

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Lusutrombopag (Mulpleo®)

Shionogi GmbH

Modul 3 A

*Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Erwachsenen
mit chronischer Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff
unterziehen müssen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	26
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	30
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	36
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	48
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	48
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	52
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	54
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	58
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	62
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	63
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	63
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	64
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	66
3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation	66
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	72
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	72
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	73
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	75
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	75
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	76
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	77

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Ätiologie chronischer Lebererkrankungen [6, 7].....	13
Tabelle 3-2: Diagnostik der Leberzirrhose [3, 19].....	16
Tabelle 3-3: Komplikationen der Leberzirrhose und ihre möglichen Folgen [20, 21]	18
Tabelle 3-4: Child-Pugh-Klassifikation [26].....	19
Tabelle 3-5: Pathophysiologie der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung [28, 35].....	21
Tabelle 3-6: Typische invasive Eingriffe bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung	23
Tabelle 3-7: Schwerwiegende und lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen [43].....	29
Tabelle 3-8: Bestätigte Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen nach §63i AMG (2019) [63].....	29
Tabelle 3-9: ICD-Zuordnung zur HMG 026 ¹ „Leberzirrhose“ [71]	32
Tabelle 3-10: Jahresprävalenz der Leberzirrhose für die Jahre 2010-2019	32
Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der häufigsten chronischen Lebererkrankungen	33
Tabelle 3-12: Geschätzte Jahresprävalenz der Leberzirrhose für die Jahre 2019-2026 [81] ...	35
Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	36
Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2021 ..	37
Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	52
Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	53
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	55
Tabelle 3-20: Kosten für die Anwendung von Thrombozytenkonzentrat – Kosten pro Einheit	57
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	60
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient) ...	61

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)..... 62

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten aus EPAR [1]..... 74

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind 76

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Anzahl der GKV-Versicherten mit einer Leberzirrhose von 2010 – 2018 und Ergebnis der linearen Regression [81]	35

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AFL	Alkoholische Fettleber
AIH	Autoimmunhepatitis
AJCC	American Joint Committee on Cancer
AP	Alkalische Phosphatase
ASH	Alkoholische Steatohepatitis
ATR	Akute (allergische) Transfusionsreaktion
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
BÄK	Bundesärztekammer
BSA	Bundesamt für Soziale Sicherung
BVA	Bundesversicherungsamt
CT	Computertomographie
CTCAE	Common Terminology Criteria of Adverse Events, allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen
DDD	Defined Daily Dose
DGVS	Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DxG	Diagnosegruppen
EASL	European Association for the Study of the Liver
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
FNHTR	Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
γ GT	Gamma-Glutamyl-Transferase
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GLDH	Glutamat-Dehydrogenase
GOT	Glutamat-Oxalacetat-Transaminase
GPT	Glutamat-Pyruvat-Transaminase
HBs-Antigen	Oberflächenprotein des Hepatitis-B-Virus
HBV	Hepatitis-B-Virus

HCC	Hepatozelluläres Karzinom
HCV	Hepatitis-C-Virus
HEV	Hepatitis-E-Virus
HMG	hierarchisierte Morbiditätsgruppen
ICD 10	ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10
INR	International Normalized Ratio
IU	International Unit
LAL-D	Lyosomale saure Lipase-Defizienz
LAP	Leucin-Aminopeptidase
MELD	Model-of-Endstage-Liver-Disease
Morbi-RSA	morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MRT	Magnetresonanztomographie
NAFL	Nichtalkoholische Fettleber
NASH	Nichtalkoholische Steatohepatitis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
PBC	Primär biliäre Cholangitis
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PSC	Primär sklerosierende Cholangitis
RKI	Robert Koch-Institut
SEAL	Leber-Vorsorgeprogramm zur strukturierten Früh-Erkennung einer asymptomatischen Lebererkrankung
SGB	Sozialgesetzbuch
TACO	Transfusionsassoziierte Volumenüberladung
TBBI	Transfusionsbedingte bakterielle Infektion
TBVI	Transfusionsbedingte virale Infektion
TIPS	Transjugulärer intrahepatische portosystemische Shunt
TNM-Klassifikation	Tumor-Nodus-Metastasen-Klassifikation
TPO	Thrombopoetin
TRALI	Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz
UDCA	Ursodesoxycholsäure
UICC	Union internationale contre le cancer
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.
5. Bei mehreren Alternativen ist die wirtschaftlichere Therapie zu wählen, vorzugsweise eine Therapie, für die ein Festbetrag gilt.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss auch geeignet sein für Bewertungen von Arzneimitteln auf Veranlassung des Gemeinsamen Bundesausschusses nach § 35a Absatz 6 SGB V, die vor dem 1. Januar 2011 in den Verkehr gebracht worden sind.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen.

Für Lusutrombopag hat der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) in seinem Beratungsgespräch am 08. November 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-194) die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) bestimmt [1]:

Beobachtendes Abwarten

Gemäß der Niederschrift geht der G-BA davon aus, dass Thrombozytentransfusionen – sofern indiziert – in beiden Gruppen der Studie durchgeführt werden [1].

Da die Anwendung von Lusutrombopag zu einem Anstieg der Thrombozyten führt, wird in der Interventionsgruppe unter Lusutrombopag nur in Einzelfällen eine Thrombozytentransfusion notwendig, während in der Kontrollgruppe unter beobachtendem Abwarten Thrombozytentransfusionen bedarfsweise prophylaktisch, d. h. zur Vorbeugung von Blutungsereignissen, oder therapeutisch, d. h. zur Therapie einer akuten Blutung, durchgeführt werden [2, 3].

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sofern ein Beratungsprotokoll erstellt wurde, benennen Sie dieses als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch mit dem G-BA hat am 8. November 2018 stattgefunden (Beratungsanforderung 2018-B-194). Die Ergebnisse des Beratungsgesprächs sind in der finalen Niederschrift festgehalten [1].

Der G-BA hat für Lusutrombopag, ausgehend vom geplanten Anwendungsgebiet, der Behandlung der Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, die folgende zVT bestimmt:

Beobachtendes Abwarten

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

Die Festlegung der zVT erfolgt laut G-BA anhand der Kriterien gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA.

Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen, ist als einziges weiteres Arzneimittel die Gabe von Thrombozytenkonzentrat zugelassen (Kriterium 1). Nicht-medikamentöse Behandlungen kommen im vorliegenden Anwendungsgebiet nicht in Frage (Kriterium 2). Beschlüsse des G-BA für nicht-medikamentöse Behandlungen lagen für das Anwendungsgebiet von Lusutrombopag nicht vor, für medikamentöse Behandlungen liegt ein Beschluss für den Wirkstoff Avatrombopag (D-648) vor (Kriterium 3). Der Zusatznutzen von Avatrombopag gilt als nicht belegt. Die relevanten Leitlinien der Bundesärztekammer und des National Institute for Health and Care (NICE) empfehlen die Anwendung von Thrombozytenkonzentrat, insofern diese zur prophylaktischen oder therapeutischen Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung aus Sicht des behandelnden Arztes indiziert ist (Kriterium 4) [4, 5]. Die WHO empfiehlt die Anwendung von alternativen Methoden, um unnötige Transfusionen zu verhindern und das mit Thrombozytentransfusionen-assoziierte Risiko zu minimieren [6].

Anhand der Kriterien 1 bis 4 gemäß 5. Kapitel, § 6 Absatz 3 der Verfahrensordnung des G-BA zeigt sich, dass Thrombozytenkonzentrate für die Behandlung der schweren Thrombozytopenie zugelassen und, wenn auch basierend auf sehr limitierter Evidenz, empfohlen sind. Für die Bestimmung der zVT ist zudem der Zeitpunkt der Anwendung relevant. Während Lusutrombopag prophylaktisch vor der geplanten invasiven Prozedur und über insgesamt 7 Tage eingenommen wird [1], erfolgt die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat entweder prophylaktisch, in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der invasiven Prozedur, oder therapeutisch, im Falle einer akuten Blutung [1].

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 5. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Angaben zum Beratungsgespräch beziehen sich auf die finale Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) zum Wirkstoff Lusutrombopag [1].

Angaben zu Lusutrombopag und Thrombozytenkonzentraten stammen aus den aktuellen Fachinformationen [7, 8]. Weitere Informationen wurden aus den relevanten Leitlinien der Bundesärztekammer [4] und des NICE [1] entnommen.

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. 2018.
2. Hidaka H, Kurosaki M, Tanaka H, Kudo M, Abiru S, Igura T, et al. (2019): Lusutrombopag Reduces Need for Platelet Transfusion in Patients With Thrombocytopenia Undergoing Invasive Procedures. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*; 17(6):1192-200.
3. Peck-Radosavljevic M, Simon K, Iacobellis A, Hassanein T, Kayali Z, Tran A, et al. (2019): Lusutrombopag for the Treatment of Thrombocytopenia in Patients With Chronic Liver Disease Undergoing Invasive Procedures (L-PLUS 2). *Hepatology (Baltimore, Md)*; 70(4):1336-48.
4. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.
5. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): Blood transfusion. [Zugriff: 12.10.2018]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng24
6. World Health Organization (2020): Blood safety and availability. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>.
7. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
8. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2020): Thrombozytenkonzentrate. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/thrombozyten/thrombozyten-node.html;jsessionid=A604FF3A4CFC64805FB7007CFB1A7BCB.intranet241>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Lusutrombopag umfasst erwachsene Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie, die an einer chronischen Erkrankung der Leber leiden und sich einem geplanten, invasiven Eingriff unterziehen [1]. Um die Besonderheiten des vorliegenden Anwendungsgebietes und die Ursache der Thrombozytopenie nachvollziehen zu können, ist es wichtig zu verstehen, dass chronische Erkrankungen der Leber zwar zahlreiche Ursachen, aber in der Progression der Erkrankung festgelegten Stadien folgt und in Form der Leberzirrhose ein gemeinsames Endstadium hat. Somit sind die Auswirkungen der chronischen Lebererkrankung auf den Thrombozytenhaushalt bzw. der Hämostase vergleichbar.

Der folgende Abschnitt gibt einen kurzen Überblick über die physiologische Rolle der Leber und die potenziellen, chronischen Erkrankungen. Anschließend wird die Bedeutung der Thrombozytopenie für diese Patienten dargelegt und das außerordentliche Risiko von invasiven Eingriffen bei diesen Patienten erläutert.

Die physiologische Rolle der Leber

Die Leber ist das zentrale Stoffwechselorgan des menschlichen Organismus. Zu ihren Aufgaben gehören die Metabolisierung von Nahrungsbestandteilen, Regulation des Blutvolumens, Unterstützung des Immunsystems, Kontrolle endokriner Wachstumsfaktoren, Synthese von Blutgerinnungsfaktoren, Kontrolle des Lipidstoffwechsels sowie die Metabolisierung und Elimination von Stoffwechselendprodukten und Medikamenten [2].

Die chronischen Erkrankungen der Leber

Einführung

Chronische Erkrankungen der Leber sind eine Gruppe von Erkrankungen, die durch eine langsame progrediente Zerstörung der Leber charakterisiert sind und mit einem zunehmenden Funktionsverlust der Leber einhergehen [3]. Die betroffenen Patienten sind zunächst beschwerdefrei, bevor im Rahmen des zunehmenden Funktionsverlusts der Leber typische, jedoch unspezifische Symptome wie Müdigkeit, Schlafstörungen, autonome Dysfunktion, kognitive Störungen, Fallneigung und Muskelschwäche auftreten [4]. Unbehandelt oder aufgrund des Mangels an wirksamen Therapien ist das Endstadium der chronischen Lebererkrankungen die Leberzirrhose [3]. Diese stellt den wichtigsten Risikofaktor für das hepato-

zelluläre Karzinom in Deutschland dar [5]. Die Transplantation einer Spenderleber ist die letzte Behandlungsmöglichkeit dieser Patienten.

Insgesamt hat die Verbesserung der medizinischen Versorgung dazu geführt, dass die Mehrzahl der Patienten mit ihrer chronischen Erkrankung leben kann und nicht daran verstirbt.

Ätiologie

Die Ursachen für chronische Lebererkrankungen sind zahlreich. Häufig sind sie viral (z. B. Hepatitis B und C), toxisch (z. B. Alkohol) oder metabolisch (z. B. Fettleber) bedingt. Seltenerer Ursachen sind die Autoimmunhepatitis (AIH), primär biliäre Cholangitis (PBC) oder primär sklerosierende Cholangitis (PSC). In Tabelle 3-1 werden die einzelnen Erkrankungen kurz vorgestellt.

Tabelle 3-1: Ätiologie chronischer Lebererkrankungen [6, 7]

Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH) [8]	Das metabolische Syndrom und der Diabetes mellitus Typ 2 sind Hauptursachen der nichtalkoholischen Fettleber (NAFL). Circa 25 % dieser Patienten entwickeln eine nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH), d. h. eine chronische Entzündung der Leber. Wirksame kausale Therapiemaßnahmen sind Gewichtsnormalisierung, körperliche Bewegung und die optimale Diabetestherapie. Ungefähr 5 % der NASH-Patienten entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine Leberzirrhose.
Alkoholische Steatohepatitis (ASH) [9]	Ätiologisch abzugrenzen von der NAFL und NASH sind die alkoholische Fettleber (AFL) und die alkoholische Fettleberhepatitis (ASH), deren Hauptursache ein übermäßiger und langjähriger Alkoholabusus ist. Ungefähr 10 bis 20 % der ASH-Patienten entwickeln eine Leberzirrhose.
Hepatitis C [10]	Das Hepatitis-C-Virus (HCV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Flaviviridae mit insgesamt 6 Genotypen. Die Infektion mit Hepatitis C erfolgt zumeist parenteral (d. h. über Blut), so dass Personen, die intravenös Drogen einnehmen, sich unsteril piercen bzw. tätowieren lassen oder Blutprodukte erhalten, besonders gefährdet sind. Circa 80 % der HCV-Infektionen verlaufen chronisch. Ist die antivirale Therapie nicht erfolgreich, entwickeln ungefähr 20 % innerhalb von 20 Jahren eine Leberzirrhose.
Hepatitis B [11]	Das Hepatitis-B-Virus (HBV) gehört zur Familie der Hepadnaviridae. Seine Übertragung erfolgt sexuell, parenteral oder perinatal (d. h. von der Mutter auf das Kind). Nur bei 5 % der Patienten persistiert das Virus. Von diesen Patienten sind 70 % gesunde Träger des HBs-Antigens, eines apathogenen Hüllproteins des HBV und 30 % haben eine chronische Hepatitis B. Circa 20 % der Patienten mit einer chro-

	nischen Hepatitis B entwickeln innerhalb von 10 Jahren eine Leberzirrhose.
Hepatitis E	Das Hepatitis-E-Virus (HEV) ist ein RNA-Virus aus der Familie der Hepeviridae. Die Übertragung erfolgt fäkal-oral über kontaminiertes Trinkwasser oder zoonotisch über den Verzehr von infiziertem Schweinefleisch. Selten wird das Virus über Blutprodukte oder Transplantate übertragen. Die meisten Infektionen verlaufen asymptomatisch. Schwere Verläufe mit fulminantem Leberversagen treten bei circa 3 % der Patienten auf. Bei Schwangeren erhöht sich das Risiko auf 20 %. Chronische Verläufe mit Leberzirrhose treten selten bei Immunsupprimierten und Organtransplantierten auf. Die Therapie der Hepatitis E ist rein symptomatisch.
Autoimmunhepatitis [12]	Autoimmunhepatitiden sind, wie der Name bereits impliziert, immunologisch bedingt und häufig mit extrahepatischen Autoimmunerkrankungen assoziiert. In den meisten Fällen können typische Antikörper nachgewiesen werden. Virusmarker sind negativ. Zur kausalen Therapie dient die Immunsuppression.
Primär biliäre Cholangitis (PBC) [13]	Die primäre PBC ist eine chronische nichteitrig destruiende Cholangitis der peripheren Gallenwege. Bei der Diagnostik finden sich typischerweise antimitochondriale Antikörper. Ursodesoxycholsäure (UDCA) bessert zwar den Ikterus und die Prognose. Zur kausalen Therapie kommt jedoch nur die Lebertransplantation in Betracht. Durch eine frühe Diagnostik und symptomatische Therapie kann in zwei von drei Fällen eine Leberzirrhose vermieden werden.
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC) [14]	Die PSC kennzeichnen eine sklerosierende chronische Entzündung und Destruktion der intra- und extrahepatischen Gallengänge. Ihre Ätiologie ist bisher nicht bekannt. Typischerweise ist sie assoziiert mit einer chronischen entzündlichen Darmerkrankung oder seltener mit anderen Autoimmunerkrankungen. In circa 10 % der Fälle liegt ein Überlappungssyndrom mit der Autoimmunhepatitis vor. Als kausale Therapie kommt nur eine Lebertransplantation in Frage.
Morbus Wilson [15]	Der Morbus Wilson ist ein seltener autosomal-rezessiv vererbter Gendefekt, der eine verminderte biliäre Kupferausscheidung mit pathologischer Kupferspeicherung in Leber und Nervensystem bewirkt. Folgen sind hepatische und neuropsychiatrische Symptome. Zu den schweren hepatischen Manifestationen zählen Fettleber, fulminante Hepatitis und Leberzirrhose. Um den erhöhten Kupfergehalt im Körper zu reduzieren ist eine lebenslange medikamentöse Therapie nötig. Unbehandelt endet die Erkrankung letal.

