingriffe, n (%) | | | | | | |
| Leber | 20 (19) | 20 (19) | 34 (71) ^c | 33 (69) ^c | 16 (100) | 15 (100) |
| Perkutane RFA | 4 (4) | 1 (1) | 21 (44) ^c | 20 (42) ^c | 16 (100) | 15 (100) |
| TACE | 11 (10) | 9 (8) | 13 (27) | 11 (23) | 0 (0) | 0 (0) |
| Leberbiopsie | 3 (3) | 6 (6) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Andere | 2 (2) | 4 (4) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Gastrointestinal | 61 (56) | 60 (56) | 8 (17) ^c | 10 (21) ^c | 0 (0) | 0 (0) |
| EVL | 32 (30) | 29 (27) | 6 (13) | 8 (17) | 0 (0) | 0 (0) |
| EIS | 1 (1) | 1 (1) | 2 (4) | 2 (4) | 0 (0) | 0 (0) |
| Endoskopie (nicht EVL, EIS) | 28 (26) | 30 (28) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| andere | 21 (19) | 18 (17) | 6 (13) | 6 (13) | 0 (0) | 0 (0) |
| Zahnextraktion | 13 (12) | 11 (10) | k. A. | k. A. | 0 (0) | 0 (0) |
| sonstige | 8 (7) | 7 (7) | k. A. | k. A. | 0 (0) | 0 (0) |
| Nicht durchgeführt | 6 (6) | 9 (8) | 0 (0) | 1 (2) | 0 (0) | 0 (0) |
| Therapieabbruch, n (%) ^d | 1 (1) ^c | 1 (1) ^c | 1 (2) ^c | 0 (0) | 0 (0) | 0 (0) |
| Studienabbruch, n (%) ^e | 10 (9) ^c | 5 (5) ^c | 1 (2) ^c | 1 (2) ^c | 0 (0) | 0 (0) |
| <p>a. 49 Patientinnen und Patienten wurden in diesen Arm randomisiert. 1 Patientin oder 1 Patient hatte keine Behandlung bekommen und ist in dieser Tabelle außer bei den Therapie- und Studienabbrüchen nicht berücksichtigt.</p> <p>b. Zusammenfassung aus Indigene Amerikas und Alaskas, afroamerikanisch und sonstige, eigene Berechnung</p> <p>c. eigene Berechnung</p> <p>d. In den Studien L-Plus 2 und L-PLUS 1 haben jeweils 1 Patientin oder Patient im Interventionsarm keine Behandlung bekommen; der Abbruch im Kontrollarm der Studie L-PLUS 2 war auf Wunsch der Patientin / des Patienten.</p> <p>e. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Intervention vs. Kontrollarm waren in der Studie L-PLUS 2: Unerwünschtes Ereignis (3 vs. 1 Patientinnen und Patienten), Abbruch durch Patienten: (4 vs. 3 Patientinnen und Patienten)</p> <p>EIS: endoskopische Injektionssklerotherapie; EVL: endoskopische Varizenligatur; m: männlich; Max: Maximum; Min: Minimum; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RFA: Radiofrequenzablation; SD: Standardabweichung; TACE: Transarterielle Chemoembolisation; w: weiblich</p> | | | | | | |

Die demografischen Charakteristika sind zwischen den beiden in Japan durchgeführten Studien L-PLUS 1 und M0626 sowie zwischen deren Studienarmen weitgehend ausgeglichen. Die Patientinnen und Patienten waren asiatischer Abstammung und im Mittel etwa 70 Jahre alt. In der multinational durchgeführten Studie L-PLUS 2 war die Studienpopulation überwiegend kaukasischer Abstammung und im Mittel mit ca. 55 Jahren etwas jünger als die Patientinnen und Patienten der Studien L-PLUS 1 und M0626.

In allen 3 Studien war die chronische Lebererkrankung vor allem auf eine chronische Virushepatitis zurückzuführen, weitere Ursachen waren eine alkoholische Lebererkrankung oder eine nicht alkoholische Steatohepatitis. Dabei war der Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer alkoholischen Lebererkrankung in den in Japan durchgeführten Studien L-PLUS 1 und M0626 deutlich geringer. Gut die Hälfte der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten befand sich im Child-Pugh-Stadium A. Gemäß der Einschlusskriterien der Studien wiesen alle Patientinnen und Patienten eine schwere Thrombozytopenie mit einer mittleren Thrombozytenzahl von etwa $37 \times 10^9/l$ bis $42 \times 10^9/l$ auf. Die invasiven Eingriffe umfassten vor allem Prozeduren an der Leber sowie gastrointestinale endoskopische Eingriffe, wobei in L-PLUS 1 vorwiegend leberbezogene Eingriffe durchgeführt wurden und in L-PLUS 2 bei gut der Hälfte der Patientinnen und Patienten ein gastrointestinal endoskopischer Eingriff vorgenommen wurde. Dagegen wurden in die Studie M0626 ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen, bei denen eine perkutane Ablation der Leber aufgrund eines HCC geplant war.

Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene)

Tabelle 9 zeigt das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial (Verzerrungspotenzial auf Studienebene).

Tabelle 9: Endpunktübergreifendes Verzerrungspotenzial (Studienebene) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung | | Ergebnisunabhängige Berichterstattung | Fehlen sonstiger Aspekte | Verzerrungspotenzial auf Studienebene |
|----------|---|---------------------------------|----------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------|---------------------------------------|
| | | | Patientinnen und Patienten | Behandelnde Personen | | | |
| L-PLUS 2 | ja | ja | ja | ja | ja | ja ^a | niedrig |
| L-PLUS 1 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |
| M0626 | ja | ja | ja | ja | ja | ja | niedrig |

a. Es fehlt eine Angabe zum Datum des Datenbankschlusses. Die in der SAP-Version 2.0 vom 05.06.2017 gelisteten Majoränderungen haben jedoch keine Auswirkung auf die endpunktübergreifende Bewertung des Verzerrungspotenzials. Dieser Aspekt wurde bei der Bewertung des endpunktspezifischen Verzerrungspotenzials berücksichtigt.

RCT: randomisierte kontrollierte Studie

Das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial wird für die 3 Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 als niedrig eingestuft.

Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext

Aus Sicht des pU sind die Ergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1, M0626 und ihrer Metaanalyse aus den nachfolgenden Gründen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

In der größten und multinationalen Studie L-PLUS 2 sei ein überwiegender Anteil (79,5 %) der Patientinnen und Patienten kaukasischer Abstammung und sowohl ihr Alter als auch ihre Krankheitscharakteristika spiegelten die Charakteristika der Zielpopulation im deutschen Versorgungsalltag wider. Die Mehrzahl der Patientinnen und Patienten sei in Studienzentren in Europa und Nordamerika behandelt worden, d. h. in Ländern, in denen die medizinischen Versorgungsstandards hoch und mit denen in Deutschland vergleichbar sei. Darüber zeigten die dargelegten Subgruppenanalysen für die Studie L-PLUS 2, dass für keinen der patientenrelevanten Endpunkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit vorliege.

