



Bitte beachten Sie: Wenn Sie damit einverstanden sind, dass die Seiten 2 und 3 mitveröffentlicht werden, setzen Sie bitte das entsprechende Häkchen auf Seite 2 bzw. Seite 3. Sollten Sie nicht damit einverstanden sein, wird der Vorschlag ab Seite 4, also ab hier, veröffentlicht.

3. Prägnante Kurzbeschreibung Ihres Vorschlags (max. 85 Zeichen inkl. Leerzeichen) *

Etablierung eines OPS-Kodes für die Gabe des Wirkstoffes Lusutrombopag

4. Mitwirkung der Fachverbände *

(siehe **Hinweise** am Anfang des Formulars)

- Es liegen keine schriftlichen Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der Fachverbände vor.
- Dem BfArM werden zusammen mit dem Vorschlag schriftliche Erklärungen über die Unterstützung des Vorschlags oder Mitarbeit am Vorschlag seitens der folgenden Fachverbände übersendet.

Bitte entsprechende Fachverbände auflisten:

5. Der Vorschlag betrifft ein Verfahren, das durch die Verwendung eines bisher nicht spezifisch kodierbaren Medizinproduktes charakterisiert ist *

- Nein
- Ja

a. Name des Medizinproduktes und des Herstellers (Ggf. mehrere. Falls Ihnen ähnliche Produkte bekannt sind, führen Sie diese bitte auch auf.)

b. Datum der letzten CE-Zertifizierung und Zweckbestimmung laut Gebrauchsanweisung

**6. Inhaltliche Beschreibung des Vorschlags ***

(ggf. inkl. Vorschlag für (neue) Schlüsselnummern, Klassentitel, Inklusiva, Exklusiva, Hinweise und Klassifikationsstruktur; bitte geben Sie ggf. auch Synonyme und/oder Neuordnungen für das Alphabetische Verzeichnis an)

Einführung eines Kodes im Kapitel 6 für die Gabe von Lusutrombopag:

6-00 Applikation von Medikamenten

6-006 Applikation von Medikamenten, Liste 6

6-006.k Lusutrombopag, oral

6-006.k0 3 mg

6-006.k1 6 mg

6-006.k2 9 mg

6-006.k3 12 mg

6-006.k4 15 mg

6-006.k5 18 mg

6-006.k5 21 mg

7. Problembeschreibung und Begründung des Vorschlags**a. Problembeschreibung ***

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie haben im Blut eine Thrombozytenzahl von unter 50.000/ μ L und somit eine Blutgerinnungsstörung. Diese Störung führt bei diesen Patienten zu einem stark erhöhten Blutungsrisiko, insbesondere während eines invasiven Eingriffs. Bisher steht als Prophylaxe vor einem elektiven Eingriff nur die intravenöse Gabe von Thrombozytenkonzentraten zur Verfügung. Der Nutzen von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen ist jedoch nicht gesichert: Zum einen schwankt der Gehalt und die Qualität an funktionsfähigen Thrombozyten pro Konzentrat, zum anderen ist die messbare Erhöhung der Thrombozytenzahl gering und der Effekt damit unklar. Zudem ist das Ansprechen der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung aufgrund ihres erhöhten Verbrauchs und der Sequestration von Thrombozyten in der Leber nicht vorhersagbar. Ein wesentlicher Teil der Patienten ist sogar therapierefraktär. Das heißt, dass bei diesen Patienten auch durch wiederholte Gabe von Thrombozytenkonzentraten kein Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht wird und somit nur unter Unsicherheit operiert werden kann. [1]

Des Weiteren ist man abhängig von Blutspendern, deren Bereitschaft schwankt und insbesondere in Zeiten von Infektionen, sehr gut in der aktuellen COVID-19-Pandemie dokumentiert, rückläufig ist. Thrombozyten haben auch nur eine 4-tägige Haltbarkeit bei Raumtemperatur und müssen unter permanenter Agitation gelagert werden. Ein Einfrieren der Thrombozyten ist nicht möglich. Auch die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Kontamination unter Lagerung bei Raumtemperatur ist deutlich höher als bei anderen gekühlten Blutpräparaten. [1]