Alpha-1-Antitrypsin-Mangel [16]	<p>Der Alpha-1-Antitrypsin-Mangel ist eine Glykogenspeicherkrankheit, die autosomal-rezessiv vererbt wird. In erster Linie werden Lungenerkrankungen verursacht. Die schwere Form des Alpha-1-Antitrypsin-Mangels (homozygoter PI*ZZ-Phänotyp) führt jedoch bei 25 % der Patienten zu einer chronischen Hepatitis mit Leberzirrhose.</p> <p>Bei Eintreten einer Leberzirrhose ist die Lebertransplantation die einzige kausale Therapie.</p>
Porphyrien [17]	<p>Porphyrien sind Störungen der Häm-Biosynthese, die durch genetische Disposition und Einfluss exogener Faktoren ausgelöst werden. Die Manifestation einer chronischen hepatischen Porphyrie ist die häufigste Porphyrie und wird durch Alkoholmissbrauch, hormonelle Kontrazeptiva mit Östrogenen und HCV-Infektionen begünstigt. Hauptsymptome sind die Photosensibilität der Haut, kutane Läsionen und Leberschäden.</p> <p>Wirksame Maßnahmen sind die Eisendepletion via Aderlasstherapie und die Behandlung mit Chloroquin.</p>
Hämochromatose [18]	<p>Die Hämochromatose ist eine erbliche Eisenspeicherkrankheit, bei der Störungen im Eisenstoffwechsel zu einer vermehrten Eiseneinlagerung in verschiedenen Organen mit sekundären Organschäden führen. Pathologische Eiseneinlagerungen in der Leber führen zur Fibrose mit anschließender Zirrhose. Als weitere Komplikation tritt bei circa 30 % der Patienten mit Hämochromatose und Leberzirrhose ein hepatozelluläres Karzinom auf.</p> <p>Durch eine frühe Diagnose können Organschäden meistens vermieden werden. Die effektivste Therapie ist die Aderlasstherapie.</p>
LAL-D	<p>Die Lyosomale saure Lipase-Defizienz (LAL-D) ist eine seltene, vererbte Speichererkrankung. Cholesterinester und Triglyceride akkumulieren in Leberzellen und führen zur Hepatomegalie, Leberfibrose und Leberzirrhose.</p> <p>Zur Behandlung werden Enzymersatztherapien, symptomatische Therapien, Lebertransplantationen und die hämatopoetische Stammzelltransplantation angewendet.</p>

Die Leberzirrhose als Endstadium

Definition der Leberzirrhose

Die Leberzirrhose stellt das Endstadium der chronischen Lebererkrankungen dar [3, 19]. Sie ist gekennzeichnet durch die Zerstörung der Läppchen- und Gefäßstruktur mit entzündlicher Fibrose, sowie Ausbildung bindegewebiger Brücken und Regeneratknoten (knotige Gewebeeränderungen) [20]. Pathologisch-anatomisch wird zwischen klein-, grob- und gemischtknotigen Formen der Leberzirrhose unterschieden [3]. Die pathologische Einteilung erlaubt allerdings in der Regel keinen Rückschluss auf ihre Ätiologie [20]. Der fortschreitende Umbau der Leber führt zu einem zunehmenden Verlust ihrer physiologischen Funktion und zur portalen Hypertension [21].

Diagnostik der Leberzirrhose

Relevante Methoden zur Diagnose einer Leberzirrhose umfassen die Anamnese, klinische und laborchemische Untersuchung sowie bildgebende und invasive Verfahren [3]. Maßgebliche klinische Zeichen und diagnostische Maßnahmen fasst Tabelle 3-2 zusammen.

Tabelle 3-2: Diagnostik der Leberzirrhose [3, 19]

Klinische Zeichen	<ul style="list-style-type: none"> • Müdigkeit, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung, Druck- oder Völlegefühl im Oberbauch, Meteorismus, Übelkeit, Gewichtsabnahme • Gefäßspinnen (sogenannte Spider naevi), Palmar- und Plantarerythem, Lacklippen, Lackzunge, Mundwinkelrhagaden, Pruritus (Juckreiz), Hautatrophie, Weißnägel • Bei Männern Verlust der männlichen Sekundärbehaarung (Bauchglatze), Potenzstörungen, Hodenatrophie, Gynäkomastie • Bei Frauen Menstruationsstörungen, sekundäre Amenorrhö • Ätiologiespezifische Symptome sind ein dunkles Hautkolorit bei Hämochromatose und neurologische Symptome bei Morbus Wilson • Dekompensationszeichen und Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> - Ikterus - Blutungsneigung - Malnutrition, Kachexie - Portale Hypertension und ihre Folgen: Varizen(-blutung), Aszites, Ödeme, Hypersplenismus, - Hepatische Enzephalopathie und Leberausfallkoma - Primäres Leberzellkarzinom
--------------------------	--

Laborchemische Untersuchung	<ul style="list-style-type: none"> • Vitamin-K-abhängige Gerinnungsfaktoren↓ • Antithrombin↓ • Albumin im Serum↓ • Bilirubin↑ • Cholinesterase↓ • Hypergammaglobulinämie • Thrombozytopenie • Bei hepatischer Enzephalopathie: Ammoniak↑ • Bei entzündlichen Schüben und Leberschädigung: Transaminasen (Glutamat-Pyruvat-Transaminase (GPT) ↑, Glutamat-Oxalacetat-Transaminase (GOT) ↑), Glutamat-Dehydrogenase (GLDH) ↑ • Bei PBC, PSC oder cholestatisch verlaufendem Hepatitisschub: Anstieg des Cholestaseparameter (Alkalische Phosphatase (AP), Gamma-Glutamyl-Transferase (γGT), Leucin-Amino-peptidase (LAP) und evtl. Bilirubin • Ätiologische Diagnostik: Virusserologie, Autoimmunserologie, Diagnostik von Stoffwechselerkrankungen
Bildgebende Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Sonographie: <ul style="list-style-type: none"> - Unregelmäßige, wellige Leberoberfläche - Inhomogenes Leberparenchym mit Regeneratknoten - Rarefizierte Lebervenen, verminderte Verformbarkeit, abgerundeter Leberrand - Bei portaler Hypertonie verminderte maximale Flussgeschwindigkeit im Hauptstamm der Pfortader, ggf. sogar Flussumkehr - Indirekte Hinweise: Kollateralen, Aszites, Splenomegalie, weite Pfortader • Nichtinvasive Lebersteifigkeitsmessung • FibroScan®: impulsgebendes Sonographieverfahren zur Messung der Lebersteifigkeit • Computertomographie (CT) • Magnetresonanztomographie (MRT)
Invasive Verfahren	<ul style="list-style-type: none"> • Leberpunktion (sonographisch oder laparoskopisch gesteuert) mit Histologie
↑: Überschuss; ↓: Mangel	

Komplikationen der Leberzirrhose

Neben Dekompensationszeichen wie Ikterus, Blutungsneigung, Malnutrition, Kachexie, Aszites und Ödemen sind als gravierende Komplikationen der Leberzirrhose die portale Hypertension, hepatische Enzephalopathie (inkl. Leberausfallkoma) und das hepatozelluläre Karzinom (HCC) zu nennen. Aufgrund der in Tabelle 3-3 dargestellten Komplikationen der Leberzirrhose sind oftmals zusätzliche Eingriffe notwendig, die bei Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet mit einem erhöhten Blutungsrisiko und damit dem Risiko von lebensbedrohlichen Blutungen einhergehen.

Tabelle 3-3: Komplikationen der Leberzirrhose und ihre möglichen Folgen [20, 21]

Portale Hypertension [21]	<p>Die portale Hypertension ist definiert als eine Druckerhöhung in der Pfortader und kann prä-, intra- oder posthepatisch bedingt sein.</p> <p>Mögliche Folgen dieser Druckerhöhung sind:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ausbildung von Kollateralkreisläufen, d. h. Ösophagus- und Corpus-/Fundusvarizen mit Risiko einer Varizenblutung • Kongestive Splenomegalie mit Hypersplenismus und Panzytopenie • Aszites mit dem Risiko einer spontanen bakteriellen Peritonitis • Hepatorenales Syndrom, d. h. eine Nierenfunktionsstörung in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose • Hepatopulmonales Syndrom, d. h. eine Lungenfunktionsstörung in Zusammenhang mit einer Leberzirrhose • Portopulmonale Hypertonie, d. h. eine chronische Erhöhung des mittleren Drucks der Pulmonalarterie mit ihren kardiopulmonalen Folgen
Hepatische Enzephalopathie (inkl. Leberausfallkoma) [22]	<p>Die hepatische Enzephalopathie ist eine relativ häufige, potentiell reversible Funktionseinschränkung des Gehirns bei Patienten mit einer Leberzirrhose.</p> <p>Ursächlich ist die mangelnde Entgiftung toxischer Substanzen durch die Leber, entweder in Folge einer Funktionseinschränkung der Leber oder durch das teilweise Vorbeileiten des portalen Blutflusses an der Leber.</p> <p>Zur Einteilung des Schweregrades wird die West-Haven-Klassifikation mit ihren 5 Stadien (0 bis IV) verwendet. Während Patienten im Stadium 0 asymptomatisch sind, bezeichnet Stadium IV das Leberausfallkoma [23].</p>

Hepatozelluläres Karzinom [24]	<p>Das primäre Leberzellkarzinom ist ein maligner Tumor der Leber, der in mehr als 90 % der Fälle mit einer Leberzirrhose assoziiert ist. In selteneren Fällen ist das Leberkarzinom durch eine chronische Hepatitis (ohne Vorhandensein einer Leberzirrhose), oder durch das Aflatoxin B1 des Pilzes <i>Aspergillus flavus</i> bedingt.</p> <p>Die Stadieneinteilung erfolgt, wie bei allen soliden Tumoren, nach der Tumor-Nodus-Metastasen (TNM)-Klassifikation des American Joint Committee on Cancer (AJCC) oder der Union internationale contre le cancer (UICC) [25].</p>
---------------------------------------	--

Einteilung des Schweregrades

Die Einteilung des Schweregrades einer Leberzirrhose erfolgt anhand der Child-Pugh-Klassifikation, die 1964 von den beiden Chirurgen Child und Turcotte eingeführt und 1973 von Pugh modifiziert wurde [26]. Die Einteilung erfolgt in die drei Klassen A, B und C, die einer minimalen, moderaten bzw. schweren Einschränkung der funktionellen Reserve der Leber entsprechen. Die Klassifikation beruht auf fünf Variablen, zwei klinischen (Aszites, Enzephalopathie) und drei laborchemischen Parametern (Albumin und Bilirubin im Serum, Quick-Wert). Sie ist in Tabelle 3-4 dargestellt.

Bei Vorliegen einer Leberzirrhose der Child-Pugh-Klasse A beträgt das 1-Jahres-Überleben 100 %, bei Klasse B 85 % und bei Klasse C 35 %.

Tabelle 3-4: Child-Pugh-Klassifikation [26]

Variablen	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
Albumin i. S. (g/dl)	> 3,5	2,8 – 3,5	< 2,8
Bilirubin i. S. (mg/dl)	< 2,0	2,0 – 3,0	> 3,0
Für PBC und PSC	< 4	4-10	> 10
Quick	> 70	40 – 70	< 40
Aszites	0	Leicht	Mittelgradig
Enzephalopathie	0	I – II	III – IV
<p>Die Addition der Punkte ergibt die Child-Pugh-Klasse:</p> <p>A = 5 – 6</p> <p>B = 7 – 9</p> <p>C = 10 – 15</p> <p>i.S.: im Serum</p>			

Zur Einschätzung der kurzfristigen Prognose wird die Model-of-Endstage-Liver-Disease (MELD)-Klassifizierung verwendet. Sie wird anhand von Kreatinin, Bilirubin und Gerinnung berechnet und ihre Punktzahl kann zwischen 6 und 40 liegen. Dabei ist die Wahrscheinlichkeit des Patienten, die nächsten drei Monate ohne Lebertransplantation zu überleben, umso niedriger, je höher die Punktzahl.

Therapie der Leberzirrhose

Die Therapie der Leberzirrhose umfasst vier Therapiesäulen: Allgemeinmaßnahmen, Behandlung der Grunderkrankung, Behandlung der Komplikationen und Lebertransplantation.

Zu den allgemeinen Maßnahmen gehören supportive Therapien, wie z. B. die Änderung der Lebensgewohnheiten, ausreichende Kalorien- und Eiweißzufuhr oder die Substitution von Folsäure und Thiamin bei Alkoholikern.

Die Behandlung der Grunderkrankung richtet sich nach deren Ätiologie. Maßnahmen umfassen das Weglassen der Noxe bei alkoholischer Steatohepatitis, die antivirale Therapie der viralen Hepatitis oder immunsuppressive Therapie der Immunhepatitis.

Zur Behandlung von Komplikationen sind sowohl medikamentöse Therapien als auch invasive Maßnahmen erforderlich. Zu den relevantesten therapeutischen invasiven Prozeduren gehören die Aszitespunktion (Parazentese), gastrointestinale Varizenligatur und die Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS).