Auch die Ergebnisse der japanischen Studien L-PLUS 1 und M0626 seien auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar. Nach dem Konzept der Vergleichbarkeit der European Medicines Agency seien Studienergebnisse von einer Region (hier Japan) auf eine andere Region (hier Deutschland) übertragbar, wenn sowohl das Anwendungsgebiet als auch der Wirkmechanismus, die Wirksamkeit und die Sicherheit des Arzneimittels in beiden Regionen vergleichbar sei. Lusutrombopag erfülle alle 3 Kriterien dieses Konzepts.

Darüber hinaus hätten sich im Rahmen der Subgruppenanalysen der Metaanalysen für keinen der untersuchten patientenrelevanten Endpunkte eine Effektmodifikation hinsichtlich der Subgruppe ethnische Zugehörigkeit gefunden.

2.4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

2.4.1 Eingeschlossene Endpunkte

In die Bewertung sollten folgende patientenrelevante Endpunkte eingehen:

- Mortalität
 - Gesamtmortalität
- Morbidität
 - Patientinnen und Patienten ohne Transfusionen
 - Blutungen WHO-Grad ≥ 2
- gesundheitsbezogene Lebensqualität
- Nebenwirkungen

- schwerwiegende unerwünschte Wirkungen (SUEs)
- Abbruch wegen unerwünschter Ereignisse (UEs)
- thromboembolische Ereignisse (standardisierte Abfrage gemäß medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung [MedDRA] standardised MedDRA Query [SMQ], UE)
- gegebenenfalls weitere spezifische UEs

Die Auswahl der patientenrelevanten Endpunkte weicht von der Auswahl des pU ab, der im Dossier (Modul 4A) weitere Endpunkte der Kategorien Morbidität und Nebenwirkungen heranzieht.

Tabelle 10 zeigt, für welche Endpunkte in den eingeschlossenen Studien Daten zur Verfügung stehen.

Tabelle 10: Matrix der Endpunkte – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo

| Studie | Endpunkte | | | | | | | |
|----------|------------------|---|-----------------------------|------------------------------------|------|-------------------|---|-------------------------|
| | Gesamtmortalität | Patientinnen und Patienten ohne Transfusion | Blutungen WHO Grad ≥ 2 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Thromboembolische Ereignisse (SMQ ^a , UEs) | Weitere spezifische UEs |
| L-PLUS 2 | ja | nein ^b | ja | nein ^c | ja | ja | ja | nein ^d |
| L-PLUS 1 | ja | nein ^b | nein ^c | nein ^c | ja | ja | ja | nein ^d |
| M0626 | ja | nein ^b | nein ^c | nein ^c | ja | ja | ja | nein ^d |

a. MedDRA SMQs „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös“
b. keine verwertbaren Daten
c. Endpunkt nicht erhoben
d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.
e. Zu dieser Operationalisierung der Blutungen liegen keine Daten vor.

MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation

Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

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 interpretierbar und wird nicht für die Nutzenbewertung herangezogen (ergänzende Darstellung in Anhang B).

Ansprechen

Der pU zieht in seinem Dossier den Endpunkt Ansprechen – vom pU in Modul 4 A als erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie bezeichnet – zur Ableitung des Zusatznutzens heran. Der pU argumentiert, dass eine schwere Thrombozytopenie ($< 50 \times 10^9/l$) ein UE des Common Terminology Criteria for Adverse Events- (CTCAE) Grades 3 oder 4 darstelle und in der klinischen Versorgung direkte und unmittelbare patientenrelevante Konsequenzen habe. Daher sei auch die erfolgreiche Behandlung der schweren Thrombozytopenie patientenrelevant. Der pU verweist auf die Betrachtung des UE-Endpunkts schwere Neutropenie (CTCAE ≥ 3) in der früheren Nutzenbewertung A14-25 (Eribulin) [18].

Die Argumentation des pU zur Patientenrelevanz des Endpunkts und der Verweis auf das Vorgehen in A14-25 ist nicht sachgerecht.

Ein während einer medikamentösen Behandlung einer onkologischen Erkrankung neu auftretendes UE, das auf Labormessungen beruht und schwer [CTCAE –Grad ≥ 3] ist (siehe UE Neutropenie in A14-25 [18]), ist als patientenrelevant zu betrachten. 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.

Der Endpunkt Ansprechen wird daher nicht für die Nutzenbewertung herangezogen.

Endpunkte der Nebenwirkungen

Für die Endpunkte der Nebenwirkungen (UEs, SUEs) legt der pU Auswertungen vor, in denen thromboembolische Ereignisse wie auch Blutungsereignisse als Morbiditätsereignisse ausgeschlossen wurden (SMQs Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell, Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös und Embolie- und Thromboseereignisse, venös, die SMQ Blutungsbegriffe und der bevorzugte Begriff (PT)

Thrombozytenzahl vermindert). Zwar können thromboembolische Ereignisse auch morbiditätsbedingt eintreten. Allerdings handelt es sich hierbei insbesondere auch um potenzielle Nebenwirkungen der Therapie und ein Ausschluss thromboembolischer Ereignisse ist nicht sachgerecht. Für die vorliegende Bewertung werden daher die Auswertungen ohne Berücksichtigung krankheitsbezogener Ereignisse herangezogen. Insgesamt ergeben sich im Vergleich der Häufigkeiten zwischen den beiden Operationalisierungen nur geringfügige Unterschiede, sodass eine Interpretation der Gesamtraten möglich ist. Thromboembolische Ereignisse (SMQ) werden in der vorliegenden Bewertung als spezifische UEs herangezogen.

Vom pU vorgelegte Analysen

In Modul 4 A legt der pU Ergebnisse der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 separat für die einzelnen Studien vor und fasst diese, mit Ausnahme der Sensitivitätsanalysen, metaanalytisch zusammen. Die Metaanalysen wurden unter Verwendung eines Modells mit festem Effekt (FEM) mit der inversen-Varianz-Methode durchgeführt. Dieses Modell ist bei den drei vorliegenden Studien aufgrund von Unterschieden in den Studiencharakteristika nicht geeignet. 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.

Für die Dossierbewertung werden, wo erforderlich, eigene metaanalytische Berechnungen unter Verwendung eines Modells mit zufälligem Effekt (REM) nach Knapp-Hartung betrachtet.

2.4.2 Verzerrungspotenzial

Tabelle 11 beschreibt das Verzerrungspotenzial für die Ergebnisse der relevanten Endpunkte.