Thrombozytentransfusionen sind darüber hinaus mit Risiken verbunden: Bei Transfusionen können unerwünschte Ereignisse, wie bspw. allergische Reaktionen, Infektionen (Bakteriämie/Sepsis), transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (transfusion-related acute lung injury, TRALI) oder transfusionsassoziierte Volumenüberlastung (transfusion-associated circulatory overload, TACO) auftreten. [1]

In der Vergangenheit wurde die Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei chronisch Leberkranken mit rekombinantem Thrombopoetin versucht, was jedoch neutralisierende Antikörper zur Folge hatte und die Thrombozytopenie bei diesen Patienten noch verschlimmerte.

Der neue niedermolekulare Thrombopoetin-Rezeptoragonist Lusutrombopag (europäische Zulassung am 18.2.2019) bietet eine neue, innovative Lösung für dieses Problem. Lusutrombopag wird oral gegeben und steigert die körpereigene Produktion von Thrombozyten, was zu einem Anstieg der Thrombozytenzahl vor einem elektiven invasiven Eingriff führt. Durch die orale Gabe von Lusutrombopag vor einem elektiven invasiven Eingriff, können diese besser geplant und sicherer



durchgeführt werden, da mit größerer Wahrscheinlichkeit eine Erhöhung der Thrombozytenzahl über einen längeren Zeitraum erreicht wird und somit das Blutungsrisiko verringert wird. [2,3]

Die Zulassung von Lusutrombopag basiert auf den beiden randomisierten, doppelblinden placebokontrollierten Studien L-PLUS 1 und L-PLUS 2. Die Studie L-PLUS 2 ist eine multinationale Studie, wohingegen L-PLUS 1 ausschließlich in Japan durchgeführt wurde. In beiden Studien wurden Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer Thrombozytopenie, die sich einem invasivem Eingriff unterziehen müssen, eingeschlossen. Der primäre Endpunkt in der Studie L-PLUS 1 war die Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor einem invasivem Eingriff, der von 77,1% der Patienten im Lusutrombopag-Arm und nur bei 6,3% der Patienten im Placebo-Arm erreicht wurde ($p < 0,0001$). Den primären Endpunkt (Vermeidung von Thrombozytentransfusionen vor einem invasivem Eingriff und die Vermeidung einer Notfallbehandlung einer akuten Blutung) in L-PLUS 2 erreichten 64,8% der Patienten im Lusutrombopag-Arm und 29% der Patienten im Placebo-Arm ($p < 0,0001$). Das Sicherheitsprofil von Lusutrombopag war in beiden Studien mit dem von Placebo vergleichbar. Das Auftreten von Blutungsereignissen unter Lusutrombopag war in beiden Studien numerisch geringer als unter Placebo. [4,5]

Die Erhöhung der Thrombozytenzahl durch eine Lusutrombopag-Gabe erstreckt sich gemäß den Zulassungsstudien auf einen Zeitraum von bis zu 25 Tagen. Dies stellt einen weiteren Vorteil im Vergleich zu einer prophylaktischen Thrombozytengabe dar, bei welcher der geringe Anstieg der Thrombozytenzahl bereits nach wenigen Tagen vorbei sein kann. Dieses erweiterte therapeutische Zeitfenster hat den Vorteil, dass gegebenenfalls mehrere Eingriffe kombiniert werden können.

b. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der Entgeltsysteme relevant? *

Für die Gabe von Thrombozytenkonzentraten liegen bereits OPS-Kodes und Zusatzentgelte vor. Da die Gabe von Lusutrombopag die prophylaktische Trombozytentransfusion in manchen Fällen obsolet machen kann, sollte auch Lusutrombopag mit einem entsprechenden OPS-Kode und Zusatzentgelt adäquat im Entgeltsystem berücksichtigt werden.