Die Lebertransplantation ist die Ultima Ratio bei Patienten mit terminaler Leberinsuffizienz, d. h. einem vollständigen Funktionsverlust der Leber.

Prognose

Die Prognose der Patienten mit einer Leberzirrhose ist abhängig von deren Ätiologie, dem Auftreten von Komplikationen und dem Schweregrad der Leberzirrhose. Zu den häufigsten Todesursachen zählen das Leberversagen, die Varizenblutung und das hepatozelluläre Karzinom.

Die schwere Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und die Bedeutung invasiver Prozeduren für diese Patienten

Definition

Eine Thrombozytopenie ist definiert als eine Thrombozytenzahl von weniger als 150.000/ μ l im peripheren Blut [27]. Dabei werden die Schweregrade leicht ($\geq 100.000/\mu$ l bis $< 150.000/\mu$ l), moderat (≥ 50.000 bis $< 100.000/\mu$ l) und schwer ($< 50.000/\mu$ l) unterschieden [28-30].

Nach den allgemeinen Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (Common Terminology Criteria of Adverse Events, CTCAE) ist die schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) ein unerwünschtes Ereignis des 3. oder 4. Grades und damit ein schweres bis schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis [31].

Epidemiologie

Die Thrombozytopenie ist mit einer Prävalenz von bis zu 85 % der häufigste hämatologische Befund bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung [32-36]. Oftmals ist ein niedriger Thrombozytenwert sogar der erste Hinweis, der zur Diagnostik der chronischen Lebererkrankung führt. Da die Thrombozytopenie im vorliegenden Anwendungsgebiet Folge der Funktionseinschränkung und Komplikationen der chronischen Lebererkrankung ist, tritt sie am häufigsten im Endstadium der Erkrankung auf.

Aus relevanten Publikationen, die im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche ermittelt wurden (siehe Abschnitt 3.2.7), geht hervor, dass 64 – 85 % der Patienten mit einer Leberzirrhose an einer Thrombozytopenie leiden. Davon sind 13 % moderat [32-34] und 1,0 – 10,7 % schwer erkrankt [37-41]. Am häufigsten ist die Thrombozytopenie in der Subpopulation der Patienten, die sich als Ultima Ratio einer Lebertransplantation unterziehen. Bei ihnen zeigt sich bei 41,1 % eine milde, bei 17,5 % eine moderate und bei 16,8 % eine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) [42].

Pathophysiologie

Drei bekannte Mechanismen sind einzeln oder in Kombination ursächlich für das Auftreten der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung. Die pathophysiologischen Mechanismen fasst Tabelle 3-5 zusammen.

Tabelle 3-5: Pathophysiologie der Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung [28, 35]

<p>Reduzierte Produktion von Thrombozyten</p>	<p>Zentral für diesen Mechanismus sind ein Mangel an Thrombopoetin (TPO) und/oder eine Knochenmarksuppression.</p> <p>TPO wird größtenteils in der Leber gebildet und reguliert die Bildung und Reifung von Thrombozyten. Mit der zunehmenden Funktionseinschränkung der Leber, sinkt auch die TPO-Produktion. Dies erklärt, dass bei Patienten vor Lebertransplantation häufig kein TPO im Blut nachweisbar ist und sowohl der TPO-Spiegel als auch die Thrombozytenzahl nach erfolgreicher Transplantation ansteigen.</p> <p>Eine weitere Ursache ist die temporäre oder dauerhafte Schädigung des Knochenmarks in Folge von viralen Infektionen, Alkohol, Eisenüberladung oder Arzneimitteln.</p>
--	--

Erhöhte Sequestration von Thrombozyten in der Milz	<p>Das normale Volumen der Milz beträgt 50 – 200 ml. Eine ihrer Funktionen ist die Speicherung und Abbau von Thrombozyten. Da sich die Milz als Folge der portalen Hypertonie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung vergrößert, speichert sie mehr Thrombozyten. Als Konsequenz werden auch mehr Thrombozyten abgebaut, daher finden sich weniger Thrombozyten im peripheren Blut.</p> <p>Über diesen Mechanismus erklärt sich, dass sowohl die Entfernung der Milz (Splenektomie) als auch die Embolisation der Milzarterie therapeutisch zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/μl) bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung eingesetzt werden kann [36].</p>
Erhöhte Destruktion von Thrombozyten	<p>Bei gesunden Patienten haben Thrombozyten eine Lebensdauer von 7 bis 10 Tagen. Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung ist diese deutlich verkürzt. Ursächlich sind die mechanische, immunologische oder medikamentös induzierte Destruktion, gesteigerte Fibrinolyse, sowie bakterielle Translokationen oder Infektionen.</p>

Krankheitsbild

Bei einem gesunden Menschen ist das System der Hämostase im Gleichgewicht und sowohl das Blutungs- als auch das Thromboserisiko sind im Normalfall sehr gering.

Da Thrombozyten die zellulären Bestandteile des Hämostasesystems darstellen und prokoagulatorisch wirken [43], führt ihr Mangel im Allgemeinen zu einer Erhöhung der Blutungsneigung [44]. Der kritische Thrombozytenwert ist dabei abhängig vom individuellen Blutungsrisiko des Patienten, dem Ausmaß der Traumatisierung, falls sich ein Patient einer invasiven Prozedur unterzieht, und dem Gefährdungspotenzial, das für ihn mit einer möglichen Blutung verbunden ist [44].

Bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung sind sowohl die pro- als auch die antikoagulatorischen Faktoren reduziert [45]. Sie befinden sich in einem Zustand, der als rebalancierte Hämostase bezeichnet wird, da es unter „normalen“ Bedingungen weder zu Blutungen noch zu Thrombosen kommt [45]. Allerdings ist dieser Zustand sehr instabil, da jegliche Kompensationsmechanismen ausgeschöpft sind. Durch geringste Veränderungen kann dieser Zustand in Richtung Blutung oder Thrombose kippen [45].

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung müssen sich sehr häufig invasiven diagnostischen oder therapeutischen Prozeduren unterziehen [28]. Dabei besteht bei jeder Intervention die Gefahr, dass das zuvor beschriebene instabile Gleichgewicht kippt und Blutungen auftreten [45].

Zu den typischen invasiven Prozeduren zählen, wie bereits im vorigen Abschnitt erwähnt, u.a. die Aszitespunktion, gastrointestinale Endoskopie, Varizenligatur, Leberbiopsie, Implantation eines transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts (TIPS) und die Lebertransplantation. Darüber hinaus ist zur Vorbereitung einer Lebertransplantation typischerweise eine Zahnextraktion zur Herdsanierung erforderlich. Die typischen krankheitsspezifischen invasiven Prozeduren werden in Tabelle 3-6 vorgestellt. In Anbetracht des langen Verlaufs der Erkrankung unterziehen sich die Betroffenen darüber hinaus auch häufig invasiven Prozeduren, die nicht mit ihrer Lebererkrankung in Zusammenhang stehen. Die Liste der möglichen Eingriffe ist lang und nur beispielhaft werden einige kardiale und orthopädische Prozeduren genannt: Implantation von koronaren Stents, operative Bypassversorgung, operative Gelenkkorrekturen, Implantation von künstlichen Hüft- oder Kniegelenken.

Tabelle 3-6: Typische invasive Eingriffe bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung

Aszitespunktion	Aszites ist die häufigste Komplikation der Leberzirrhose, gefolgt von Varizenblutung und hepatischer Enzephalopathie [46]. Ihre 10-Jahres-Prävalenz liegt bei 60 % und die 1-Jahres-Mortalität bei 40 %. In der Folge ist die Aszitespunktion die häufigste invasive Prozedur im vorliegenden Anwendungsgebiet [47]. Zur Diagnostik erhält sie fast jeder Patient bei dem erstmals ein moderater oder schwerer Aszites auftritt, sowie jeder Patient dessen Aszites eine Hospitalisierung erfordert [48]. Darüber hinaus ist sie das Mittel der Wahl zur Therapie des Aszites. Bei Therapierefraktärität empfiehlt die Leitlinie eine erneute Punktion [48]. Nebenwirkungen der Aszitespunktion sind zirkulatorische Dysfunktionen, Blutungen und Infektionen [48].
Radiofrequenzablation	Ziel der Radiofrequenzablation ist die Zerstörung von Gewebe durch Reibungswärme, die durch hochfrequenten Wechselstrom erzeugt wird [24]. Sie kann bei Patienten mit hepatozellulärem Karzinom alleine oder in Verbindung mit Chemotherapie und Operation als kurative, neoadjuvante oder palliative Intervention angewendet werden. Geeignet sind Patienten, die aufgrund von Begleiterkrankungen von einer Operation ausgeschlossen sind oder bei denen Metastasen nicht vollständig resektabel erscheinen. Als prognostisch günstig gilt eine Anzahl ≤ 3 Metastasen und ein Metastasendurchmesser ≤ 3 cm [49].
Argon Plasma Coagulation (APC)	Bei der Argon-Plasma-Koagulation erfolgt eine thermische Verödung von Geweben oder Gefäßen durch kontaktfreie Überleitung hochfrequenter Energie durch ionisiertes Argon [50].

	<p>Durch die geringe Eindringtiefe ist sie besonders für eine oberflächliche Behandlung geeignet. Mit der APC werden Blutungen effizient gestillt, wie sie beispielsweise bei Operationen auftreten oder durch Gefäßläsionen hervorgerufen werden [50]. Die APC ermöglicht des Weiteren die minimalinvasive Behandlung von Tumoren und Metastasen, indem diese geschrumpft und ausgetrocknet, bei hoher Leistung sogar verkohlt oder verdampft, werden [50].</p>
Gastro-intestinale Endoskopie	<p>Jeder Patient mit der Erstdiagnose einer Leberzirrhose erhält initial eine Endoskopie zum Varizenscreening. Folgeuntersuchungen werden von der relevanten Leitlinie im Abstand von 1 – 2 Jahren empfohlen [51].</p> <p>Initial haben 40 % der Betroffenen bereits Varizen. Die 1-Jahres-Inzidenz nach einer unauffälligen Erstuntersuchung liegt bei 5 – 10 % [51]. Aufgrund ihres erheblichen Blutungsrisikos sollen Varizen therapiert werden, wobei eine Eradikationstherapie in Abhängigkeit vom gewählten Verfahren bis zu 10 Sitzungen, d. h. 10 einzelne Endoskopien im Abstand von 2 – 4 Wochen erfordert.</p> <p>Auch die endoskopische Varizentherapie (z. B. Ligatur oder Sklerosierung) ist mit einem hohen Blutungsrisiko verbunden [51].</p>
Leberbiopsie	<p>Als Referenzmethode zur Evaluation des Schadens der Leber dient die Leberbiopsie zur Sicherung der Diagnose, sowie zur Beurteilung der Schwere und des Krankheitsverlaufs [52, 53]. Sie erfolgt entweder perkutan unter sonographischer Kontrolle, laparoskopisch oder transjugulär [53]. Das transjuguläre Verfahren wird für Patienten mit Thrombozytopenien oder sonstigen Gerinnungsstörungen empfohlen [53].</p> <p>Die Europäische Arbeitsgemeinschaft zum Studium der Leber (European Association for the Study of the Liver, EASL) weist ausdrücklich auf die Invasivität der Leberbiopsie und ihre gravierenden Komplikationen hin [53, 54]. Zu letzteren gehören Blutungen und Pneumothorax [53].</p>
TIPS	<p>Der TIPS ist eine Verbindung zwischen dem prä- und posthepatischen Gefäßsystem, d. h. ein Shunt zur Drucksenkung in der Pfortader. Er wird zur Therapie des Aszites oder einer Varizenblutung eingesetzt, falls die Standardtherapie versagt [55].</p> <p>Zu seinen Komplikationen zählen intraabdominelle Blutungen, postinterventionelle Sepsis und Fistelbildungen in den Gallengängen oder Leberarterien [55].</p>
Transplantation der Leber	<p>Die Lebertransplantation ist die Ultima Ratio zur Behandlung der Leberzirrhose, eines hepatozellulären Karzinoms oder eines akuten Funktionsverlusts der Leber [56]. Im Jahr 2018 wurden in Deutschland insgesamt 872 Lebertransplantationen durchgeführt [57]. Dabei handelt es sich technisch um einen maximalinvasiven Eingriff, der 4 – 8 Stunden dauert und mit einem erheblichen Blutungsrisiko einhergeht.</p>

	Zur Vorbereitung der Transplantation sind neben der obligaten Gastroskopie häufig auch eine Zahnsanierung, endoskopisch-retrograde Cholangiopankreatikografie, Koloskopie und Herzkatheteruntersuchung erforderlich.
Zahnextraktion	Nach einer Lebertransplantation würde von einem oralen Fokus, d. h. einer potenziellen oder vorhandenen Infektion, aufgrund der notwendigen Immunsuppression eine besondere Gefahr für den gesamte Organismus des Patienten ausgehen [58]. Aus diesem Grund ist vor jeder Transplantation eine zahnärztliche bzw. oralchirurgische Kontrolle notwendig. Aufgrund des bereits reduzierten Allgemeinzustands der Patienten mündet diese häufig in einer Zahnextraktion.

Therapie

Zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen, war nur Thrombozytenkonzentrat zugelassen. Thrombozytenkonzentrate können sowohl prophylaktisch, d. h. unmittelbar vor der invasiven Prozedur zur Vermeidung von Blutungen, als auch therapeutisch im Fall einer Blutung eingesetzt werden. Aufgrund ihrer unmittelbaren Wirksamkeit und nur kurzfristigen Wirkdauer wird Thrombozytenkonzentrat prophylaktisch in einem engen zeitlichen Zusammenhang mit der geplanten invasiven Prozedur transfundiert. Die Einschränkungen, die mit der Anwendung von Thrombozytenkonzentrat einhergehen, werden ausführlich in Abschnitt 3.2.2 beschrieben. Seit 2019 ist zusätzlich Doptelet[®] mit dem Wirkstoff Avatrombopag in der vorliegenden Indikation zugelassen. Avatrombopag ist ein Thrombopoetin-Rezeptoragonist, der 10 bis 13 Tage vor dem geplanten Eingriff über 5 Tage hinweg einmal täglich eingenommen werden soll, d. h. der Eingriff kann laut Fachinformation nur in dem Zeitfenster von 5 bis 8 Tagen nach der letzten Dosis durchgeführt werden. Die Dosierung von 2 oder 3 Tabletten erfolgt abhängig von dem Thrombozyten-Ausgangswert. Die Einnahme soll zusammen mit einer Mahlzeit sowie täglich zur selben Uhrzeit erfolgen [59].

Mit Lusutrombopag gibt es nun eine weitere wirksame und gut verträgliche prophylaktische Therapie zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Dabei haben die frühzeitige Anwendung über 7 Tage vor der invasiven Prozedur und die etwa 4 Wochen anhaltende Wirkdauer mehrere relevante Vorteile [60]:

- Ein Großteil der mit Lusutrombopag behandelten Patienten erreicht die für Eingriffe notwendige Thrombozytenzahl von mehr als 50.000/ μ l.
- Der Therapieerfolg von Lusutrombopag kann präoperativ kontrolliert werden.