Tabelle 11: Endpunktübergreifendes und endpunktspezifisches Verzerrungspotenzial – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo

| Studie | Studienebene | Endpunkte | | | | | | | |
|----------|--------------|------------------|---|-----------------------------|------------------------------------|------|-------------------|---|-------------------------|
| | | Gesamtmortalität | Patientinnen und Patienten ohne Transfusion | Blutungen WHO Grad ≥ 2 | Gesundheitsbezogene Lebensqualität | SUEs | Abbruch wegen UEs | Thromboembolische Ereignisse (SMQ ^a , UEs) | Weitere spezifische UEs |
| L-PLUS 2 | N | N | – ^b | N | – ^c | N | N | N | – ^d |
| L-PLUS 1 | N | N | – ^b | – ^e | – ^c | N | N | N | – ^d |
| M0626 | N | N | – ^b | – ^e | – ^c | N | N | N | – ^d |

a. MedDRA SMQs „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell/venös“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös“
b. keine verwertbaren Daten
c. Endpunkt nicht erhoben
d. Es wurden keine weiteren spezifischen UEs identifiziert.
e. zu dieser Operationalisierung der Blutungen liegen keine Daten vor

H: hoch; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung;
N: niedrig; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage;
SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis;
WHO: Weltgesundheitsorganisation

Bei allen 3 Studien wird das Verzerrungspotenzial für die vorhandenen Daten der herangezogenen Endpunktoptimalisierungen als niedrig eingestuft.

2.4.3 Ergebnisse

Tabelle 12 fasst die Ergebnisse zum Vergleich von Lusutrombopag mit Placebo zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist, zusammen.

Die Daten aus dem Dossier des pU werden, wo notwendig, durch eigene Berechnungen ergänzt. Die Forestplots der selbst berechneten Metaanalysen finden sich in Anhang C. Tabellen zu häufigen UEs, SUEs und Abbruch wegen UEs finden sich in Anhang D.

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehrseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---------------|--|---------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Mortalität | | | | | |
| Gesamtmortalität | | | | | |
| 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) | – |
| Gesamt | | | | | – ^b |
| Morbidität | | | | | |
| Patientinnen und Patienten ohne Transfusion | | keine verwertbaren Daten | | | |
| Blutungen WHO Grad $\geq 2^c$ | | | | | |
| 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. | – |
| Gesamt | | | | | – ^d |
| Nebenwirkungen | | | | | |
| UEs (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) | – |
| SUEs | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 7 (6,5) | 107 | 7 (6,5) | 1,02 [0,37; 2,80]; 0,971 ^e |
| L-PLUS 1 | 48 | 1 (2,1) | 48 | 4 (8,3) | 0,48 [0,11; 2,05]; 0,195 ^e |
| M0626 | 16 | 1 (6,3) | 15 | 1 (6,7) | 0,76 [0,11; 5,42]; 0,819 ^e |
| Gesamt | | | | | 0,79 [0,30; 2,13]; 0,419 ^f |
| Abbruch wegen UEs | | | | | |
| 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) | – |
| Gesamt | | | | | – ^b |

Tabelle 12: Ergebnisse (Mortalität, Morbidität, Nebenwirkungen) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo (mehreseitige Tabelle)

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert |
|--|---------------|--|---------|--|---|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| thromboembolische Ereignisse (SMQ ^g , UEs) | | | | | |
| L-PLUS 2 | 107 | 2 (1,9) | 107 | 2 (1,9) | 1,02 [0,15; 6,99]; 0,988 ^e |
| L-PLUS 1 | 48 | 1 (2,1) | 48 | 1 (2,1) | 0,91 [0,10; 8,05]; 0,950 ^e |
| M0626 | 16 | 0 (0) | 15 | 1 (6,7) | 0,25 [0,01; 4,23]; 0,221 ^e |
| Gesamt | | | | | 0,75 [0,15; 3,79]; 0,530 ^f |
| <p>a. eigene Berechnung, unbedingter exakter Test (CSZ-Methode nach [24])</p> <p>b. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in 2 von 3 Studien kein Ereignis aufgetreten ist.</p> <p>c. 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> <p>d. Eine Metaanalyse wurde nicht durchgeführt, da in 2 von 3 Studien die Ereignisse nicht nach WHO-Schweregradeinteilung vorlagen.</p> <p>e. gemäß pU: 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</p> <p>f. Metaanalyse per Modell mit zufälligen Effekten nach der Methode von Knapp und Hartung; eigene Berechnung aus den vom pU berichteten, unter Stratifizierung berechneten Effektschätzungen.</p> <p>g. Zusammengefasst aus folgenden SMQs: „Embolie- und Thromboseereignisse, arteriell“, „Embolie- und Thromboseereignisse, ohne Gefäßangabe und gemischt arteriell / venös“ und „Embolie- und Thromboseereignisse, venös“</p> <p>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; k. A.: keine Angaben; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko; SMQ: standardisierte MedDRA-Abfrage; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation</p> | | | | | |

Auf Basis der verfügbaren Informationen können für alle Endpunkte maximal Belege, beispielsweise für einen Zusatznutzen, ausgesprochen werden.

Mortalität

Gesamt mortalität

Für den Endpunkt Gesamtmortalität zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. In den Studien L-PLUS 1 und

M0626 sind keine Patientinnen und Patienten verstorben. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Morbidität

Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion liegen keine verwertbaren Daten vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Blutungen WHO-Grad ≥ 2

Für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad ≥ 2 zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Für die Studien L-PLUS 1 und M0626 liegen keine Angaben vor. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich mit beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für den Endpunkt gesundheitsbezogene Lebensqualität liegen keine Daten vor, da dieser Endpunkt in den Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 nicht erhoben wurde. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Nebenwirkungen

SUEs

Für den Endpunkt SUEs zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Abbruch wegen UEs

Für den Endpunkt Abbruch wegen UE zeigt sich in der Studie L-PLUS 2 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich 1 Patientin bzw. 1 Patient im Vergleichsarm hat die Behandlung wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. In den Studien L-PLUS 1 und M0626 gab es keine Patientinnen und Patienten mit Ereignis. Daraus ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

Thromboembolische Ereignisse (SMQ, UEs)

Für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse zeigt sich in der Metaanalyse der Studien kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Daraus ergibt

sich kein Anhaltspunkt für einen höheren oder geringeren Schaden von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten, ein höherer oder geringerer Schaden ist damit nicht belegt.

2.4.4 Subgruppen und andere Effektmodifikatoren

In der vorliegenden Bewertung werden folgende potenzielle Effektmodifikatoren betrachtet:

- Alter (< 65 Jahre / ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht (männlich / weiblich)

Diese Merkmale waren für den Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion in der Studie L-PLUS 2 vordefiniert.

Für eine Betrachtung des potenziellen Effektmodifikators Krankheitsschwere lag keine geeignete Operationalisierung vor.

Interaktionstests werden durchgeführt, wenn mindestens 10 Patientinnen und Patienten pro Subgruppe in die Analyse eingehen. Bei binären Daten müssen darüber hinaus in mindestens 1 Subgruppe mindestens 10 Ereignisse vorliegen.