**c. Verbreitung des Verfahrens ***

- Standard (z.B., wenn das Verfahren in wissenschaftlichen Leitlinien empfohlen wird)
- Etabliert (z.B., wenn der therapeutische Stellenwert in der Literatur beschrieben ist)
- In der Evaluation (z.B., wenn das Verfahren neu in die Versorgung eingeführt ist)
- Experimentell (z.B., wenn das Verfahren noch nicht in die Versorgung eingeführt ist)
- Unbekannt

d. Angaben zu Leitlinien, Literatur, Studienregistern usw. (maximal 5 Angaben)

- [1] Newland A, Bentley R, Jakubowska A, et al. A systematic literature review on the use of platelet transfusions in patients with thrombocytopenia. *Hematology*. 2019; 24(1):679-719.
- [2] European Medicines Agency (EMA). Assessment Report Lusutrombopag Shionogi. 2019. [Zugriff: 29.01.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
- [3] European Medicines Agency (EMA). Mulpleo: Product information. 2019. [Zugriff: 15.02.2021]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/mulpleo-epar-product-information_de.pdf.
- [4] Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, et al. Lusutrombopag reduces the need for platelet transfusion in patients with thrombocytopenia undergoing invasive procedures. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2018; 17(6):1192-1200.
- [5] 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). *Hematology*. 2019; 70(4):1336-1348.

e. Kosten (ggf. geschätzt) des Verfahrens *

Die Kosten für eine Packung Lusutrombopag (Mulpleo®) mit 7 Tabletten à 3 mg stehen momentan noch nicht fest.

f. Kostenunterschiede (ggf. geschätzt) zu bestehenden, vergleichbaren Verfahren (Schlüsselnummern) *

Die präoperative Gabe von Lusutrombopag lässt sich keiner bestimmten DRG zuordnen. Jeder invasive Eingriff bei einem chronisch leberkranken Patienten mit einer Thrombozytopenie kann den perioperativen Einsatz von Thrombozytentransfusionen und -konzentraten in stationären Bereich erforderlich machen.

Je nach perioperativen Verbrauch von Thrombozytenkonzentraten pro Behandlungsfall können die Kosten für Thrombozytenkonzentrate über denen von Lusutrombopag liegen. Die Erfahrung zeigt, dass zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung eine bis drei Transfusionen mit mehreren Thrombozytenkonzentraten erforderlich sein können. Für die verschiedenen Thrombozytenkonzentrate liegen entsprechende OPS-Kodes und Zusatzentgelte im Fallpauschalenkatalog vor.

g. Fallzahl (ggf. geschätzt), bei der das Verfahren zur Anwendung kommt *

Eine konkrete Fallzahl kann momentan nicht zuverlässig geschätzt werden, man kann von ca. 10.000 bis 50.000 Behandlungsfällen ausgehen.

**h. Inwieweit ist der Vorschlag für die Weiterentwicklung der externen Qualitätssicherung relevant? ***

(Vorschläge, die die externe Qualitätssicherung betreffen, sollten mit der dafür zuständigen Organisation abgestimmt werden.)

nicht relevant

8. Bisherige Kodierung des Verfahrens

(Bitte nennen Sie, falls möglich, die Codes, die aus klassifikatorischer Sicht unabhängig vom Ergebnis der Gruppierung in Entgeltsystemen zurzeit für das Verfahren anzugeben sind)

OPS-Kodes für Thrombozytenkonzentrate

8-800.6 Patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate

8-800.d Pathogeninaktiviertes Apherese-Thrombozytenkonzentrat

8-800.f Apherese-Thrombozytenkonzentrat

8-800.g Thrombozytenkonzentrat

8-800.h Pathogeninaktiviertes Thrombozytenkonzentrat

8-800.j Weitere pathogeninaktivierte Apherese-Thrombozytenkonzentrate

8-800.k Weitere Apherese-Thrombozytenkonzentrate

8-800.m Weitere Thrombozytenkonzentrate

8-800.n Weitere pathogeninaktivierte Thrombozytenkonzentrate

9. Sonstiges

(z.B. Kommentare, Anregungen, Literaturangaben bitte ausschließlich unter 7.c. aufführen)