

## 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 <sup>a</sup>
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und chronischer Lebererkrankung (CLD), bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist	beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>
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.

#### 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 $\geq 2$*

Für den Endpunkt Blutungen WHO-Grad  $\geq 2$  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 <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patientinnen und Patienten mit schwerer Thrombozytopenie und CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist <sup>c</sup>	beobachtendes Abwarten <sup>b</sup>	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.