- Der kontrollierte Thrombozytenanstieg unter Lusutrombopag erlaubt mit einem Behandlungszyklus weitere oder nötig gewordene invasive Eingriffe bei einer adäquaten Thrombozytenzahl.
- Thrombozytentransfusionen und die damit einhergehenden Risiken transfusionsbedingte Nebenwirkungen und Schäden können vermieden werden.

Zusammenfassung

Chronische Lebererkrankungen haben zahlreiche Ursachen, aber in Form der Leberzirrhose ein gemeinsames Endstadium. Die Thrombozytopenie ist zwar der häufigste hämatologische Befund, in ihrer schweren Ausprägung (bezogen auf die Gesamtpopulation aller Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung) jedoch selten. Ihre Prävalenz nimmt mit dem Progress der chronischen Lebererkrankung zu und liegt bei Patienten mit einer Leberzirrhose bei 1,0 – 10,7 % [37-41].

Die schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) stellt nach der CTCAE ein unerwünschtes Ereignis Grad 3 oder 4 dar. Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie sind besonders von Blutungsereignissen bedroht, da sie nur eine rebalancierte Hämostase aufweisen und sich sehr häufig invasiven Prozeduren unterziehen müssen [31].

Thrombozytenkonzentrate können sowohl prophylaktisch, d. h. unmittelbar vor der invasiven Prozedur zur Vermeidung von Blutungen, als auch therapeutisch im Fall einer Blutung eingesetzt werden. Allerdings bestehen Unsicherheiten hinsichtlich der Dosierung, Effektivität, Wirkdauer und Verträglichkeit, welche ausführlich Abschnitt 3.2.2 thematisiert werden.

Lusutrombopag ist eine wirksame und gut verträgliche Therapie zur prophylaktischen Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Der Therapieerfolg von Lusutrombopag kann präoperativ kontrolliert werden und auch weitere invasive Prozeduren können während dieses Zeitraums bei einer adäquaten Thrombozytenzahl durchgeführt werden. Mit der Gabe von Lusutrombopag können Thrombozytentransfusionen, deren Risiken und in der Folge auch transfusionsbedingte Nebenwirkungen vermieden werden.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei im Überblick, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Lusutrombopag ist zugelassen zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Diese Patienten haben einen besonders hohen therapeutischen Bedarf an einer wirksamen und sicheren prophylaktischen Therapie vor einem invasiven Eingriff, da sie ein hohes individuelles Blutungsrisiko aufweisen, im Falle einer Blutung besonders gefährdet sind und sich sehr häufig invasiven Prozeduren unterziehen müssen.

Bisherige Therapieoption

Die Thrombozytentransfusion war die einzige in den Leitlinien empfohlene Therapieoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Dabei werden Thrombozyten von einem oder mehreren Spendern aufbereitet und dem Betroffenen intravenös verabreicht. Da funktionsfähige Thrombozyten unmittelbar wirksam sind, erfolgt die Gabe erst kurz vor der invasiven Prozedur oder erst im Akutfall, falls eine Blutung auftritt.

Aus physiologischer Sicht erscheint es zweckmäßig einen Thrombozytenmangel durch die Gabe von Thrombozytenkonzentraten zu behandeln. Besonders bei der Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) bei erwachsenen Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung bestehen jedoch erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich ihrer Dosierung, Effektivität, Wirkdauer und Verträglichkeit. Dies wird im Folgenden näher erläutert.

Unsicherheiten bei der Dosierung

Laut Fachinformation und Bundesärztekammer erfolgt die Gabe von Thrombozytenkonzentrat bedarfsorientiert mit einer minimalen Dosierung an Thrombozytenkonzentrat [43, 44]. Durch die geforderte kritische Indikationsstellung [44] und engmaschige Kontrolle der Thrombozytenzahl sind unnötige Transfusionen unbedingt zu vermeiden.

In der klinischen Praxis ist die Einschätzung des Bedarfs zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung erschwert. Zum einen schwankt der Gehalt an funktionsfähigen Thrombozyten pro Konzentrat laut Bundesärztekammer zwischen 200.000 und $400.000/\mu\text{l}$ [44]. Zum anderen ist das Ansprechen der Patienten aufgrund ihres erhöhten Verbrauchs und der Sequestration von Thrombozyten in der Milz nicht vorhersagbar. Ein wesentlicher Teil der Patienten (bis zu 40 %) ist sogar therapierefraktär [28]. Das heißt, dass diese Patienten auch bei wiederholten Transfusionen frischer Thrombozytenkonzentrate keinen Anstieg der Thrombozytenzahl erreichen [44]. Aufgrund des Mangels an einer geeigneten Therapieoption empfiehlt die Leitlinie für transfusionsrefraktäre Patienten die Transfusion von zusätzlichen Thrombozytenkonzentrat.

Unabhängig von der Frage, ob sich durch die Transfusion von Thrombozytenkonzentrat eine geeignete Thrombozytenzahl erreichen lässt, geben Giannini et al. zu Bedenken, dass die Menge an Flüssigkeit, die notwendig wäre, um einen adäquaten Thrombozytenanstieg zu bewirken, bereits zu einer Dekompensation des Patienten führen könnte [61]. Sie erklären dies pathophysiologisch mit einem Anstieg des portalen Drucks in Folge der Volumenbelastung.

Unsicherheiten bei Wirkdauer und therapeutischen Nutzen

Wird durch die Transfusion einer ausreichenden Anzahl an Thrombozytenkonzentraten und unter engmaschiger Kontrolle ein geeigneter Anstieg der Thrombozytenzahl erreicht, stellt sich die Frage nach der Anzahl der tatsächlich transfundierten und noch funktionsfähigen Thrombozyten sowie deren Wirkdauer und der patienten-individuellen Effektivität.

Die normale Lebensdauer zirkulierender Thrombozyten beträgt 9 – 10 Tage. Bei einer Spende gelangen Thrombozyten jeden Alters in das Thrombozytenkonzentrat, und mit dessen Lagerung, bis zu 4 Tage bei $+22 \pm 2$ °C, ist ihre Lebensdauer und Funktionsfähigkeit von Anfang an heterogen und nimmt bis zum Zeitpunkt der Transfusion weiter ab [62]. Zudem birgt die Lagerung bei Raumtemperatur weitere Risiken, so ist die Wahrscheinlichkeit einer bakteriellen Kontamination deutlich höher als bei anderen gekühlten Blutpräparaten. Die Thrombozyten müssen zudem unter permanenter Agitation gelagert werden.

Da Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet einen erhöhten Verbrauch und eine erhöhte Sequestration von Thrombozyten aufweisen, ist die tatsächliche Wirkdauer ungewiss. Daten belegen, dass insbesondere für Patienten, die aufgrund ihrer chronischen Lebererkrankung bereits unter einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) leiden, ein Nachweis von funktionstüchtigen Thrombozyten, im Vergleich zu gesunden Patienten, nicht mit einem klaren und verlässlichen Zeitraum assoziiert werden kann [44].

Probleme bei der Verträglichkeit

Bei Anwendung von Thrombozytenkonzentrat können laut Fachinformation und Bundesärztekammer akute Nebenwirkungen auftreten. Diese reichen von leichten Hautreaktionen oder Fieber bis zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Transfusionsreaktionen [43, 63, 64]. Das Paul-Ehrlich-Institut (PEI) beschreibt, dass im Jahr 2019 die höchste Rate an schwerwiegenden unerwünschten Transfusionsreaktionen (SAR) für Thrombozytenkonzentrate gemeldet wurden [63]. Die nach § 63i Abs. 7 AMG gemeldeten Transfusionsreaktionen sind wie folgt definiert: *„eine unbeabsichtigte Reaktion, einschließlich einer übertragbaren Krankheit, beim Spender oder Empfänger im Zusammenhang mit der Gewinnung von Gewebe oder Blut oder der Übertragung von Gewebe- oder Blutzubereitungen, die tödlich oder lebensbedrohend verläuft, eine Behinderung oder einen Fähigkeitsverlust zur Folge hat oder einen Krankenhausaufenthalt erforderlich macht oder verlängert oder zu einer Erkrankung führt oder diese verlängert“* [65]. An dieser Stelle ist zu betonen, dass schwerwiegende unerwünschte Reaktionen nicht nur bei dem Empfänger der Thrombozytenkonzentrate, sondern auch bei dem Spender auftreten können.

Eine Auflistung potentieller Transfusionsreaktionen ist in Tabelle 3-7 dargestellt. Die im Jahr 2019 aufgetretenen Transfusionsreaktionen inkl. Meldehäufigkeit sind Tabelle 3-8 aufgeführt.

Tabelle 3-7: Schwerwiegende und lebensbedrohliche Transfusionsreaktionen [43]

Der aktuelle Hämovigilanz-Bericht des PEI mit Daten aus dem Jahr 2019 bestätigt die beschriebenen akuten Nebenwirkungen der Thrombozytentransfusion [63].

Tabelle 3-8: Bestätigte Meldungen von schwerwiegenden Reaktionen nach §63i AMG (2019) [63]

Art der Transfusionsreaktion	Bestätigte Fälle	Rate bestätigter Fälle pro 10 ⁶ Einheiten
Akute (allergische) Transfusionsreaktion (ATR I/II und III/IV)	66	89,15
Febrile nicht hämolytische Transfusionsreaktion (FNHTR)	23	47,68
Transfusionsbedingte virale Infektion (TBVI)	5	10,37
Transfusionsbedingte Dyspnoe (TAD)	3	6,22
Transfusionsbedingte bakterielle Infektion (TBBI)	3	6,22
Transfusionsassoziierte akute Lungeninsuffizienz (TRALI)	2	4,15
Transfusionsassoziierte Volumenüberladung (TACO)	2	4,15

Zusammenfassung

Obwohl die Thrombozytentransfusion aus physiologischer Perspektive zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) zweckmäßig erscheint, gibt es erhebliche Unsicherheiten hinsichtlich ihrer Dosierung, Effektivität und Wirkdauer. Zudem gibt es deutliche Risiken und Verträglichkeitsprobleme. Jede Gabe eines Thrombo-

zytenkonzentrats ist selbst ein invasiver Eingriff und eine Transplantation des flüssigen Gewebes Blut. Jede dieser Transplantationen hat sowohl kurzfristige als auch langfristige Nebenwirkungen, die zum Teil lebensbedrohlich sind oder, bezogen auf die langfristigen Nebenwirkungen, derzeit erst untersucht werden [42, 66-68]. Des Weiteren ist man auf die Spendebereitschaft der Bevölkerung angewiesen, die zu Krisenzeiten stark schwankt. Insbesondere die Corona-Pandemie hat zu einem verschärften Mangel an Blutkonserven geführt.

Lusutrombopag

Mit Lusutrombopag gibt es nun eine wirksame und gut verträgliche prophylaktische Therapie zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen.

Lusutrombopag wird mit einer Dosierung von 3 mg einmal täglich oral über 7 Tage und unabhängig von Mahlzeiten eingenommen [1]. Im Gegensatz zum Thrombozytenkonzentrat ist die Anwendung von Lusutrombopag kein invasiver Eingriff.

Die Behandlung mit Lusutrombopag erfolgt vor der geplanten invasiven Prozedur über insgesamt 7 Tage. Ein initialer Anstieg der Thrombozytenzahl zeigt sich nach 5 – 6 Tagen, das Maximum der absoluten Thrombozytenanzahl ist nach 12 – 14 Tagen erreicht und nach etwa 28 Tagen kehrt die Thrombozytenzahl zum Ausgangswert zurück [69]. Dies bietet folgende Vorteile:

- Lusutrombopag erhöht die endogene Thrombozytenproduktion
- Der Therapieerfolg kann präoperativ kontrolliert werden.
- Auch weitere invasive Prozeduren können bei einer adäquaten Thrombozytenzahl durchgeführt werden.
- Thrombozytentransfusionen und damit auch das Risiko für transfusionsbedingte Nebenwirkungen können vermieden werden.

Insgesamt deckt Lusutrombopag den therapeutischen Bedarf, da es wirksam und gut verträglich die Thrombozytenzahl erhöht und somit die Durchführung invasiver Prozeduren bei einer adäquaten Thrombozytenzahl ermöglicht. Da durch die Anwendung von Lusutrombopag der Bedarf an Thrombozytenkonzentraten vermieden werden kann, werden auch transfusionsbedingte Nebenwirkungen, die zum Teil schwerwiegend sind oder zum Tode führen können, vermieden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fach- und Gebrauchsinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in

anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Zielpopulation von Lusutrombopag umfasst erwachsene Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl), die an einer chronischen Lebererkrankung leiden und sich einer geplanten Operation unterziehen [1]. Da sowohl für die Anzahl der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung als auch für den Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) in dieser Population keine validen Daten für den deutschen Versorgungskontext verfügbar sind, ist ein alternativer Ansatz erforderlich. Die Verwendung der Anzahl der Patienten mit einer Leberzirrhose ist dafür zweckmäßig, da Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung typischerweise im Stadium der Leberzirrhose an einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) leiden und geeignete epidemiologische Daten für die Anzahl der Patienten mit einer Leberzirrhose verfügbar sind.

In diesem Abschnitt werden die verfügbaren epidemiologischen Daten zur Leberzirrhose beschrieben. Die Herleitung der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4 auf Basis der Anzahl der Patienten mit einer Leberzirrhose.

Epidemiologie der Leberzirrhose

Die Abschätzung der Prävalenz der Leberzirrhose erfolgt für das vorliegende Dossier anhand der Daten, die vom Bundesamt für Soziale Sicherung (BSA) für den morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (Morbi-RSA) ausgewertet werden.

Beim Morbi-RSA handelt es sich im eigentlichen Sinne um ein Instrument zum bedarfsgerechten Finanzausgleich zwischen den gesetzlichen Krankenkassen, mit dem Ziel, dass eine Konzentration „*kranker, insbesondere chronisch kranker Versicherter bei einer bestimmten Krankenkasse*“ nicht zu einem Wettbewerbsnachteil betroffener Krankenkassen führt [70]. Die Feststellung der Krankheitslast der einzelnen Patienten erfolgt hierbei unmittelbar anhand der von den Ärzten gestellten Diagnosen und der verordneten Arzneimittel und erfasst die Daten aller Patienten, die in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) versichert sind [70].

Zur Abschätzung der Prävalenz einer Erkrankung in Deutschland bietet der Morbi-RSA den entscheidenden Vorteil, dass es sich um eine Vollerhebung aller GKV-Patienten handelt. Dadurch sind die Ergebnisse entsprechender Auswertungen zwangsläufig repräsentativ für die GKV-Population. Zudem entfällt die bei anderen Quellen oft notwendige, annahmenbelastete Hochrechnung aus der zur Verfügung stehenden Stichprobengröße. Die Validität des Morbi-RSA zur Abschätzung der Zielpopulation ist im Rahmen der Nutzenbewertung allgemein anerkannt; des Weiteren bildet er eine wichtige und etablierte Datengrundlage für vergleichbare Fragestellungen in den Erstattungsbeitragsverhandlungen zwischen pharmazeutischen Unternehmen und GKV-Spitzenverband.

Zur Berechnung des Morbi-RSA werden zum jetzigen Zeitpunkt die Diagnosen von 80 chronischen, besonders ausgabenintensiven Erkrankungen zunächst in Diagnosegruppen (DxG) erfasst und anschließend zu hierarchisierten Morbiditätsgruppen (HMG) zusammengefasst. Seit 2010 ist die Leberzirrhose in der HMG 026 „Leberzirrhose“ abgebildet und enthält die in Tabelle 3-9 dargestellten Diagnosen. Der aktuelle Jahresausgleichsbescheid liegt derzeit für das Jahr 2019 vor.