Es werden nur die Ergebnisse dargestellt, bei denen eine Effektmodifikation mit einer statistisch signifikanten Interaktion zwischen Behandlung und Subgruppenmerkmal (p -Wert < 0,05) vorliegt. Zudem werden ausschließlich Subgruppenergebnisse dargestellt, wenn mindestens in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter und relevanter Effekt vorliegt.

Für keine der vorliegenden Subgruppenanalysen der betrachteten Effektmodifikatoren zu patientenrelevanten Endpunkten liegt eine relevante Effektmodifikation mit einem statistisch signifikanten und relevanten Effekt vor.

2.5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Nachfolgend wird die Wahrscheinlichkeit und das Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene hergeleitet. Dabei werden die verschiedenen Endpunktkategorien und die Effektgrößen berücksichtigt. Die hierzu verwendete Methodik ist in den Allgemeinen Methoden des IQWiG erläutert [25].

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen anhand der Aggregation der auf Endpunktebene hergeleiteten Aussagen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2.5.1 Beurteilung des Zusatznutzens auf Endpunktebene

Ausgehend von den in Abschnitt 2.4 dargestellten Ergebnissen wird das Ausmaß des jeweiligen Zusatznutzens auf Endpunktebene eingeschätzt (siehe Tabelle 13).

Tabelle 13: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene: Lusutrombopag vs. Placebo

| Endpunktkategorie Endpunkt | Lusutrombopag vs. Placebo Ereignisanteil (%) Effektschätzung [95 %-KI]; p-Wert Wahrscheinlichkeit ^a | Ableitung des Ausmaßes |
|--|--|---|
| Mortalität | | |
| Gesamtmortalität | 0–2,8 % vs. 0 % ^b RR: n. b. | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Morbidität | | |
| Patientinnen und Patienten ohne Transfusion | keine verwertbaren Daten | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Blutungen WHO Grad ≥ 2 | 0,9 % vs. 0,9 % ^b RR: n. b. | geringerer Nutzen / Zusatznutzen nicht belegt |
| Gesundheitsbezogene Lebensqualität | | |
| nicht erhoben | | |
| Nebenwirkungen | | |
| SUEs | 2,1–6,5 % vs. 6,5–8,3 % ^b RR: 0,79 [0,30; 2,13] p = 0,419 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| Abbruch wegen UEs | 0 % vs. 0,9 % ^b RR: n. b. | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| thromboembolische Ereignisse | 0–2,1 % vs. 1,9–6,7 % ^b RR: 0,75 [0,15;3,79] p = 0,530 | höherer / geringerer Schaden nicht belegt |
| a. Angabe der Wahrscheinlichkeit, sofern statistisch signifikante Unterschiede vorliegen b. minimale und maximale Ereignisanteile pro Behandlungsarm in den eingeschlossenen Studien, bei Blutungen WHO Grad ≥ 2 nur Daten aus einer Studie vorhanden KI: Konfidenzintervall; n. b.: nicht berechenbar; RR: relatives Risiko; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis; WHO: Weltgesundheitsorganisation | | |

2.5.2 Gesamtaussage zum Zusatznutzen

Tabelle 14 fasst die Resultate zusammen, die in die Gesamtaussage zum Ausmaß des Zusatznutzens einfließen.

Tabelle 14: Positive und negative Effekte aus der Bewertung von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten

| Positive Effekte | Negative Effekte |
|------------------|------------------|
| – | – |

In der Gesamtschau ergibt sich für Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, weder ein positiver noch ein negativer Effekt von Lusutrombopag im Vergleich zu beobachtendem Abwarten.

Zusammenfassend ergibt sich für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, für die ein invasiver Eingriff geplant ist, kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Lusutrombopag gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Tabelle 15 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Lusutrombopag im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 15: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c | beobachtendes Abwarten ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.</p> <p>c. In die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sollten nur Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Stadium A oder B eingeschlossen werden. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium C übertragen werden können.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab. Dieser leitet für Patientinnen und Patienten mit CLD und einer schweren Thrombozytopenie, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen, einen Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen ab.

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

3 Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

3.1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

3.1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Der pU stellt die Erkrankung der schweren Thrombozytopenie nachvollziehbar und plausibel dar.

Die Zielpopulation charakterisiert der pU korrekt gemäß der Fachinformation [14]. Demnach wird Lusutrombopag angewendet zur Behandlung von schwerer Thrombozytopenie bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen.

3.1.2 Therapeutischer Bedarf

Vor dem Hintergrund des unsicheren Einsatzes hinsichtlich Dosierung, Effektivität, Wirkdauer und Verträglichkeit der bislang angewendeten Behandlung mit Thrombozytentransfusionen, erläutert der pU den hohen medizinischen Bedarf für eine wirksame und verträgliche Therapie einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen.

3.1.3 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Für die Schätzung der GKV-Zielpopulation zieht der pU Patientinnen und Patienten mit einer Leberzirrhose heran, da nach seiner Angabe vorwiegend in diesem Stadium der chronischen Lebererkrankung schwere Thrombozytopenien auftreten.

Der pU leitet den Umfang der Zielpopulation in 2 Schritten her, die in Tabelle 16 dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 16: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (eigene Darstellung)

| Schritt | Vorgehen des pU | Anteil [%] | Ergebnis (Patientenzahl) |
|---------|---|------------|--------------------------|
| 1 | Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV im Jahr 2021, davon | | 178 723 |
| 2 | Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie | 1 bis 10,7 | 1787 bis 19 123 |

GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1) Patientinnen und Patienten mit einer Leberzirrhose in der GKV im Jahr 2021

Zur Ermittlung der GKV-Zielpopulation zieht der pU als Ausgangsbasis die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose heran. Diese Anzahl entnimmt er den Daten des Bundesamts für Soziale Sicherung, die im Rahmen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleichs (Morbi-RSA) erhoben werden. Bei seinem Vorgehen stützt er sich auf die Jahresausgleichbescheide zu den Risikogruppenanteilen der Jahre 2010 bis 2018 [26]. Die hierarchisierte Morbiditätsgruppe (HMG) 026 beinhaltet für diese Jahre ausschließlich die Diagnosegruppe DxG145 „Leberzirrhose“ mit folgenden Diagnosecodes gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation (ICD-10-GM) [27]:

- K70.2 Alkoholische Fibrose und Sklerose der Leber
- K70.3 Alkoholische Leberzirrhose
- K70.4 Alkoholisches Leberversagen
- K71.7 Toxische Leberkrankheit mit Fibrose und Zirrhose der Leber
- K74.0 Leberfibrose
- K74.1 Lebersklerose
- K74.2 Leberfibrose mit Lebersklerose
- K74.3 Primäre biliäre Zirrhose
- K74.4 Sekundäre biliäre Zirrhose
- K74.5 Biliäre Zirrhose, nicht näher bezeichnet
- K74.6 Sonstige und nicht näher bezeichnete Zirrhose der Leber

Den Jahresausgleichbescheiden entnimmt der pU die jeweilige Anzahl der Versichertentage der HMG 026 und trifft die Annahme, dass alle Patientinnen und Patienten in den entsprechenden Jahren durchgängig 365 Tage versichert waren. Mit diesen Angaben berechnet er die jeweilige Anzahl der Patientinnen und Patienten der HMG 026 für die Jahre 2010 bis 2018 und nimmt an, dass diese Anzahl allen Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV entspricht.

