



Mündliche Anhörung

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Avatrombopag (D-648)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. August 2021
von 15:00 Uhr bis 15:42 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma Swedish Orphan Biovitrum GmbH (Sobi):

Herr Hohmann

Frau Dr. Glockner

Frau Dr. Becker

Herr Dr. Mechelke

Angemeldeter Teilnehmender der Deutschen Gesellschaft für Gastroenterologie,
Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):

Herr Prof. Dr. Bruns

Angemeldete Teilnehmende der Firma Shionogi GmbH:

Herr Dr. Niemeyer

Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmender des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):

Herr Dr. Rasch

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Meine Damen und Herren, ich begrüße Sie herzlich zu unserer Anhörung nach § 35a SGB V zum Wirkstoff Avatrombopag. Es ist eine Markteinführung zur Behandlung einer schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patienten mit chronischer Lebererkrankung, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Es geht hier um die Nutzenbewertung des IQWiG vom 29. Juni 2021. Ich darf Sie alle herzlich begrüßen und mich kurz vorstellen. Ich heiße Christian Zahn, bin stellvertretendes unparteiisches Mitglied des Gemeinsamen Bundesausschusses und vertrete Herrn Professor Hecken im Unterausschuss Arzneimittel, der heute nicht anwesend sein kann.

Zu der heutigen Anhörung zu Avatrombopag haben schriftlich Stellung genommen Swedish Orphan als pU, die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, Shionogi und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Wir führen, wie Sie wahrscheinlich alle wissen, hier Wortprotokoll und müssen deshalb die Anwesenheit formal feststellen. Für den pU sind zugeschaltet Herr Hohmann, Frau Dr. Glockner, Frau Dr. Becker und Herr Dr. Mechelke, für die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten, der DGVS, Herr Professor Dr. Bruns, von Shionogi Herr Dr. Niemeyer und Herr Volz sowie vom vfa Herr Dr. Rasch.

Wie immer beginnen wir die Anhörung mit der Stellungnahme des pharmazeutischen Unternehmers. Wer macht das von Ihnen? – Herr Hohmann. Herr Hohmann, Sie haben das Wort zur Stellungnahme des pU, bitte schön.

Herr Hohmann (Sobi): Ganz herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung zur heutigen Anhörung und dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die für uns wichtigen Punkte der Nutzenbewertung einzugehen.

Zunächst möchte ich Ihnen das Sobi-Team für die heutige Anhörung vorstellen. Das ist zum einen Frau Dr. Glockner, welche die Dossiererstellung aus medizinischer Perspektive begleitet hat, die heute die medizinischen Fragen beantworten wird. Herr Dr. Mechelke hat die Erstellung des Dossiers geleitet. Frau Dr. Becker wird Ihre Fragen zu den statistischen Aspekten der Nutzenbewertung beantworten. Mein Name ist David Hohmann; ich verantworte bei Sobi den Bereich Market Access für die D-A-CH-Region.

Bevor ich auf die inhaltlichen Aspekte eingehe, will ich kurz das Unternehmen vorstellen. Swedish Orphan Biovitrum, kurz Sobi, ist ein schwedisches mittelständisches Biotech-Unternehmen mit Sitz in Stockholm und deutscher Niederlassung in Martinsried bei München. Sobi ist direkt aus dem Karolinska-Institut in Stockholm hervorgegangen und hat sich seit Beginn auf die Entwicklung und den Vertrieb von Medikamenten für seltene Erkrankungen spezialisiert. Sobis Produktportfolio umfasst dabei vor allem Medikamente zur Behandlung von hämatologischen und immunologischen Erkrankungen. Avatrombopag, der Wirkstoff, um den es heute geht, ist dafür ein sehr gutes Beispiel.

Avatrombopag ist das erste und derzeit einzige in Deutschland verfügbare Medikament zur Behandlung dieser schwerstkranken und oftmals multimorbiden Patienten mit einer schweren Thrombozytopenie aufgrund einer chronischen Lebererkrankung, kurz CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist. Bei Avatrombopag handelt es sich um einen oral wirksamen, kleinmolekularen Wirkstoff. Als Thrombopoetin-Rezeptor-Agonist, kurz TRA, ahmt Avatrombopag die biologische Wirkung des körpereigenen Zytokins Thrombopoetin nach und stimuliert so die Thrombozytenproduktion.

Für das Anwendungsgebiet der schweren Thrombozytopenie bei Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung muss man zunächst verstehen, dass die CLD ein Sammelbegriff

für Hepatopathien unterschiedlicher Ätiologien ist. Dazu zählen zum Beispiel alkoholische und nichtalkoholische Fettlebererkrankungen oder Virushepatitiden.