Tabelle 3-9: ICD-Zuordnung zur HMG 026¹ „Leberzirrhose“ [71]

ICD 10	Diagnose
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
ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10	
1) Im Gegensatz zu den Jahren 2010 bis 2018 wurden ab dem Jahr 2019 weitere Diagnosen im HMG026 abgebildet. Es handelt sich dabei um akute virale Hepatiden, die über die ICD-10-Codes B16.1, B16.9, B17.0, B17.1, B17.2 und B17.8 definiert sind.	

Nach der Auswertung der Jahresausgleichsbescheide hatten im Jahr 2010 143.608 GKV-Versicherte eine Leberzirrhose. Ihre Anzahl stieg bis zum Jahr 2018 auf insgesamt 179.146 an. Im Gegensatz zu den Jahren 2010 bis 2018 werden ab dem Jahr 2019 weitere Diagnosen im HMG026 abgebildet. Es handelt sich dabei um akute virale Hepatiden, die über die ICD-10-Codes B16.1, B16.9, B17.0, B17.1, B17.2 und B17.8 definiert sind. Die Anzahl der GKV-Patienten im HMG026 werden für das Jahr 2019 dargestellt, in der Berechnung allerdings nicht weiter berücksichtigt.

Tabelle 3-10: Jahresprävalenz der Leberzirrhose für die Jahre 2010-2019

Jahr	Anzahl GKV-Patienten mit einer Leberzirrhose ¹ (ICD-10: K70.2-70.4, K71.7, K74.0-74.6)
2010	143.608
2011	149.817

Jahr	Anzahl GKV-Patienten mit einer Leberzirrhose¹ (ICD-10: K70.2-70.4, K71.7, K74.0-74.6)
2012	138.989
2013	133.274
2014	137.575
2015	143.546
2016	149.193
2017	174.411
2018	179.146
2019 ²	257.597

1) Quelle: Morbi-RSA, Jahresausgleichsbescheide von 2010 bis 2019 [72] (Patientenzahl = $\frac{\text{Anzahl VT in HMG}}{365 \text{ Tage}}$)

2) Im Gegensatz zu den Jahren 2010 bis 2018 werden ab dem Jahr 2019 weitere Diagnosen im HMG026 abgebildet. Es handelt sich dabei um akute virale Hepatiden, die über die ICD-10-Codes B16.1, B16.9, B17.0, B17.1, B17.2 und B17.8 definiert sind.

ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10; HMG: Hierarchisierte Morbiditätsgruppe; VT: Versichertentage

In Anbetracht der Situation, dass für den Zeitraum nach 2018 keine verwertbaren Daten des BSA vorliegen, wird die Prävalenz für die Jahre 2019 bis 2025 anhand eines linearen Regressionsmodells geschätzt. Die Methodik ist im folgenden Abschnitt zu den wesentlichen Änderungen der Patientenzahlen in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre dargestellt.

Nach dieser Schätzung leiden im Jahr 2021 **178.723 GKV-Versicherte** an einer Leberzirrhose.

Die Anzahl der Patienten mit einer Leberzirrhose wird durch das beschriebene Vorgehen etwas überschätzt, da in der HMG 26 „Leberzirrhose“ auch Patienten mit einer Leberfibrose, dem Vorstadium der Leberzirrhose, enthalten sind. Die Relevanz dieser Erweiterung wird in Abschnitt 3.2.4 ausführlich diskutiert.

Leider lassen sich in Anbetracht des Mangels an validierten Daten zur Inzidenz und Mortalität, sowie der Heterogenität der Gruppe der Patienten mit einer Leberzirrhose keine Angaben zur Inzidenz machen bzw. aus der Prävalenz ableiten. Um den Anforderungen des G-BA dennoch gerecht zu werden, fasst Tabelle 3-11 die Angaben zur Prävalenz und Inzidenz der häufigsten chronischen Lebererkrankungen zusammen.

Tabelle 3-11: Prävalenz und Inzidenz der häufigsten chronischen Lebererkrankungen

Nichtalkoholische Steatohepatitis (NASH)	Die NAFL ist mit einer Prävalenzrate von circa 30 % die häufigste Lebererkrankung in den Industrienationen [73]. 25 % der Betroffenen entwickeln eine NASH [73].
---	--

Alkoholische Steatohepatitis (ASH)	Die Prävalenz von AFL wird in Westeuropa auf 5 bis 10 % geschätzt. Dabei ist der Anteil der Patienten, die eine ASH entwickeln, laut der EASL nicht genau bekannt [53]. Nach einer retrospektiven dänischen Studie lag die Inzidenz für eine ASH bei 46 Männern und 34 Frauen pro Mio. dänischen Einwohnern [53].
Hepatitis C	4.798 Neuinfektionen mit Hepatitis C wurden dem Robert Koch-Institut (RKI) für das Jahr 2017 gemeldet [74]. Dabei sind deutlich mehr Männer als Frauen betroffen. Laut G-BA leiden 104.600 erwachsene GKV-Versicherte und 5.300 jugendliche GKV-Versicherte an einer Hepatitis C [75, 76].
Hepatitis B	Im Jahr 2017 verzeichnete das Robert Koch-Institut (RKI) 3.582 Hepatitis-B-Neuinfektionen [74]. Männern waren häufiger betroffen als Frauen. Der G-BA stellte eine Prävalenz von 12.400 bis 38.100 GKV-Versicherten fest [77].
Autoimmunhepatitis (AIH)	Die AIH tritt zumeist in der 3. oder 5. Lebensdekade auf. In 80 % der Fälle sind Frauen betroffen [54]. In Europa betragen Inzidenz und Prävalenz 1 – 2/100.000 bzw. 10 – 30/100.000 Personen [78]. Für Deutschland bedeutet dies, dass 829 – 1.658 Einwohner jedes Jahr neu erkranken und es insgesamt 8.290 – 24.870 Patienten gibt [79].
Primär biliäre Cholangitis (PBC)	90 % der PBC-Patienten sind Frauen. Sie erkranken typischerweise in ihrer 5. Lebensdekade [78]. Inzidenz und Prävalenz liegen bei 0,3 – 5,8 bzw. 1,9 – 40,2 pro 100.000 Personen [78, 80]. Demnach erkranken in Deutschland 249 – 4.808 Einwohner jedes Jahr neu und insgesamt gibt es 1.492 – 33.325 Patienten [79].
Primär sklerosierende Cholangitis (PSC)	Die PSC manifestiert sich typischerweise zwischen dem 30. und dem 40. Lebensjahr und mehr als 60 % der Patienten sind männlich [78]. Laut der relevanten Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) beträgt die Inzidenz ca. 10 pro 100.000 Personen [78]. Epidemiologische Daten für Deutschland liegen jedoch nicht vor [78].
Hepatozelluläres Karzinom (HCC)	Mit dem Progress einer chronischen Lebererkrankung erhöht sich das Risiko für das Auftreten des primären hepatozellulären Karzinoms. In Deutschland ist das primäre hepatozelluläre Karzinom zwar relativ selten, gehört jedoch zu den häufigsten Krebstodesursachen [5]. Nach den aktuellsten Daten des RKI erkranken derzeit 9.100 Einwohner pro Jahr neu an dieser Erkrankung und fast 8.000 Patienten sterben innerhalb eines Jahres [5]. Im Jahr 2014 lag die 5-Jahres-Prävalenz bei 8.300 Männern und 3.200 Frauen [5].

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die Änderung der Prävalenz der Leberzirrhose in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre kann mit Hilfe eines linearen Regressionsmodells geschätzt werden. Abbildung 3-1 fasst dazu alle verfügbaren Daten aus den Jahren 2010 bis 2018 zusammen und zeigt das Ergebnis der Modellierung. Die geschätzte Prävalenz der GKV-Versicherten mit einer Leberzirrhose in den Jahren 2019 bis 2026 zeigt Tabelle 3-12.

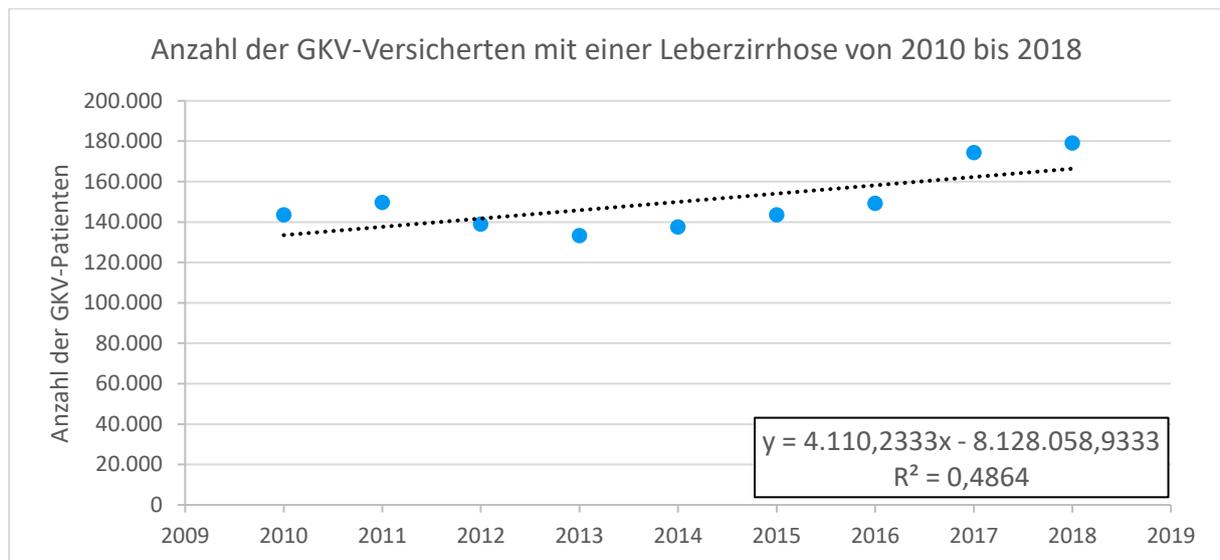


Abbildung 3-1: Anzahl der GKV-Versicherten mit einer Leberzirrhose von 2010 – 2018 und Ergebnis der linearen Regression [81]

Tabelle 3-12: Geschätzte Jahresprävalenz der Leberzirrhose für die Jahre 2019-2026 [81]

Jahr	Anzahl GKV-Patienten mit einer Leberzirrhose (ICD-10: K70.2-70.4, K71.7, K74.0-74.6)
2019	170.502
2020	174.612
2021	178.723
2022	182.833
2023	186.943
2024	191.053
2025	195.164
2026	199.274

ICD-10: International Classification of Disease and Related Health Problems, Version 10

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell soll für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV folgende Quelle verwendet werden: Gesetzliche Krankenversicherung – Kennzahlen und Faustformeln – (http://www.bmg.bund.de/fileadmin/dateien/Downloads/Statistiken/GKV/Kennzahlen_Daten/Kennzahlen_und_Faustformeln_GKV_2001-2012_120903.pdf). Gibt es Hinweise, dass sich dies in einem Krankheitsbild anders verhält, kann unter Angabe der Gründe und entsprechender Nachweise davon abgewichen werden.

Tabelle 3-13: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ¹	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit) ²
Lusutrombopag	2.026 – 21.684	1.787 – 19.123

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-13 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

¹ Die Berechnung der Anzahl der Patienten erfolgte auf Basis der ermittelten Anzahl der GKV-Patienten und des Anteils der GKV-Patienten an der Gesamtbevölkerung. Bei circa 73,301 Mio. GKV-Versicherten und 83,121 Mio. Einwohnern in Deutschland, beträgt der Anteil der GKV-Patienten etwa 88,19 % [79, 82].

² Die angegebene Anzahl der GKV-Patienten beschreibt die Anzahl der Patienten, die für eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag in Frage kommen, d. h. unter der Annahme einer invasiven Prozedur pro Jahr.

Die Zielpopulation von Lusutrombopag umfasst Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl), die an einer chronischen Lebererkrankung leiden und sich einem planbaren invasiven Eingriff unterziehen [1]. Da, wie bereits im vorherigen Abschnitt 3.2.3 beschrieben, keine validen Daten für die Anzahl der Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und die Anzahl der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) in dieser Population verfügbar sind, erfolgt die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation auf Basis der Patienten mit einer Leberzirrhose. Dies ist zweckmäßig, da die schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung typischerweise erst im Stadium der Leberzirrhose auftritt.

Bestimmung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Auf Basis der in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Anzahl von **178.723 GKV-Versicherten** mit einer Leberzirrhose für das Jahr 2021, lässt sich über den Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) in einem Schritt die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bestimmen. Dabei wird davon ausgegangen, dass sich jeder Patient jährlich mindestens einer invasiven Prozedur unterzieht. Der Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) in der Gesamtpopulation der Patienten mit einer Leberzirrhose wurde im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche bestimmt und beträgt **1,0 und 10,7 %** [33, 37-41].

Eine Einschränkung auf geplante invasive Prozeduren ist notwendig, da Lusutrombopag vor der geplanten invasiven Prozedur und über insgesamt 7 Tage angewendet wird [1]. Eine Anwendung im Falle von dringlichen oder auch Notoperationen ist daher nicht möglich. Bei der Berechnung wird vereinfachend davon ausgegangen, dass jede invasive Prozedur eine Behandlung mit Lusutrombopag erfordert. Aufgrund des langen Krankheitsverlaufs sind neben den krankheitsspezifischen Prozeduren, wie Aszitespunktion, Endoskopie, Leberbiopsie, TIPS oder Transplantation auch sonstige Prozeduren relevant.

Das zuvor erläuterte Vorgehen zur Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lusutrombopag für das Jahr 2021 ist in Tabelle 3-14 dargestellt.

Tabelle 3-14: Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation für das Jahr 2021

Anzahl der GKV-Versicherten mit einer Leberzirrhose		178.723
<i>Schritt 1: Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie</i>	<i>1,0 – 10,7 %</i>	↓
Anzahl der GKV-Versicherten mit einer schweren Thrombozytopenie und einer Leberzirrhose		1.787 – 19.123

Gemäß der Herleitung der Zielpopulation kommen zwischen **1.787 – 19.123 GKV-Versicherte** für eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag im Jahr 2021 in Frage.

Die Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation von Lusutrombopag unterliegt gewissen Unsicherheiten, die nachfolgend zusammengefasst werden.

Zunächst könnte die Einschränkung der Ausgangspopulation auf Patienten mit einer Leberzirrhose eine Unterschätzung darstellen, da diese zwar typischerweise, jedoch nicht ausschließlich, erst bei Patienten im Stadium der Leberzirrhose auftritt. Dieser Einwand ist in der vorliegenden Argumentation nicht bedeutsam, da unter der HMG 026 „Leberzirrhose“ auch Patienten mit der ICD-10 K74.0 Leberfibrose erfasst werden. Die Leberfibrose ist ein Vorstadium der Leberzirrhose, so dass einer relevanten Unterschätzung vorgebeugt wird.