Mithilfe einer linearer Regression extrapoliert der pU diese Angaben und schätzt auf diesem Weg 178 723 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose in der GKV für das Jahr 2021.

Schritt 2) Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie

Im nächsten Schritt ermittelt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (Thrombozytenwert von $< 50\,000/\mu\text{l}$). Hierzu zieht er 5 internationale Studien mit Untersuchungen zu Patientinnen und Patienten mit chronischen Lebererkrankungen heran [28-32]. Der pU weist auf Basis dieser Studien eine Spanne von 1 % bis 10,7 % einer schweren Thrombozytopenie bei Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose aus.

Übertragen auf das Ergebnis aus Schritt 1 gibt der pU für diesen Schritt 1787 bis 19 123 Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und Leberzirrhose an.

Der pU geht davon aus, dass jede Patientin bzw. jeder Patient von mindestens 1 geplanten Operation pro Jahr betroffen ist. Auf Basis dieser Annahme weist der pU die Anzahl an Patientinnen und Patienten aus Schritt 2 als GKV-Zielpopulation aus.

Bewertung des Vorgehens des pU

Zu Schritt 1) Es ist unsicher, ob mit der herangezogenen Diagnosegruppe DxG145 „Leberzirrhose“ und damit den zugehörigen ICD-Codes die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer chronischen Lebererkrankung vollständig hergeleitet werden kann. Des Weiteren ist auf die Unsicherheit der Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose im Jahr 2021 hinzuweisen, da die zur Extrapolation verwendete lineare Regression einen geringen Wert für das Bestimmtheitsmaß ($R^2=0,4864$) aufweist.

Zu Schritt 2) Die untere Spanne (1 %) basiert auf einem Review ohne Angabe der Primärliteratur und ist somit unsicher. Die obere Spanne (10,7 %) basiert auf einer Patientengruppe, die einen hohen Krankheitsgrad der Leberzirrhose und damit gleichzeitig ein höheres Risiko für eine schwere Thrombozytopenie aufweist (Patientinnen und Patienten mit Aszites). Daraus lässt sich eine tendenzielle Überschätzung der oberen Spanne ableiten.

Gesamtbewertung

Die breite Spanne der Zielpopulation beruht ausschließlich auf einer ausgewiesenen Spanne zu den Anteilswerten einer schweren Thrombozytopenie (Schritt 2). Insbesondere der obere Bereich ist tendenziell überschätzt. Sowohl die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose (Schritt 1) als auch die beschriebene Annahme zur Anzahl der invasiven Eingriffe pro Patientin oder pro Patient und Jahr sind unsicher.

Sofern die Patientinnen und Patienten, wie vom pU angenommen, pro Jahr 1 Behandlung mit Lusutrombopag erhalten, ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eher im unteren bis mittleren Bereich in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Falls jedoch ein Großteil der Patientinnen und Patienten mehr als 1 Behandlung pro Jahr benötigt, läge die Anzahl der Fälle pro Jahr voraussichtlich im mittleren bis oberen Bereich der ausgewiesenen Spanne.

Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht davon aus, dass die Prävalenz der Leberzirrhose in den nächsten Jahren weiter steigt. Auf Basis der linearen Regression aus Schritt 1 schätzt er bis zum Jahr 2026 eine Anzahl von 199 274 Patientinnen und Patienten mit Leberzirrhose.

3.1.4 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen siehe Tabelle 17 in Verbindung mit Tabelle 18.

3.2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat als zweckmäßige Vergleichstherapie beobachtendes Abwarten festgelegt.

Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.

Der pU weist darauf hin, dass die Berechnung der Kosten auf 1 Behandlung mit Lusutrombopag beruht. Nach erfolgreichem Anstieg der Thrombozytenzahl können über einen stark begrenzten Zeitraum mehrere invasive Prozeduren durchgeführt werden. Sofern die Operationen jedoch über das Jahr verteilt erfolgen, können mehrere 7-tägige Behandlungen mit Lusutrombopag anfallen. Die Kosten erhöhen sich entsprechend.

3.2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer beziehen sich auf 1 Behandlung mit Lusutrombopag und entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch für Lusutrombopag entsprechen der Fachinformation [14].

3.2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Der pU gibt das Datum der Abfrage in der Lauer-Taxe nicht an. Jedoch stimmen die Angaben des pU zu den Kosten von Lusutrombopag mit dem Stand der Lauer-Taxe vom 01.12.2021 überein.

3.2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation [14] keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind.

3.2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Lusutrombopag Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 1442,45 €. Die Jahrestherapiekosten beinhalten ausschließlich Arzneimittelkosten, da

keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen anfallen. Die Angaben des pU sind plausibel.

3.2.6 Versorgungsanteile

Der pU erläutert, dass aus seiner Sicht ein Großteil der GKV-Zielpopulation für die Behandlung mit Lusutrombopag infrage kommt. Er macht jedoch keine quantitativen Angaben zu den Versorgungsanteilen von Lusutrombopag. Auch eine Differenzierung nach ambulanten und stationärem Versorgungsbereich sei aufgrund mangelnder Daten derzeit nicht möglich.

4 Zusammenfassung der Dossierbewertung

4.1 Zugelassene Anwendungsgebiete

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

4.2 Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Tabelle 17 stellt das Ergebnis der Nutzenbewertung dar.