Das gemeinsame Endstadium der CLD ist die Leberzirrhose und damit verbunden die Thrombozytopenie. Diese zeigt sich durch eine deutlich erhöhte Blutungsneigung der Patienten. Daher stellt die Thrombozytopenie insbesondere im Rahmen invasiver Eingriffe ein großes Komplikationsrisiko dar oder verhindert sogar einen eigentlich notwendigen Eingriff.

Die bisher einzige zur Verfügung stehende andere Behandlungsmöglichkeit zur Vermeidung einer intra- oder postoperativen Blutung besteht in der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten mittels Transfusion. Solche Transfusionen unterliegen allerdings Limitationen bei der Sicherheit, Wirksamkeit und Verfügbarkeit. Wie der jährliche Hämovigilanzbericht des Paul-Ehrlich-Instituts zeigt, können Transfusionen schwerwiegende allergische Transfusionsreaktionen, Lungeninsuffizienzen oder bakterielle und virale Infektionen auslösen. Diese Komplikationen können in seltenen Fällen auch tödlich verlaufen. Unabhängig davon ist eine der häufigsten Komplikationen, dass Patienten gegenüber Thrombozytenkonzentraten refraktär sind. Letztendlich handelt es sich bei Thrombozytenkonzentraten um Blutprodukte, deren Verfügbarkeit begrenzt ist. So ist die Sicherheit der Versorgung mit Thrombozytenkonzentraten nicht jederzeit gegeben.

Im Rahmen der zwei pivotalen Phase-III-Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 sowie der vorgelegten Metaanalyse wurde gezeigt, dass Avatrombopag den Anteil an Patienten, die prophylaktisch Thrombozytentransfusionen vor einem invasiven Eingriff benötigten, signifikant verringert.

Insgesamt erhielten im Avatrombopag-Arm der Metaanalyse nur weniger als 20 Prozent der Patienten eine Transfusion bzw. eine Rettungsmaßnahme, während es im Vergleichsarm mehr als 60 Prozent waren. Gleichzeitig konnte nachgewiesen werden, dass der Anstieg der Thrombozytenwerte unter Avatrombopag schnell erfolgte und noch Tage nach dem Eingriff anhielt. Avatrombopag schützt nicht nur gegen intra-, sondern auch gegen postoperative Blutungen. Dies ist vor allem vor dem Hintergrund des häufig multimorbiden Patientenkollektivs im Anwendungsgebiet entscheidend. Nur durch ein adäquates Management des Blutungsrisikos durch Anhebung der Thrombozytenwerte lassen sich wichtige invasive Eingriffe rechtzeitig umsetzen und Folgekomplikationen durch aufgeschobene oder gar ausgesetzte Eingriffe vermeiden. Darüber hinaus haben beide Studien gezeigt, dass das Sicherheitsprofil von Avatrombopag vergleichbar mit dem des Placeboarms ist.

Wir begrüßen, dass das IQWiG den patientenrelevanten Vorteil der Vermeidung von Thrombozytentransfusion unter Avatrombopag für Patienten mit mittlerem und hohem Blutungsrisiko bestätigt hat und einen beträchtlichen Zusatznutzen sieht.

Ich würde abschließend gern auf die Frage eingehen, warum es aus Sicht von Sobi erforderlich ist, diesen Zusatznutzen auf die Patientengruppe mit niedrigem Blutungsrisiko auszuweiten. Wir sind davon überzeugt, dass bereits die Einschlusskriterien der beiden Studien die Transfusionsbedürftigkeit der Studienpopulation dokumentieren. In die Studie ADAPT-1 und ADAPT-2 wurden erwachsene Patienten mit einer CLD eingeschlossen, deren mittlerer Thrombozytenausgangswert zur Baseline unter $50.000/\mu\text{l}$ lag. Darüber hinaus benötigten nach Einschätzung des Prüfarztes alle Patienten eine Thrombozytentransfusion zur Durchführung des geplanten Eingriffs, um das individuelle Blutungsrisiko zu adressieren. Dieser grundlegende therapeutische Bedarf für eine Thrombozytentransfusion bestand demnach für alle Patienten, unabhängig von dem assoziierten Blutungsrisiko des geplanten Eingriffs. Daher wurde die zweckmäßige Vergleichstherapie für alle eingeschlossenen Patientinnen und Patienten umgesetzt.