Darüber hinaus ist die Modellierung der Patientenzahl mittels einer linearen Regression mit Unsicherheiten verbunden. Als Folge des vom G-BA geförderten Leber-Vorsorgeprogramms zur strukturierten Früh-Erkennung einer asymptomatischen Lebererkrankung (SEAL) [83] ist anzunehmen, dass Lebererkrankungen zukünftig häufiger diagnostiziert werden und ihre Prävalenz damit steigt. Allerdings könnte die Prävalenz der chronischen Lebererkrankungen oder der Leberzirrhose auch sinken, da gerade durch die frühere Diagnose chronische Verläufe vermieden werden können. Letzteres Argument stützen auch die derzeitigen therapeutischen Fortschritte im Anwendungsgebiet der Hepatitiden, wo bisher chronische Lebererkrankungen sogar geheilt werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Heilung die Eradikation des Virus beschreibt, wobei eine vollständige Abheilung und Regeneration der Leber oftmals nicht möglich ist. Insgesamt liefern die Ergebnisse der Modellierung eine gute Schätzung für das Jahr 2021 und die kommenden fünf Jahre.

Die herangezogene Spanne von 1,0 – 10,7 % für den Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl) ist aus vier Untersuchungen abgeleitet worden [33, 37-41]. Während die obere Spanne durch zwei Untersuchungen gestützt wird, in der nur Patienten mit einer Leberzirrhose untersucht wurden [39-41], beruht die untere Spanne auf zwei Untersuchungen in einer Mischpopulation [37, 38]. Die verwendete Spanne bildet die bestehende Unsicherheit angemessen ab. Das Vorgehen bei der orientierenden Recherche wird im Abschnitt 3.2.6 beschrieben.

Die vereinfachende Annahme, dass jeder Patient pro Jahr ein Eingriff benötigt und dass jede dieser invasiven Prozeduren eine Behandlung mit Lusutrombopag erfordert, führt am ehesten zu einer Überschätzung der Anzahl der Behandlungen, da einerseits nicht jede invasive Prozedur aus Sicht des Arztes eine prophylaktische Behandlung erfordern muss und andererseits auch für mehrere invasive Prozeduren eine prophylaktische Behandlung mit Lusutrombopag genügen kann. Die dargestellte Spanne bildet die bestehende Unsicherheit angemessen ab.

Anteil der GKV-Patienten

Laut publizierten Angaben des Bundesministeriums für Gesundheit sind im März 2021 73.301.763 Personen in Deutschland in der GKV versichert [82]. Das statistische Bundesamt gibt basierend auf dem Zensus 2011 (Stand: 31.03.2021) für den gleichen Zeitraum eine Einwohnerzahl in Deutschland von 83.121.363 Personen an [79]. Daraus ergibt sich ein Anteil von 88,19 % GKV-Versicherten an der Gesamtbevölkerung.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-15 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-15: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Lusutrombopag	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	beträchtlich	1.787 – 19.123

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Anhand der Daten des Morbi-RSA und weiterer relevanter Informationen (Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4) wurde die Anzahl der Patienten in der GKV ermittelt, die für eine Therapie in Frage kommen. Wie in Modul 4 Abschnitt 4.4.3 demonstriert, ist das Ausmaß des Zusatznutzens für alle Patienten in der Zielpopulation von Lusutrombopag beträchtlich.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2

Als Quelle für die Beschreibung der Erkrankung wurden Angaben aus Fachbüchern, nationalen und internationalen Fachartikeln entnommen. Zur Beschreibung der Therapie der Thrombozytopenie wurden zum einen die relevanten Leitlinien der Bundesärztekammer [44] und des National Institute for Health and Care Excellence [84] und zum zweiten die aktuellen Fachinformationen von Lusutrombopag [1] und Thrombozytenkonzentraten [43] herangezogen. Zur Beschreibung des therapeutischen Bedarfs wurde darüber hinaus der Hämovigilanz-Report des PEI verwendet [63].

Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.3, 3.2.4 und 3.2.5

Zur Ermittlung der Prävalenz der Leberzirrhose wurden die Jahresausgleichsbescheide des Bundesversicherungsamtes herangezogen [72].

Zur Beschreibung der Prävalenz und Inzidenz zu chronischen Lebererkrankungen wurden Angaben aus den relevanten Leitlinien der AWMF [73, 78] und der EASL [53, 54, 80] herangezogen. Diese wurden durch Daten des RKI [5, 74] und aus Fachartikeln ergänzt.

Die Angaben zum Anteil der Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) und der Anzahl der Behandlungen wurden anhand einer bibliographischen Literaturrecherche identifiziert [37-41]. Die Suche selbst erfolgte am 02.05.2019 in Medline. In einem ersten Schritt wurden anhand der Suchbegriffe „chronic liver disease“ und „thrombocytopenia“ Übersichtsartikel zur Thrombozytopenie bei chronischen Lebererkrankungen gefiltert [28, 33, 34, 36, 85]. Von diesen ausgehend konnten in einem zweiten Schritt weitere relevante Publikationen identifiziert werden. Die gefundenen Publikationen wurden durch bereits intern vorliegende Quellen ergänzt.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Trefts E, Gannon M, Wassermann DH (2017): The liver. *Current biology*; 27(21):R1147-R51.
3. Wiegand J, Berg T (2013): Ätiologie, Diagnose und Prävention einer Leberzirrhose. *Dtsch Arztebl International*; 110(6):85-91.
4. Newton JL, Jonas DEJ (2012): Managing systemic symptoms in chronic liver disease. *J Hepatol*; 56 Suppl 1:S46-55.
5. Robert Koch-Institut (RKI) (2017): Krebs in Deutschland für 2013/2014. [Zugriff: 16.10.2018]. URL: https://www.krebsdaten.de/Krebs/DE/Content/Publikationen/Krebs_in_Deutschland/krebs_in_deutschland_node.html.
6. Öffentliches Gesundheitsportal Österreichs (2016): Alkoholische Lebererkrankung. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: <https://www.gesundheit.gv.at/krankheiten/leber/alkoholische-lebererkrankung>.
7. Hoffman EP, BM, Giovanni MA., et al. (2015): Lysosomal Acid Lipase Deficiency. In: Adam MP, AH, Pagon RA, et al., editors.: *GeneReviews®*. GeneReviews® [Internet].
8. Friedman SL, Neuschwander-Tetri BA, Rinella M, Sanyal AJ (2018): Mechanisms of NAFLD development and therapeutic strategies. *Nat Med*; 24(7):908-22.
9. Ohashi K, Pimienta M, Seki E (2018): Alcoholic liver disease: A current molecular and clinical perspective. *Liver Res*; 2(4):161-72.
10. Freeman AJ, Dore GJ, Law MG, Thorpe M, Von Overbeck J, Lloyd AR, et al. (2001): Estimating progression to cirrhosis in chronic hepatitis C virus infection. *Hepatology*; 34(4 Pt 1):809-16.
11. Robert Koch-Institut (2016): RKI-Ratgeber "Hepatitis B und D". [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_HepatitisB.html.
12. Sucher E, Sucher R, Gradistanac T, Brandacher G, Schneeberger S, Berg T (2019): Autoimmune Hepatitis-Immunologically Triggered Liver Pathogenesis-Diagnostic and Therapeutic Strategies. *J Immunol Res*; 2019:9437043.

13. Shah RA, Kowdley KV (2019): Current and potential treatments for primary biliary cholangitis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*; 5(3):306-15.
14. Liwinski T, Schramm C (2018): [Primary sclerosing cholangitis : Current diagnostics and treatment]. (Primär sklerosierende Cholangitis : Aktuelle Diagnostik und Therapie.). *Internist (Berl)*; 59(6):551-9.
15. Schmidt HH-J (2003): Diagnostik und Therapie des Morbus Wilson. *Dtsch Arztebl International*; 100(4):192-7.
16. Biedermann A, Köhnlein T (2006): Alpha-1-Antitrypsin-Mangel – eine versteckte Ursache der COPD: Überblick über Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie. *Dtsch Arztebl International*; 103(26):1828-32.
17. Thadani H, Deacon A, Peters T (2000): Diagnosis and management of porphyria. *Bmj*; 320(7250):1647-51.
18. Hamilton; JPA (2019): Hereditäre Hämochromatose. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: <https://www.msdmanuals.com/de-de/profi/h%C3%A4matologie-und-onkologie/eisen%C3%BCberladung/heredit%C3%A4re-h%C3%A4mochromatose>.
19. Schreiner P (2016): [Newly diagnosed liver cirrhosis 1]. (CME: Neu diagnostizierte Leberzirrhose Teil 1.). *Praxis*; 105(8):429-34.
20. Schuppan D, Afdhal NH (2008): Liver cirrhosis. *Lancet*; 371(9615):838-51.
21. Groszmann RJ, Abraldes JG (2005): Portal hypertension: from bedside to bench. *J Clin Gastroenterol*; 39(4 Suppl 2):S125-30.
22. Zhan T, Stremmel W (2012): Diagnostik und Therapie der minimalen hepatischen Enzephalopathie. *Dtsch Arztebl International*; 109(10):180-7.
23. Weissenborn K (2019): Hepatic Encephalopathy: Definition, Clinical Grading and Diagnostic Principles. *Drugs*; 79(Suppl 1):5-9.
24. European Association for the Study of the Liver (2018): EASL Clinical Practice Guidelines: Management of hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; 69(1):182-236.
25. Leitlinienprogramm Onkologie (Deutsche Krebsgesellschaft DK, AWMF) (2013): Diagnostik und Therapie des hepatozellulären Karzinoms, Langversion 1.0, AWMF Registrierungsnummer: 032-053OL. [Zugriff: 23.09.2021]. URL: https://www.leitlinienprogramm-onkologie.de/fileadmin/user_upload/Downloads/Leitlinien/HCC/S3-HCC-OL-Langversion-V1.0.pdf.
26. Garcia-Tsao G (2016): The Child–Turcotte Classification: From Gestalt to Sophisticated Statistics and Back. *Digestive Diseases and Sciences*; 61(11):3102-4.
27. Zarychanski R, Houston DS (2017): Assessing thrombocytopenia in the intensive care unit: the past, present, and future. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program*; 2017(1):660-6.
28. Hayashi H, Beppu T, Shirabe K, Maehara Y, Baba H (2014): Management of thrombocytopenia due to liver cirrhosis: a review. *World journal of gastroenterology*; 20(10):2595-605.
29. Saab S (2019): Current Treatment of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 15(10):558-60.
30. Miller JB, Figueroa EJ, Haug RM, Shah NL (2019): Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease and the Role of Thrombopoietin Agonists. *Gastroenterol Hepatol (N Y)*; 15(6):326-32.
31. U.S. Department of Health and Human Services (2017): Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0. [Zugriff: 22.01.2019]. URL:

- https://ctep.cancer.gov/protocolDevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf#search=%22ctcae%22.
32. Giannini EG (2006): Review article: thrombocytopenia in chronic liver disease and pharmacologic treatment options. *Alimentary pharmacology & therapeutics*; 23(8):1055-65.
 33. Afdhal N, McHutchison J, Brown R, Jacobson I, Manns M, Poordad F, et al. (2008): Thrombocytopenia associated with chronic liver disease. *J Hepatol*; 48(6):1000-7.
 34. Gangireddy VGR, Kanneganti PC, Sridhar S, Talla S, Coleman T (2014): Management of thrombocytopenia in advanced liver disease. *Canadian Journal of Gastroenterology & Hepatology*; 28(10):558-64.
 35. Mitchell O, Feldman DM, Diakow M, Sigal SH (2016): The pathophysiology of thrombocytopenia in chronic liver disease. *Hepat Med*; 8:39-50.
 36. Peck-Radosavljevic M (2017): Thrombocytopenia in chronic liver disease. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*; 37(6):778-93.
 37. Hermos JA, Altincatal A, Weber HC, Grotzinger K, Smoot KJ, Cho K, et al. (2013): Thrombocytopenia and bleeding in veterans with non-hepatitis C-related chronic liver disease. *Digestive diseases and sciences*; 58(2):562-73.
 38. Marcellin P, Grotzinger K, Theodore D, Demuth D, Manns M, Banares Canizares R, et al. (2015): Severity of liver disease among chronic hepatitis C patients: an observational study of 4594 patients in five European countries. *Journal of gastroenterology and hepatology*; 30(2):364-71.
 39. Basili S, Raparelli V, Napoleone L, Talerico G, Corazza GR, Perticone F, et al. (2018): Platelet Count Does Not Predict Bleeding in Cirrhotic Patients: Results from the PRO-LIVER Study. *The American journal of gastroenterology*; 113(3):368-75.
 40. De Gottardi A, Thevenot T, Spahr L, Morard I, Bresson-Hadni S, Torres F, et al. (2009): Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 7(8):906-9.
 41. De Gottardi A (2009): Risk of complications after abdominal paracentesis in cirrhotic patients: a prospective study - Supplementary Table 1. *Clinical gastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association*; 7(8)
 42. Chin JL, Hisamuddin SH, O'Sullivan A, Chan G, McCormick PA (2016): Thrombocytopenia, Platelet Transfusion, and Outcome Following Liver Transplantation. *Clinical and applied thrombosis/hemostasis : official journal of the International Academy of Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis*; 22(4):351-60.
 43. Paul-Ehrlich-Institut (PEI) (2020): Thrombozytenkonzentrate. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.pei.de/DE/arzneimittel/blutprodukte/thrombozyten/thrombozyten-node.html;jsessionid=A604FF3A4CFC64805FB7007CFB1A7BCB.intranet241>.
 44. Bundesärztekammer (BÄK) (2020): Querschnitts-Leitlinien zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten - Gesamtnovelle 2020. [Zugriff: 21.08.2020]. URL: https://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/pdf-Ordner/MuE/Querschnitts-Leitlinien_BAEK_zur_Therapie_mit_Blutkomponenten_und_Plasmaderivaten-Gesamtnovelle_2020.pdf.