Tabelle 17: Lusutrombopag – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Indikation | Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---|---|---|
| erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist ^c | beobachtendes Abwarten ^b | Zusatznutzen nicht belegt |
| <p>a. Dargestellt ist jeweils die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, in beiden Armen der Studie durchgeführt werden. Die Gründe sind zu dokumentieren.</p> <p>c. In die Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 sollten nur Patientinnen und Patienten mit Child-Pugh-Stadium A oder B eingeschlossen werden. Es bleibt unklar, ob die beobachteten Effekte auf Patientinnen und Patienten mit einem Child-Pugh-Stadium C übertragen werden können.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> | | |

Das Vorgehen zur Ableitung einer Gesamtaussage zum Zusatznutzen stellt einen Vorschlag des IQWiG dar. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

4.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in den für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Tabelle 18: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel) | Bezeichnung der Patientengruppe | Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a | Kommentar |
|---|---|--|--|
| Lusutrombopag | erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen | 1787 bis 19 123 | Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation eher im unteren bis mittleren Bereich in der vom pU ausgewiesenen Spanne zu erwarten. Falls ein Großteil der Patientinnen und Patienten pro Jahr mehrere Behandlungen mit Lusutrombopag benötigt, läge die Anzahl der Fälle pro Jahr voraussichtlich im mittleren bis oberen Bereich der ausgewiesenen Spanne. |
| <p>a. Angabe des pU. Der pU trifft die Annahme, dass sich jede Patientin oder jeder Patient durchschnittlich 1 Behandlung mit Lusutrombopag pro Jahr unterzieht.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | |

4.4 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Tabelle 19: Kosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr

| Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie) ^a | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € ^b | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^b | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^b | Jahrestherapiekosten in € ^b | Kommentar |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|--|
| Lusutrombopag | erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen | 1442,45 | 0 | 0 | 1442,45 | Die Jahrestherapiekosten sind plausibel. |
| beobachtendes Abwarten | erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen | Patientenindividuell unterschiedlich | | | | nicht bezifferbar |
| <p>a. Es wird davon ausgegangen, dass Thrombozytentransfusionen, sofern indiziert, sowohl bei der zu bewertenden Therapie als auch bei der zweckmäßigen Vergleichstherapie durchgeführt werden.</p> <p>b. Angaben des pU. Dargestellt sind die Kosten pro Patientin oder Patient für 1 Behandlung mit Lusutrombopag pro Jahr.</p> <p>CLD: chronische Lebererkrankung; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> | | | | | | |

4.5 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 $20.000/\mu\text{l}$ 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 $\geq 50.000/\mu\text{l}$ 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.

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

Tabelle 1 Nebenwirkungen

| <i>Systemorganklasse</i> | <i>Nebenwirkung - häufig</i> |
|--|-------------------------------------|
| <i>Erkrankungen des Nervensystems</i> | <i>Kopfschmerz</i> |
| <i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i> | <i>Übelkeit</i> |
| <i>Leber- und Gallenerkrankungen</i> | <i>Portalvenenthrombose</i> |
| <i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i> | <i>Hautausschlag</i> |
| <i>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 ($< 1/10.000$).</i> | |

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. “

5 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Bundesministerium für Gesundheit. Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV) [online]. 2019 [Zugriff: 13.11.2020]. URL: <http://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/AM-NutzenV.pdf>.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
3. Shionogi. Clinical Study Report: L-PLUS 2. A Phase 3 randomised, double-blind, placebo-controlled study to assess the safety and efficacy of S-888711 (lusutrombopag) for the treatment of thrombocytopenia in patients with chronic liver disease undergoing elective invasive procedures (L-PLUS 2) [unveröffentlicht]. 2017.
4. Shionogi. A Phase 3 Randomised, Double-blind, Placebo-controlled Study to Assess the Safety and Efficacy of S-888711 (Lusutrombopag) for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients with Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures (L-PLUS 2) [online]. [Zugriff: 14.12.2021]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2014-004942-91.
5. Shionogi. Safety and Efficacy Study of Lusutrombopag for Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Elective Invasive Procedures [online]. 2018 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02389621>.
6. 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>.
7. Afdhal N, Duggal A, Ochiai T et al. Platelet response to lusutrombopag, a thrombopoietin receptor agonist, in patients with chronic liver disease and thrombocytopenia undergoing non-emergency invasive procedures: Results from a phase 3 randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Blood* 2017; 130(291).
8. Shionogi. Clinical Study Report: L-PLUS 1 - A phase 3 study of -888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease [unveröffentlicht]. 2014.
9. Shionogi. Phase 3 study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease [online]. 2016 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-132323>.
10. 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>.

11. Shionogi. Clinical Study Report: M0626 - A phase 2b study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease [unveröffentlicht]. 2013.
12. Shionogi. Phase 2b study of S-888711 in thrombocytopenic patients with chronic liver disease [online]. 2016 [Zugriff: 14.12.2021]. URL: <https://www.clinicaltrials.jp/user/showCteDetailE.jsp?japicId=JapicCTI-121944>.
13. 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>.
14. Shionogi. Mupleo 3 mg Filmtabletten [online]. 2020 [Zugriff: 17.01.2022]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
15. 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.
16. 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; 73(1): 366-413. <https://dx.doi.org/10.1002/hep.31646>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V: Avatrombopag (Thrombozytopenie bei chronischer Lebererkrankung) [online]. 2021 [Zugriff: 19.01.2022]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7849/2021-09-16_AM-RL-XII_Avatrombopag_D-648_TrG.pdf.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eribulin (neues Anwendungsgebiet) [online]. 2015 [Zugriff: 28.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-3085/2015-01-22_AM-RL-XII_Eribulin_2014-08-01-D-125_TrG.pdf.
19. Scharf RE. Thrombocytopenia and Hemostatic Changes in Acute and Chronic Liver Disease: Pathophysiology, Clinical and Laboratory Features, and Management. *J Clin Med* 2021; 10(7). <https://dx.doi.org/10.3390/jcm10071530>.
20. Lisman T, Porte RJ. Rebalanced hemostasis in patients with liver disease: evidence and clinical consequences. *Blood* 2010; 116(6): 878-885. <https://dx.doi.org/10.1182/blood-2010-02-261891>.

21. Tripodi A. Liver Disease and Hemostatic (Dys)function. *Semin Thromb Hemost* 2015; 41(5): 462-467. <https://dx.doi.org/10.1055/s-0035-1550440>.
22. Nguyen G, Lejeune M, Crichi B et al. Hemostasis testing in patients with liver dysfunction: Advantages and caveats. *World J Gastroenterol* 2021; 27(42): 7285-7298. <https://dx.doi.org/10.3748/wjg.v27.i42.7285>.
23. Tripodi A, Mannucci PM. The coagulopathy of chronic liver disease. *N Engl J Med* 2011; 365(2): 147-156. <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1011170>.
24. Martín Andrés A, Silva Mato A. Choosing the optimal unconditioned test for comparing two independent proportions. *Computat Stat Data Anal* 1994; 17(5): 555-574. [https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473\(94\)90148-1](https://dx.doi.org/10.1016/0167-9473(94)90148-1).
25. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden; Version 6.0 [online]. 2020 [Zugriff: 27.01.2021]. URL: https://www.iqwig.de/methoden/allgemeine-methoden_version-6-0.pdf.
26. Bundesversicherungsamt. Jahresausgleichsbescheide von 2010 bis 2017 [online]. 2019 [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
27. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information. ICD-10-GM Version 2019 [online]. 2019 [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-k70-k77.htm>.
28. Afdhal N, McHutchison J, Brown R et al. Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol* 2008; 48(6): 1000-1007. <https://dx.doi.org/10.1016/j.jhep.2008.03.009>.
29. Marcellin P, Grotzinger K, Theodore D et al. Severity of liver disease among chronic hepatitis C patients: an observational study of 4594 patients in five European countries. *J Gastroenterol Hepatol* 2015; 30(2): 364-371. <https://dx.doi.org/10.1111/jgh.12698>.
30. Hermos JA, Altincatal A, Weber HC et al. Thrombocytopenia and bleeding in veterans with non-hepatitis C-related chronic liver disease. *Dig Dis Sci* 2013; 58(2): 562-573. <https://dx.doi.org/10.1007/s10620-012-2404-0>.
31. Basili S, Raparelli V, Napoleone L et al. Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *Am J Gastroenterol* 2018; 113(3): 368-375. <https://dx.doi.org/10.1038/ajg.2017.457>.
32. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L et al. Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009; 7(8): 906-909. <https://dx.doi.org/10.1016/j.cgh.2009.05.004>