Basierend auf der Metaanalyse der beiden Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 zeigt sich eine signifikante und bisher unerreichte Wirksamkeit bei der Reduzierung von Transfusionen und Rettungsmaßnahmen bei einer gleichzeitig mit Placebo vergleichbaren Sicherheit. Daher

ergibt sich aus Sicht von Sobi ein Beleg für einen beträchtlichen Zusatznutzen für die Behandlung aller Patienten mit schwerer Thrombozytopenie aufgrund einer CLD, bei denen ein invasiver Eingriff geplant ist.

Herr Vorsitzender, meine sehr verehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für die Möglichkeit, dass wir unsere wichtigsten Punkte hier zu Beginn vorbringen konnten. Wir freuen uns nun auf den Dialog mit Ihnen und stehen für Ihre Fragen zur Verfügung. – Herzlichen Dank. Damit übergebe ich zurück an Sie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann. Ich habe gleich eine Frage an Sie. Wurden die Gründe für die ärztliche Einschätzung bezüglich der Transfusionsbedürftigkeit der Patientinnen und Patienten in den Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 systematisch erhoben und dokumentiert?

Herr Hohmann (Sobi): Die Frage würde Frau Dr. Glockner beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Glockner, bitte.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Es ist so – das können die Praktiker noch weiter erläutern –: Es gibt per se für diese Patienten keinen Test, der ein Blutungsrisiko anzeigen kann. Es gibt nicht den einen Test, der das Blutungsrisiko voraussagen kann. In den Studien war es so, dass die Patienten nach Einschätzung des Prüfarztes eine Thrombozytentransfusion benötigt haben. Jedoch ist es so, dass die detaillierten Gründe für diese Einschätzung in der Praxis sehr komplex sind. Da gehen nicht nur die Thrombozytenzahl und die Schwere des Eingriffs ein, sondern auch patientenindividuelle Faktoren wie die Blutungsanamnese eines Patienten, vielleicht Komorbiditäten, Komedikationen, aber auch lokale SOPs in der Klinik, die angewendete Methode, die individuelle Erfahrung des Arztes, sodass es schwierig ist, so etwas systematisch in der Studie zu erfassen. Damit konnte das nicht systematisch erfasst werden. Die Einschlusskriterien für die Studie wurden erfüllt und die zVT adäquat umgesetzt.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Die nächsten Fragen richten sich an die Kliniker. Welche Faktoren werden in der klinischen Vorsorgepraxis bei der Entscheidung für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion regelhaft berücksichtigt? Die nächste Frage richtet sich an Sie, Herr Professor Bruns: Können nach Ihrer Einschätzung für die im Rahmen der Studien ADAPT-1 und ADAPT-2 gelisteten Eingriffe mit niedrigem Blutungsrisiko auch prophylaktische Thrombozytentransfusionen bei einem Thrombozytenwert von $< 50 \times 10^9/l$ patientenindividuell angezeigt sein? Das ergänzt die Stellungnahme des pU ein bisschen.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Wie bereits ausgeführt, ist die Einschätzung des Blutungsrisikos eine Abschätzung auf verschiedenen Ebenen. Patienten mit chronischer Lebererkrankung leiden häufig an einer portalen Hypertension. Das heißt, ein Eingriff im Gastrointestinaltrakt, wo eine gewisse Blutstauung vorliegt, kann ein höheres Blutungsrisiko aufweisen als ein Eingriff an einem anderen Organsystem.

Das Zweite, das berücksichtigt werden muss, ist, gerade aus gastroenterologischer und luminaler, endoskopischer Sicht: Wie ist der Eingriff beschaffen, und wie gut kann ich eine lokale Blutstillung durchführen? Das sind Abwägprozesse, die sich sehr schlecht formalisieren lassen. Diese schlechte Formalisierung zeigt sich in der unterschiedlichen Wichtung des Blutungsrisikos durch verschiedene Fachgesellschaften. Während zum Beispiel die amerikanische Fachgesellschaft sagt, eine Polypektomie ist bei jedem Patienten mit chronischer Lebererkrankung mit einem erhöhten Blutungsrisiko behaftet, also einem Blutungsrisiko über 1,5 Prozent, sagt beispielsweise die deutsche Leitlinie der DGVS, das Gesamtkollektiv aller Patienten mit und ohne Leberzirrhose betrachtend, dass dies nur für Polypektomien > 10 mm zutrifft. In ADAPT-1 und ADAPT-2 sind als Niedrigrisikoeingriffe sämtliche Polypektomien im Gastrointestinaltrakt bewertet worden. Aber diese Einschätzung allein ist schon diskrepant zu verschiedenen Fachgesellschaften. In der täglichen Praxis ist das durch die Art der Methode, den Umfang der Resektion, die begleitenden Kofaktoren, die