45. Hartmann M, Szalai C, Saner FH (2016): Hemostasis in liver transplantation: Pathophysiology, monitoring, and treatment. *World journal of gastroenterology*; 22(4):1541-50.
46. Wiest R, Schölmerich J (2008): Zertifizierte Fortbildung: Aktuelle Diagnostik und Therapie des Aszites. *Gastroenterologe*; (3):57-67.
47. Hung A, Garcia-Tsao G (2018): Acute kidney injury, but not sepsis, is associated with higher procedure-related bleeding in patients with decompensated cirrhosis. *Liver international : official journal of the International Association for the Study of the Liver*; 38(8):1437-41.
48. European Association of the Study of the Liver (EASL) (2010): EASL clinical practice guidelines on the management of ascites, spontaneous bacterial peritonitis, and hepatorenal syndrome in cirrhosis. [Zugriff: 17.01.2018]. URL: <https://easl.eu/wp-content/uploads/2018/10/Hepatorenal-Cirrhosis-English-report.pdf>.
49. McDermott S, Gervais DA (2013): Radiofrequency ablation of liver tumors. *Semin Intervent Radiol*; 30(1):49-55.
50. Zenker M (2008): Argon plasma coagulation. *GMS Krankenhhyg Interdiszip*; 3(1):Doc15.
51. Denzer U, Beilenhoff U, Eickhoff A, Faiss S, Hüttl P, In der Smitten S, et al. (2015): S2k-Leitlinie Qualitätsanforderungen in der gastrointestinalen Endoskopie, AWMF Register Nr. 021–022 Erstauflage 2015. [Zugriff: 17.01.2019]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0221_S2k_Qualitaetsanforderungen_gastrointestinale_Endoskopie_2015-07-abgelaufen.pdf.
52. Tannapfel A, Dienes H-P, Lohse AW (2012): Indikationen zur Leberbiopsie. *Dtsch Arztebl Int*; 109(27-28): 477-83.
53. European Association of the Study of the Liver (EASL) (2018): EASL Clinical Practice Guidelines: Management of alcohol-related liver disease. *Journal of hepatology*; 69(1):154-81.
54. European Association of the Study of the Liver (EASL) (2015): EASL Clinical Practice Guidelines: Autoimmune hepatitis. *Journal of Hepatology*; 63(4):971-1004.
55. Grandt D, Sauerbruch T, Fleig W, Rössle M (2004): Therapie der portalen Hypertension: Stellenwert des transjugulären intrahepatischen portosystemischen Shunts. *Dtsch Arztebl International*; 101(7):416-28.
56. European Association of the Study of the Liver (EASL) (2016): EASL Clinical Practice Guidelines: Liver transplantation. *Journal of hepatology*; 64(2):433-85.
57. Deutsche Stiftung Organtransplantation (DSO) (2019): Lebertransplantation. [Zugriff: 30.04.2019]. URL: www.dso.de.
58. Möhlhenrich CS, Hölzle F (2014): Management oraler Foki. [Zugriff: 14.05.2019]. URL: <https://www.zwp-online.info/fachgebiete/oralchirurgie/komplikationsmanagement/management-oraler-foki>.
59. Swedish Orphan Biovitrum AB (2019): Doptelet 20 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 03/2021 [Zugriff: 02.08.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
60. European Medicines Agency (EMA) (2018): Lusutrombopag Shionogi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 07.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.

61. Giannini EG, Stravitz RT, Caldwell SH (2014): Correction of hemostatic abnormalities and portal pressure variations in patients with cirrhosis. *Hepatology*; 60(4):1442.
62. Larsen R (2016): Transfusionsmedizin. *Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege*:258-75.
63. Funk M., Heiden M., Müller S., et al. (2021): Hämovigilanz-Bericht des Paul-Ehrlich-Instituts 2019: Auswertung der Meldungen von Reaktionen und Zwischenfällen nach § 63i AMG. [Zugriff: 01.07.2021]. URL: https://www.pei.de/SharedDocs/Downloads/DE/newsroom/pflichtberichte/haemovigilanzberichte/haemovigilanz-bericht-2019.pdf?__blob=publicationFile&v=2.
64. International Society of Blood Transfusion (ISBT) (2011): Proposed standard definitions for surveillance of non infectious adverse transfusion reactions. [Zugriff: 14.08.2018]. URL: <http://www.isbtweb.org/working-parties/haemovigilance/>.
65. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (2021): Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) - § 63i Dokumentations- und Meldepflichten bei Blut- und Gewebezubereitungen und Gewebe. [Zugriff: 14.07.2021]. URL: https://www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/_63i.html.
66. Cata JP, Wang H, Gottumukkala V, Reuben J, Sessler DI (2013): Inflammatory response, immunosuppression, and cancer recurrence after perioperative blood transfusions. *British journal of anaesthesia*; 110(5):690-701.
67. Pushan Z, Manbiao C, Sulai L, Jun L, Ruidong Z, Hanshen Y (2018): The impact of perioperative blood transfusion on survival and recurrence after radical prostatectomy for prostate cancer: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cancer research and therapeutics*; 14(Supplement):S701-s7.
68. de Boer MT, Christensen MC, Asmussen M, van der Hilst CS, Hendriks HG, Slooff MJ, et al. (2008): The impact of intraoperative transfusion of platelets and red blood cells on survival after liver transplantation. *Anesthesia and analgesia*; 106(1):32-44, table of contents.
69. Brown RS, Jr., Imawari M, Izumi N, Osaki Y, Bentley R, Ochiai T, et al. (2021): Assessing the periprocedural magnitude of platelet count change in response to lusutrombopag. *JHEP Rep*; 3(2):1-8.
70. Petersen G (2017): Arzneimittel im Morbi-RSA - Wie funktioniert der morbiditätsorientierte Risikostrukturausgleich? [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/daz-az/2017/daz-4-2017/arzneimittel-im-morbi-rsa>.
71. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (2019): ICD-10-GM Version 2019. [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/icd/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2019/block-k70-k77.htm>.
72. Bundesversicherungsamt (BVA) (2019): Jahresausgleichsbescheide von 2010 bis 2017. [Zugriff: 23.04.2019]. URL: <https://www.bundesamtsozialesicherung.de/de/themen/risikostrukturausgleich/datenzusammenstellungen-und-auswertungen/>.
73. Roeb E, Steffen H, Bantel H, Baumann U, Canbay A, Demir M, et al. (2015): S2k-Leitlinie nicht alkoholische Fettlebererkrankungen AWMF Register Nr. 021-025 Version Januar 2015, Erstauflage. [Zugriff: 08.01.2015]. URL: https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/021-0251_S25_NASH_Nicht_alkoholische_Fettlebererkrankung_2020-02-abgelaufen.pdf.

74. Robert Koch-Institut (RKI) (2018): Infektionsepidemiologisches Jahrbuch meldepflichtiger Krankheiten für 2017. [Zugriff: 09.01.2017]. URL: https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/Jahrbuch/Jahrbuch_2017.pdf?__blob=publicationFile.
75. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. [Zugriff: 09.01.2018]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3223/2018-02-15_AM-RL-XII_Sofosbuvir-Velpatasvir-Voxilaprevir_D-300_BAnz.pdf.
76. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2018): 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 – Ledipasvir/Sofosbuvir (neues Anwendungsgebiet: Chronische Hepatitis C bei Jugendlichen). [Zugriff: 14.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3224/2018-02-15_AM-RL-XII_Ledipasvir-Sofosbuvir-nAWG_D-304_BAnz.pdf.
77. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2017): 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 – Tenofovirafenamid. [Zugriff: 08.01.2019]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-3057/2017-09-21_AM-RL-XII_Tenofovirafenamid_D-280_BAnz.pdf.
78. Strassburg; CP, Beckebaum; S, Geier; A, Gotthardt; D, Klein; R, Melter; M, et al. (2017): S2k Leitlinie Autoimmune Lebererkrankungen. Z Gastroenterol 55:1135–226.
79. Statistisches Bundesamt (2021): Bevölkerung: Deutschland, Stichtag zum Quartalsende, Geschlecht - Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2011. [Zugriff: 18.07.2021]. URL: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=ergebnistabelleUmfang&levelindex=1&levelid=1626605261247&downloadname=12411-0020#abreadcrumb>.
80. European Association of the Study of the Liver (EASL) (2017): EASL Clinical Practice Guidelines: The diagnosis and management of patients with primary biliary cholangitis. Journal of hepatology; 67(1):145-72.
81. Shionogi GmbH. Daten des Morbi-RSA zur HMG 026 "Leberzirrhose" und Ergebnisse der linearen Regression. 2019.
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) (2021): Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Monatswerte Januar - Juni 2021. [Zugriff: 19.07.2021]. URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/Januar_bis_Juni_2021_bf.pdf.
83. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (2021): SEAL – Strukturierte Früh-Erkennung einer Asymptomatischen Leberzirrhose in Rheinland-Pfalz und im Saarland. [Zugriff: 24.04.2019]. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/projekte/neue-versorgungsformen/seal-strukturierte-frueh-erkennung-einer-asymptomatischen-leberzirrhose-in-rheinland-pfalz-und-im-saarland.74>.
84. National Institute for Health and Care Excellence (NICE) (2015): Blood transfusion. [Zugriff: 12.10.2018]. URL: www.nice.org.uk/guidance/ng24

85. Maan R, de Knecht RJ, Veldt BJ (2015): Management of Thrombocytopenia in Chronic Liver Disease: Focus on Pharmacotherapeutic Strategies. *Drugs*; 75(17):1981-92.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-10 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in den Tabellen 3-1 bis 3-10 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung unterziehen sich häufig invasiven Eingriffen, die entweder diagnostischen oder therapeutischen Zwecken dienen. Näheres dazu findet sich in Abschnitt 3.2.1. Besteht bei diesen Patienten vor dem invasiven Eingriff eine schwere Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μl), kann diese, insofern indiziert, zur Vorbereitung des Eingriffes mit Lusutrombopag behandelt werden. Mit der Gabe von Lusutrombopag wird eine Vermeidung von Thrombozytentransfusionen angestrebt [1]. Die WHO empfiehlt die Anwendung von alternativen Methoden, um unnötige Transfusionen zu verhindern und das mit Thrombozytentransfusionen-assoziierte Risiko zu minimieren [2]. Erhält ein Patient mehrere invasive Prozeduren in einem engen zeitlichen Zusammenhang, kann eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag genügen. Erfolgen die Prozeduren über das Jahr verteilt, sind theoretisch mehrere Behandlungen mit Lusutrombopag möglich. Aus Transparenzgründen werden nachfolgend die Kosten für eine 7-tägige Behandlung mit Lusutrombopag dargestellt.

Für Lusutrombopag hat der G-BA im Beratungsgespräch am 08. November 2018 (Beratungsanforderung 2018-B-194) die zweckmäßigen Vergleichstherapie „beobachtendes Abwarten“ bestimmt [3], wobei die Patienten bedarfsweise prophylaktisch, d. h. zur Vorbeugung von Blutungsereignissen, oder therapeutisch, d. h. zur Therapie einer akuten Blutung, Thrombozytentransfusionen erhalten. Da die Anwendung von Lusutrombopag zu einem Anstieg der Thrombozyten führt, wird unter Lusutrombopag nur in therapeutischen Einzelfällen eine Thrombozytentransfusion notwendig.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	1-mal täglich oral über 7 Tage	1 ¹	7
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	patienten-individuell	patienten-individuell	patienten-individuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>1: Zur Ermittlung der Kosten wird der Verbrauch im Rahmen eines invasiven Eingriffs dargestellt</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Tabelle 3-16 stellt die Angaben zu den Behandlungsmodi des zu bewertenden Arzneimittels Lusutrombopag und der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar. Die Informationen wurden den aktuellen Fachinformationen entnommen.

Die Anzahl der Behandlungen richtet sich sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie nach der Anzahl der invasiven Prozeduren eines Patienten im Anwendungsgebiet. Zur vergleichenden Darstellung der Therapiekosten werden im Folgenden die Kosten im Rahmen einer invasiven Prozedur dargestellt.

Zu bewertendes Arzneimittel***Lusutrombopag (Mulpleo®)***

Basierend auf den Angaben der Fachinformation erfolgt die Behandlung mit Lusutrombopag 1-mal täglich als orale Gabe unabhängig von den Mahlzeiten über einen Zeitraum von 7 Tagen. Der geplante Eingriff soll erst ab Tag 9 nach dem Beginn der Lusutrombopag-Behandlung durchgeführt werden [4].

Bezogen auf einen solchen geplante Eingriff ergeben sich 7 Behandlungstage (= 1 Behandlung × 7 Behandlungstage).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Das beobachtende Abwarten erfolgt kontinuierlich im Rahmen des Arzt-Patienten-Kontaktes. Insofern aus Sicht des Arztes der Bedarf für eine medikamentöse Behandlung der schweren Thrombozytopenie (< 50.000 Thrombozyten/ μ l) besteht, können sowohl prophylaktisch, d. h. unmittelbar vor einem Eingriff zur Vorbeugung von Blutungsereignissen, als auch therapeutisch, d. h. zur Therapie einer akuten Blutung während eines Eingriffs, Thrombozytentransfusionen durchgeführt werden. Jede Transfusion erfordert die Gabe eines oder mehrerer Thrombozytenkonzentrate.

Somit richtet sich der Behandlungsmodus, die Anzahl der Behandlungen und deren Dauer nach dem individuellen Bedarf des Patienten.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	1-mal täglich oral über 7 Tage	7 ¹
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	patientenindividuell	patientenindividuell
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>1: Zur Ermittlung der Kosten wird der Verbrauch im Rahmen eines invasiven Eingriffes dargestellt</p>			

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an.. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nicht-medikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	7 ¹	3 mg (\cong 1 Filmtablette à 3 mg)	21 mg (\cong 7 Filmtabletten)
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten und bedarfsweise prophylaktische oder therapeutische Thrombozytentransfusion	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie, die sich invasiven Eingriffen unterziehen	patientenindividuell	patientenindividuell	patientenindividuell
1: Zur Ermittlung der Kosten wird der Verbrauch im Rahmen eines invasiven Eingriffes dargestellt				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Einschätzung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patient erfolgt anhand der jeweiligen Dosierungsangaben in den Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel und der prognostizierten Behandlungstage pro Jahr (Tabelle 3-18).

Zu bewertendes Arzneimittel

Lusutrombopag (Mulpleo®)

Die empfohlene Dosis entspricht einer Gabe von 3 mg Lusutrombopag täglich. Bei einem Therapiezeitraum von 7 Tagen entspricht das einem Gesamtverbrauch von 7 Filmtabletten à 3 mg bzw. 21 mg [4].

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Im Rahmen des beobachtenden Abwartens und der bedarfsweisen prophylaktischen oder therapeutischen Thrombozytentransfusion richtet sich der Verbrauch nach dem individuellen Bedarf des Patienten. Er ist abhängig von der Anzahl der erforderlichen Thrombozytentransfusion und der Anzahl der verwendeten Thrombozytenkonzentrate.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Lusutrombopag (Mulpleo®)	PZN: 16359074 Mulpleo® 3 mg 7 Filmtabletten AVP: 1.528,22 €	1.442,45 € [1,77 € ^{a)} ; 84,00 € ^{b)}]
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Beobachtendes Abwarten	patientenindividuell	patientenindividuell
PZN: Pharmazentralnummer; AVP: Apothekenverkaufspreis a) Rabatt nach § 130 SGB V b) Rabatt nach § 130a SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

3.3.3.1 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben in Tabelle 3-19 stellen die Apothekenverkaufspreise (inkl. 19 % Mehrwertsteuer) abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der ausgewählten Packungen dar. Folgende gesetzlich vorgeschriebene Rabatte werden, sofern zutreffend, von dem jeweiligen Apothekenverkaufspreis (AVP) abgezogen:

- Apothekenabschlag nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerrabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V
- Preismoratorium nach § 130a Abs. 3a SGB V
- Generikarabatt nach § 130a Abs. 3b SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl bei dem zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapie berücksichtigt. In den AVP der Lauer-Taxe, die für die Berechnung der Jahrestherapiekosten herangezogen werden, sind auf Basis der Nutzenbewertung verhandelte Erstattungsbeträge nach § 130b SGB V, soweit zutreffend, miteingerechnet. Der Herstellerabgabepreis für Lusutrombopag entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ergibt sich auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung.