Anhang A Suchstrategien**Studienregister****1. *ClinicalTrials.gov****Anbieter: U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

| |
|---------------------------|
| Suchstrategie |
| Lusutrombopag OR S-888711 |

2. *EU Clinical Trials Register**Anbieter: European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

| |
|---------------------------------------|
| Suchstrategie |
| Lusutrombopag* OR S-888711 OR S888711 |

3. *International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**Anbieter: World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

| |
|--|
| Suchstrategie |
| Lusutrombopag OR S-888711 OR S888711 OR S 888711 |

Anhang B Ergebnisse zum Endpunkt Patientinnen und Patienten ohne Transfusion

Tabelle 20: Ergebnisse (Morbidity, ergänzende Darstellung) – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo

| Endpunktkategorie Endpunkt Studie | Lusutrombopag | | Placebo | | Lusutrombopag vs. Placebo RR [95 %-KI]; p-Wert ^a |
|--|---|--|---------|--|--|
| | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | N | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
| Morbidity | | | | | |
| Patientinnen und Patienten ohne Transfusion | | | | | |
| 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 |
| gesamt ^b | Heterogenität: p = 0,035; I ² = 70,2 % | | | | |
| <p>a. CMH-Methode, stratifiziert für M0626 nach Thrombozytenzahl und Child-Pugh-Stadium, für L-PLUS 1 und L-PLUS 2 nach Thrombozytenzahl und invasiver Prozedur. 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.</p> <p>b. 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>CMH: Cochran-Mantel-Haenszel; KI: Konfidenzintervall; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit (mindestens 1) Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; RR: relatives Risiko</p> | | | | | |

Anhang C Metaanalysen der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626

Lusutrombopag vs. Placebo - für NB

SUEs

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

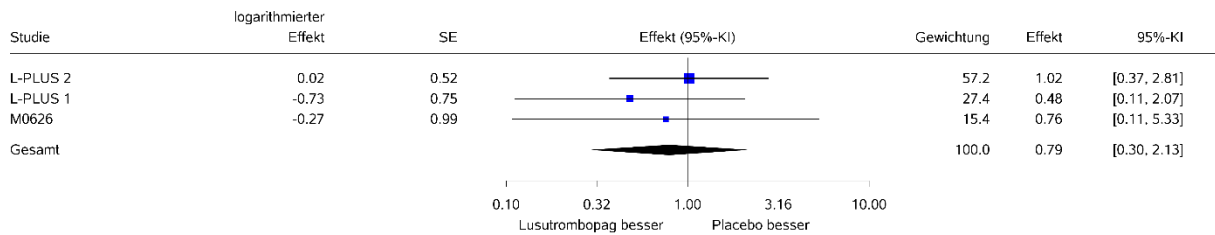


Abbildung 1: Metaanalyse (Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung) der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt SUE

Lusutrombopag vs. Placebo - für NB

thromboembolische Ereignisse

Modell mit zufälligen Effekten - Knapp und Hartung (zur Darstellung der Gewichte)

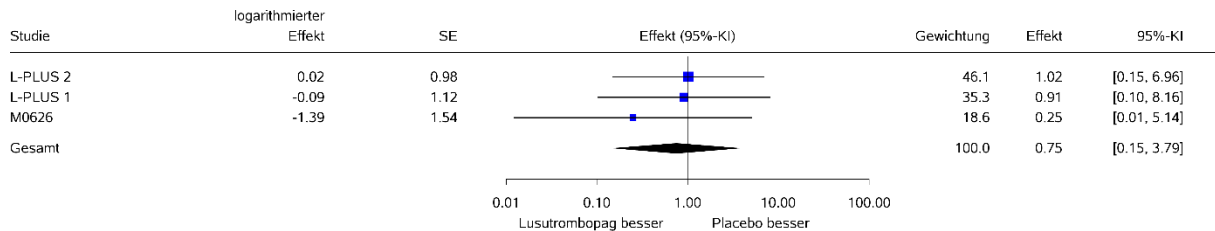


Abbildung 2: Metaanalyse (Modell mit zufälligen Effekten nach Knapp und Hartung) der Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 für den Endpunkt thromboembolische Ereignisse

Anhang D Ergebnisse zu Nebenwirkungen

In den nachfolgenden Tabellen werden für die Gesamtraten UEs und SUEs Ereignisse für SOCs und PTs gemäß Medizinischem Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung (MedDRA) jeweils auf Basis folgender Kriterien dargestellt:

- Gesamtrate UEs (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- Gesamtraten SUEs: Ereignisse, die bei mindestens 5 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind
- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patientinnen und Patienten und bei mindestens 1 % der Patientinnen und Patienten in 1 Studienarm aufgetreten sind

Für den Endpunkt Abbruch wegen UEs erfolgt eine vollständige Darstellung aller Ereignisse (SOCs / PTs), die zum Abbruch geführt haben.

L-PLUS 2

Tabelle 21: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--------------------|
| | Lusutrombopag N = 107 | Placebo N = 107 |
| SOC^b | | |
| PT^b | | |
| L-PLUS 2 | | |
| Gesamtrate UEs | 51 (47,7) | 52 (48,6) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 10 (9,3) | 11 (10,3) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 18 (16,8) | 20 (18,7) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 17 (15,9) | 17 (15,9) |
| a. Ereignisse, die bei ≥ 10 Patientinnen und Patienten in mindestens 1 Studienarm aufgetreten sind b. MedDRA-Version 18.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 22: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--------------------|
| | Lusutrombopag N = 107 | Placebo N = 107 |
| SOC | | |
| PT | | |
| L-PLUS 2 | | |
| Gesamtrate SUEs^b | 7 (6,5) | 7 (6,5) |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 23: Abbrüche wegen UEs – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 2

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|--------------------|
| | Lusutrombopag N = 107 | Placebo N = 107 |
| SOC | | |
| PT | | |
| L-PLUS 2 | | |
| Gesamtrate Abbruch wegen UEs^a | 0 (0) | 1 (0,9) |
| a. Es liegen keine Angaben vor, um welches Ereignis (SOC/PT) bei der Patientin / bei dem Patienten mit Therapieabbruch es sich handelt. MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