Zu bewertendes Arzneimittel

Lusutrombopag (Mulpleo®)

Der AVP von Lusutrombopag (Mulpleo®) beträgt 1.528,22 € für die Packung mit 7 Tabletten à 3 mg. Nach dem Abzug der gesetzlichen Rabatte gemäß § 130a Abs. 1 SGB V (84,00 €) und § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 €) ergeben sich Kosten in Höhe von 1.442,45 € zu Lasten der gesetzlichen Krankenversicherung.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Kosten des beobachtenden Abwartens sind patientenindividuell, während sich die Kosten der bedarfsweisen prophylaktischen oder therapeutischen Thrombozytentransfusion aus der Anzahl und der Art der verwendeten Thrombozytenkonzentrate ergeben.

Zur Quantifizierung der Kosten einer Gabe von Thrombozytenkonzentrat werden die verschiedenen Arten der Transfusionen dargestellt, die sich aus dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (Version 2021) des DIMDI ergeben [5]. Da keine exakte Aussage zu der Anzahl der verabreichten Thrombozytenkonzentrate gemacht werden kann, müssen Annahmen zum Verbrauch gemacht werden. In der Literatur wird angeführt, dass für einen Anstieg der Thrombozytenzahlen im Blut um 20.000 – 30.000/ μ l 4 bis 6 Thrombozytenkonzentrate benötigt werden [6]. In der Gesamtschau ergibt sich daraus eine Spanne von 4 – 6 Konzentraten pro Transfusion (4 \times 1 bis 6 \times 1). Hierbei muss angemerkt werden, dass ein Patient mehrere Transfusionen pro stationärem Aufenthalt erhalten kann. So erhielten in der Placebogruppe der L-PLUS 2 Studie die Patienten 1 bis 3 Transfusionen [7]. Als Konsequenz kann der Verbrauch an Thrombozytenkonzentraten somit höher ausfallen, als hier dargestellt.

Die Gabe von Thrombozytenkonzentraten wird im stationären Bereich über Zusatzentgelte (ZE) nach dem Fallpauschalenkatalog des InEK abgerechnet [8]. Bei den Zusatzentgelten ZE147 und ZE165 ist eine Abrechnung bei Erwachsenen erst ab der Gabe von mindestens 2 Thrombozytenkonzentraten möglich, während bei den Zusatzentgelten ZE146 und ZE164 die Abrechnung eine Gabe von 4 Thrombozytenkonzentraten erfordert [8]. Die resultierenden Kosten sind in Tabelle 3-20 dargestellt. Aufgrund des patientenindividuellen Charakters der Therapie kann sowohl der Verbrauch als auch die Art der Thrombozytenkonzentrate variieren. Die Kosten und die damit verbundenen Einsparungen können daher pro Patient unterschiedlich ausfallen und die in Tabelle 3-20 dargestellte Spanne übersteigen.

Darüber hinaus können im Rahmen der Behandlung mit Thrombozytenkonzentraten Komplikationen und weitere transfusionsbedingte Reaktionen auftreten. Hierunter fallen beispielsweise anaphylaktische Schocks, Volumenüberlastungen und allergische Reaktionen (vgl. Tabelle 3-7 und Tabelle 3-8 zu schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Transfusionsreaktionen). Da die Dossievorlage für die Darstellung dieser Kosten keine Möglichkeit vorsieht, erfolgt an dieser Stelle keine Quantifizierung. Tabelle 3-20 fasst die Kosten für die bedarfsweise Anwendung von Thrombozytenkonzentrat zusammen.

Tabelle 3-20: Kosten für die Anwendung von Thrombozytenkonzentrat – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der Abrechnungsposition	Kosten pro Leistung in Euro
Gabe von Thrombozytenkonzentraten ^{a)b)c)}	
Thrombozytenkonzentrat (OPS: 8-800.g)	
ZE146.03 (4 Konzentrate) ^{d)}	1.133,11 €
ZE146.05 (6 – 7 Konzentrate)	1.810,14 €
Apherese-Thrombozytenkonzentrat (OPS: 8-800.f)	
ZE147.04 (4 Konzentrate) ^{e)}	1.416,16 €
ZE147.06 (6 – 7 Konzentrate)	2.263,32 €
Pathogeninaktiviertes Thrombozytenkonzentrat (OPS: 8-800.h)	
ZE164.03 (4 Konzentrate) ^{d)}	1.376,34 €
ZE164.05 (6 – 7 Konzentrate)	2.236,55 €
Pathogeninaktiviertes Apherese-Thrombozytenkonzentrat (OPS: 8-800.d)	
ZE165.04 (4 Konzentrate) ^{e)}	1.861,90 €
ZE165.06 (6 – 7 Konzentrate)	3.025,59 €
Patientenbezogene Thrombozytenkonzentrate (OPS: 8-800.6)	
ZE108.03 (3 – 4 Konzentrat)	1.365,22 €
ZE108.04 (5 – 6 Konzentrate)	2.207,83 €
OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel; ZE: Zusatzentgelt	
a) Die Angaben zu den Prozeduren richtet sich nach dem Operationen- und Prozedurenschlüssel (Version 2021) des DIMDI [5].	
b) Die Angaben zu den Zusatzentgelten richtet sich nach dem Fallpauschalenkatalog des InEK [8].	
c) Es wird eine Spanne von 4 bis 6 Konzentraten zur Darstellung der Kosten herangezogen.	
d) ZE wird bei Erwachsenen ab einer Gabe von 4 Thrombozytenkonzentraten ausgelöst [8].	
ZE wird bei Erwachsenen ab einer Gabe von 2 Thrombozytenkonzentraten ausgelöst [8].	

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	nicht zutreffend	nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Entsprechend den Vorgaben des G-BA (§ 4 Abs. 8 AM-NutzenV) sind zusätzlich notwendige GKV-Leistungen nur bei Vorliegen folgender Voraussetzungen anzusetzen:

- Bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestehen entsprechend der Fach- oder Gebrauchsinformationen regelhafte Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlungen oder der Verordnung sonstiger Leistungen.
- Die berücksichtigten Kosten müssen mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar im Zusammenhang stehen.
- Nicht berücksichtigt werden hingegen ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen)

anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der hinausgehen.

In der Folge werden keine weiteren zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fach- oder Gebrauchsinformation für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßigen Vergleichstherapien angegeben.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-21 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
nicht zutreffend	nicht zutreffend

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Entsprechend ihren Fachinformationen bestehen bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapien keine regelhaften Unterschiede hinsichtlich der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen.

Geben Sie in Tabelle 3-23 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-21 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-20 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	nicht zutreffend	nicht zutreffend
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	nicht zutreffend	nicht zutreffend

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-24 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-24: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient in €	Kosten für zusätzliche GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten GKV insgesamt in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Lusutrombopag (Mulpleo®)	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	1.442,45 €	nicht zutreffend	nicht zutreffend	1.442,45 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Beobachtendes Abwarten	Erwachsene Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung und einer schweren Thrombozytopenie bei, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen	patienten-individuell	nicht zutreffend	nicht zutreffend	patienten-individuell

Für die Berechnung der Arzneimittelkosten in Tabelle 3-24 wurde zunächst anhand des Verbrauchs die Anzahl der Packungen ermittelt. Mit der ermittelten Anzahl der benötigten Packungen wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Lusutrombopag ist zugelassen zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einer invasiven Prozedur unterziehen. Da Lusutrombopag wirksam und gut verträglich ist, wird davon ausgegangen, dass für den Großteil der Patienten, die aus Sicht des Arztes eine prophylaktische Therapie vor einer invasiven Prozedur benötigen, Lusutrombopag als Therapie in Frage kommt.

Gemäß Fachinformation ist Lusutrombopag nur bei einer Überempfindlichkeit gegenüber dem Wirkstoff oder einem seiner Bestandteile kontraindiziert. Es liegen keine Daten vor, mit denen sich die Anzahl dieser Patienten abschätzen ließen. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass deren Anzahl sehr gering ist. Eine Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten zur ambulanten oder stationären Versorgung vorliegen.

Im Rahmen der klinischen Studien L-PLUS 2, L-PLUS 1 und M0626 wurde kein Therapieabbruch verzeichnet. Informationen zur Patientenpräferenz liegen nicht vor.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Eine Angabe der Versorgungsanteile von Lusutrombopag ist derzeit nicht möglich, da keine geeigneten Daten vorliegen.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Informationsbeschaffung für diesen Abschnitt dient dem Ziel, valide Quellen zu Behandlungsmodus und -dauer, Verbrauch und Preisen der zu bewertenden Therapie sowie zVT zu identifizieren, um somit eine realistische Einschätzung der zu erwartenden Jahrestherapiekosten für die GKV zu ermöglichen.

Die Behandlungsdauer des zu bewertenden Arzneimittels und der durchschnittliche Jahresverbrauch wurden der Fachinformation [4] entnommen.

Der Herstellerabgabepreis für Lusutrombopag entspricht dem zur Markteinführung gemeldeten Herstellerabgabepreis. Der resultierende Apothekenverkaufspreis ergibt sich auf Basis der Arzneimittelpreisverordnung. Die Arzneimittelpreisverordnung wurde im Internet (www.gesetze-im-internet.de) recherchiert.

Für die Identifizierung zusätzlich erforderlicher GKV-Leistungen wurde als Informationsmedium auf die Fachinformationen von Lusutrombopag zurückgegriffen [4]. Die aus zusätzlichen GKV-Leistungen resultierenden Kosten wurden anhand des Fallpauschalenkatalog [Stand: 2021 vom 09.11.2020] des InEK ermittelt [8] und für die jeweilige Patientengruppe berechnet. Die Operationen- und Prozedurenschlüssel entstammen den Angaben des DIMDI [Stand: 2020] [5].

Die Angaben im Abschnitt Jahrestherapiekosten (vgl. Abschnitt 3.3.5) resultieren aus der Zusammenführung der Informationen aus den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4.

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Furuichi Y, Takeuchi H, Yoshimasu Y, Kasai Y, Abe M, Itoi T (2020): Thrombopoietin receptor agonist is more effective than platelet transfusion for chronic liver disease with thrombocytopenia, shown by propensity score matching. *Hepatology*; 50(9):1062-70.

2. World Health Organization (2020): Blood safety and availability. [Zugriff: 06.07.2021]. URL: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/blood-safety-and-availability>.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV. 2018.
4. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
5. DIMDI - Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (2020): Operationen- und Prozedurenschlüssel (Version 2021) - Mit Aktualisierungen bis zum 3. Dezember 2020,. [Zugriff: 10.06.2021]. URL: <https://www.dimdi.de/static/de/klassifikationen/ops/kode-suche/opshtml2021/>.
6. Larsen R (2016): Transfusionsmedizin. Anästhesie und Intensivmedizin für die Fachpflege:258-75.
7. Shionogi (2017): 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).
8. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) (2020): Fallpauschalen-Katalog 2021. [Zugriff: 10.06.2021]. URL: https://www.g-drg.de/aG-DRG-System_2021/Fallpauschalen-Katalog/Fallpauschalen-Katalog_2021.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fach- und Gebrauchsinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fach- und Gebrauchsinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nachfolgend finden sich die relevanten Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung aus der Fachinformation für Lusutrombopag [1].

„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 $20.000/\mu\text{l}$ 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 MedDRASystemorganklassen aufgeführt.

Tabelle zu den Nebenwirkungen

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

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Thrombotische/thromboembolische Komplikationen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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

Überdosierung

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

[...]

Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mannitol, Mikrokristalline Cellulose, Magnesiumoxid, Natriumlaurylsulfat, Hypromellose, 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.“

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen zu den zuvor genannten.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Das Arzneimittel unterliegt der Verschreibungspflicht [1].

Folgende „Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen“ sind in Anhang IIC genannt [1]:

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen für die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Berichten über die Unbedenklichkeit von Arzneimitteln zu diesem Arzneimittel sind aufgeführt in der Union Reference Dates-Liste (EURD-Liste) auf der Grundlage von Artikel 107c(7) der EU-Richtlinie 2001/83/EC und nachfolgenden auf dem Web-Portal für europäische Arzneimittel veröffentlichten Aktualisierungen [1].

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen zu den zuvor genannten.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der SmPC von Lusutrombopag (Mulpleo®) ist kein Annex IV enthalten.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen zu den zuvor genannten.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal, wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Der Ausschuss für Humanarzneimittel (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) und der Ausschuss für Risikobewertung im Bereich der Pharmakovigilanz (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) akzeptieren den Risiko-Management-Plans in der Version 2.0 [1].

Tabelle 3-25: Zusammenfassung der Risikominimierungsaktivitäten aus EPAR [1]

Sicherheitsbedenken	Aktivitäten zur Risikominimierung	Zusätzlich erforderliche Aktivitäten zur Pharmakovigilanz
Thrombotische/Thromboembolische Ereignisse	Fachinformation Abschnitt 4.4, 4.8 Packungsbeilage Abschnitt 2 und 4	Keine.
Anwendung bei Schwangeren oder Stillenden	Fachinformation Abschnitt 4.6 Packungsbeilage Abschnitt 2	Keine.
Anwendung bei Patienten mit Child-Pugh-Klasse C	Fachinformation Abschnitt 4.2, 4.4 und 5.2 Packungsbeilage Abschnitt 2	Zusätzliche Erhebung der Child-Pugh-Klasse in der Nachbehandlung Durchführung einer Post-Zulassungsstudie zur Erfassung der Wirkung von Lusutrombopag auf Thrombozyten und Leberfunktion
Anwendung bei Patienten mit Zustand nach Splenektomie	Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2	Keine.
Anwendung bei Patienten mit begleitender Interferontherapie	Fachinformation Abschnitt 4.4 Packungsbeilage Abschnitt 2	Keine.
Wiederholte Anwendung für invasive Prozeduren	Fachinformation Abschnitt 5.1	Keine.
Sicherheit bei Patienten, die sich hochinvasiven Eingriffen unterziehen	Fachinformation Abschnitt 4.4	Keine.
Off-label-Anwendung zur Langzeittherapie	Fachinformation Abschnitt 4.2	Keine.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen zu den zuvor genannten.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen bestehen keine abweichenden Anforderungen zu den zuvor genannten.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen stammen aus der aktuellen Fachinformation und dem EPAR [2].

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. European Medicines Agency (EMA) (2018): Lusutrombopag Shionogi: EPAR - Public assessment report. [Zugriff: 07.02.2020]. URL: https://www.ema.europa.eu/documents/assessment-report/lusutrombopag-shionogi-epar-public-assessment-report_en.pdf.
2. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-26 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-11 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-26: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Bestimmung der Thrombozytenzahl	<i>Vor dem (invasiven) Eingriff muss die Thrombozytenzahl bestimmt werden.</i> (S. 2, Abschnitt 4.2)	Ja
Patienten mit schwer eingeschränkter Leberfunktion			
2	Leberfunktionstests	<i>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.</i> (S. 3, Abschnitt 4.4)	Ja
3	Tests zur Bewertung des Gerinnungsstatus		Ja
4	Bildgebende Untersuchungen der Portalgefäße		Ja

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation für Lusutrombopag (Mulpleo®) ist der 12/2020 [1].

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-11, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-11 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Es wurde die Version des 2. Quartals für 2021 des EBM-Katalogs verwendet [2].

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Shionogi B.V. (2019): Mulpleo 3 mg Filmtabletten; Fachinformation. Stand: 12/2020 [Zugriff: 02.06.2021]. URL: <http://www.fachinfo.de>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung Berlin (2021): Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand 2021/2, erstellt am 01.04.2021. [Zugriff: 11.06.2021]. URL: <https://www.kbv.de/html/online-ebm.php>.