L-PLUS 1Tabelle 24: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 1

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------|
| | Lusutrombopag N = 48 | Placebo N = 48 |
| L-PLUS 1 | | |
| Gesamtrate UEs | 45 (93,8) | 48 (100) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 6 (12,5) | 8 (16,7) |
| Nasopharyngitis | 4 (8,3) | 5 (10,4) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 6 (12,5) | 12 (25,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 11 (22,9) | 13 (27,1) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 5 (10,4) | 5 (10,4) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 7 (14,6) | 10 (20,8) |
| Untersuchungen | 17 (35,4) | 27 (56,3) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 11 (22,9) | 15 (31,3) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 8 (16,7) | 10 (20,8) |
| Sauerstoffsättigung erniedrigt | 2 (4,2) | 7 (14,6) |
| Fibrinabbauprodukte erhöht | 2 (4,2) | 6 (12,5) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 43 (89,6) | 39 (81,3) |
| Postoperatives Fieber | 19 (39,6) | 27 (56,3) |
| Schmerzen während eines Eingriffes | 22 (45,8) | 20 (41,7) |
| Hypertonie bei einem Eingriff | 20 (41,7) | 18 (37,5) |
| Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren | 6 (12,5) | 8 (16,7) |
| Erbrechen im Zusammenhang mit einem Verfahren | 7 (14,6) | 6 (12,5) |
| Beschwerden nach einem Eingriff | 4 (8,3) | 7 (14,6) |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 10\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind | | |
| b. MedDRA-Version 17.0; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 25: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie L-PLUS 1

| Studie | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|---|-------------------|
| | Lusutrombopag N = 48 | Placebo N = 48 |
| SOC PT | | |
| L-PLUS 1 | | |
| Gesamtrate SUEs^b | 1 (2,1) | 4 (8,3) |
| <p>a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei $\geq 5\%$ der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind b. Für SUEs erfüllten keine SOCs und PTs gemäß MedDRA das Kriterium für die Darstellung.</p> <p>MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis</p> | | |

M0626Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie M0626 (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------|
| | Lusutrombopag N = 16 | Placebo N = 15 |
| M0626 | | |
| Gesamtrate UEs | 16 (100) | 15 (100) |
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | 1 (6,3) | 2 (13,3) |
| Nasopharyngitis | 1 (6,3) | 2 (13,3) |
| Stoffwechsel- und Ernährungserkrankungen | 1 (6,3) | 2 (13,3) |
| Psychische Erkrankungen | 2 (12,5) | 3 (20,0) |
| Erkrankungen des Nervensystems | 2 (12,5) | 2 (13,3) |
| Herzerkrankungen | 1 (6,3) | 2 (13,3) |
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | 1 (6,3) | 6 (40,0) |
| Epistaxis | 1 (6,3) | 3 (20,0) |
| Pleuraerguss | 0 (0) | 3 (20,0) |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | 3 (18,8) | 9 (60,0) |
| Obstipation | 2 (12,5) | 3 (20,0) |
| Diarrhoe | 1 (6,3) | 4 (26,7) |
| Aszites | 0 (0) | 2 (13,3) |
| Zahnfleischbluten | 0 (0) | 2 (13,3) |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | 7 (43,8) | 5 (33,3) |
| Blutung subkutan | 2 (12,5) | 1 (6,7) |
| Pruritus | 2 (12,5) | 1 (6,7) |
| Skelettmuskulatur- Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | 2 (12,5) | 2 (13,3) |
| Erkrankungen der Nieren und Harnwege | 0 (0) | 2 (13,3) |
| Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort | 6 (37,5) | 3 (20,0) |
| Fieber | 2 (12,5) | 0 (0) |
| Untersuchungen | 14 (87,5) | 11 (73,3) |
| Aspartataminotransferase erhöht | 10 (62,5) | 3 (20,0) |
| Fibrin D Dimer erhöht | 5 (31,3) | 5 (33,3) |
| Sauerstoffsättigung erniedrigt | 6 (37,5) | 4 (26,7) |
| Fibrinabbauprodukte erhöht | 5 (31,3) | 4 (26,7) |
| Alaninaminotransferase erhöht | 6 (37,5) | 0 (0) |
| Bilirubin im Blut | 4 (25,0) | 0 (0) |
| Blutdruck erhöht | 1 (6,3) | 3 (20,0) |
| C-reaktives Protein erhöht | 3 (18,8) | 1 (6,7) |
| Leukozytenzahl erniedrigt | 1 (6,3) | 2 (13,3) |

Tabelle 26: Häufige UEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie M0626 (mehrseitige Tabelle)

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|--|--|-------------------|
| | Lusutrombopag N = 16 | Placebo N = 15 |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 14 (87,5) | 13 (86,7) |
| Hypertonie bei einem Eingriff | 8 (50,0) | 8 (53,3) |
| Postoperatives Fieber | 9 (56,3) | 6 (40,0) |
| Schmerzen während eines Eingriffes | 8 (50,0) | 7 (46,7) |
| Eingriffsbedingte Haemorrhagie | 2 (12,5) | 1 (6,7) |
| Hypotonie im Rahmen eines Eingriffes | 0 (0) | 2 (13,3) |
| Übelkeit im Zusammenhang mit einem Verfahren | 0 (0) | 2 (13,3) |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 10 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind | | |
| b. MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; UE: unerwünschtes Ereignis | | |

Tabelle 27: Häufige SUEs^a – RCT, direkter Vergleich: Lusutrombopag vs. Placebo, Studie M0626

| Studie SOC ^b PT ^b | Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%) | |
|---|--|-------------------|
| | Lusutrombopag N = 16 | Placebo N = 15 |
| M0626 | | |
| Gesamtrate SUEs | 1 (6,3) | 1 (6,7) |
| Herzerkrankungen | 1 (6,3) | 0 (0) |
| Dysfunktion des Sinusknotens | 1 (6,3) | 0 (0) |
| Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen | 1 (6,3) | 1 (6,7) |
| Patellafraktur | 0 (0) | 1 (6,7) |
| Blutung an der Inzisionsstelle | 1 (6,3) | 0 (0) |
| a. Ereignisse, die in mindestens 1 Studienarm bei ≥ 5 % der Patientinnen und Patienten aufgetreten sind | | |
| b. MedDRA-Version 15.1; SOC- und PT-Schreibweise ohne Anpassung aus Modul 4 übernommen | | |
| MedDRA: Medizinisches Wörterbuch für Aktivitäten im Rahmen der Arzneimittelzulassung; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 Ereignis; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; PT: bevorzugter Begriff; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SOC: Systemorganklasse; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis | | |

Anhang E Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)**Externe Sachverständige**

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Das Formblatt ist unter www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|-------------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Ostermann, Helmut | ja | ja | ja | nein | nein | nein | nein |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ (Version 03/2020) wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller

oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?