plasmatischen Gerinnung und Möglichkeiten der Blutstillung etc. ganz schwer abzuwägen. Das zeigt letztendlich auch die Tatsache, dass die Kollegen im Studiensetting sehr vorsichtig waren, dass selbst die Patienten mit geringem Blutungsrisiko – 65 Prozent in ADAPT-1, 53 Prozent in ADAPT-2 – ein Thrombozytenkonzentrat erhalten haben. Es ist sicherlich schwierig, anhand validierter Kriterien zu entscheiden. Alleine schon bei Routinemaßnahmen wie Polypektomien wird das Blutungsrisiko von unterschiedlichen Fachgesellschaften unterschiedlich eingeschätzt. Es gibt meines Wissens keine allgemein akzeptierten Kriterien hierfür.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ich schaue in die Runde. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Nach Ermessen des Prüfarztes sollte eine prophylaktische Gabe von Thrombozytentransfusionen erfolgen. Jetzt eine Frage an Sie, Herr Professor Bruns: Ist aus Ihrer Sicht bei den Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko der hohe Anteil an Thrombosekonzentrat, der dort gegeben wurde, gerechtfertigt?

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das ist schwierig abzuschätzen. Ich kenne die Daten nicht, die aufschlüsseln, welche Eingriffe in welcher Form tatsächlich passiert sind. Meines Wissens ist es so, dass sie Niedrigrisikoeingriffe Parazentesen, Aszitespunktion, Pleurapunktion und Endoskopien mit und ohne Biopsien einschließlich Polypektomien enthalten haben. Ich persönlich habe keine Aufschlüsselung erhalten, was für Eingriffe mit welcher Polypengröße, mit welcher thermischen oder mechanischen Blutstillungsmethode etc. durchgeführt wurden. Man muss natürlich sagen, wenn die DGVS als Vertretung der Gastroenterologen in ihrer Leitlinienempfehlung bei Patienten ohne chronische Lebererkrankung die Polypektomie über 10 mm, also Polypen, die 1 cm im Durchmesser umfassen, als Hochrisikoeingriff ansieht, dann gilt das für Patienten mit chronischer Lebererkrankung und portaler Hypertension erst recht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Frau Ludwig vom GKV-Spitzenverband.

Frau Dr. Ludwig: Vielen Dank. – Auch ich hätte eine Frage an Herrn Professor Bruns. Wo ganz konkret liegt der Benefit für die Patienten durch die Gabe von Avatrombopag? Denn grundsätzlich gibt man das, um Blutungen zu vermeiden. Blutungen wurden in beiden Armen gleichwertig festgestellt, auf niedrigem Niveau. Wo ist jetzt ganz konkret der Benefit für die Patienten?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich betreue zum Beispiel viele Patienten, die für eine Lebertransplantation gelistet werden. Im Rahmen der Listungsuntersuchungen, wenn sie eine fortgeschrittene chronische Lebererkrankung haben, müssen die einen Tumorausschluss erhalten. Dazu gehört die Vorsorgekoloskopie. Dazu gehört beispielsweise auch die Entfernung von Zähnen, die kariös sind. Wir haben Patienten, die viele potenzielle Blutungsereignisse im Rahmen dieser Untersuchung zur Lebertransplantation erhalten können. Das Problem ist, wenn wir sie mit Thrombozytenkonzentraten versorgen, ist das so ähnlich, wie bereits von Herrn Hohmann ausgeführt, immer ein Risikofaktor für eine Immunsierung, die zum einen bereits dazu führen kann, dass eine Wirksamkeit späterer Transfusionen nicht mehr gewährleistet ist, zum anderen natürlich auch im Transplantationskontext eine Immunsierung des Patienten bedeuten kann, der nach Transplantation Antikörper gegen fremde Eiweißbestandteile entwickelt, die entsprechend zu einer Abstoßung beitragen können. Wir sehen also neben den ganz klar benannten Problemen: Es ist eine rare Ressource, es ist mit einem Transfusionsrisiko assoziiert, es ist mit einer Immunsierung assoziiert. Wir sehen gerade im Kontext der Lebertransplantation Probleme, die durch eine Immunsierung hinzukommen.

Unabhängig davon, auch außerhalb des Lebertransplantationskontextes sind wir froh, wenn wir Thrombozytentransfusionen bei diesen Patienten aufgrund des infektiologischen Risikos, aufgrund des immunologischen Risikos, aufgrund der Begrenztheit der Ressource vermeiden können. Ich finde den Ansatz der Vermeidung der Thrombozytenkonzentration ganz wichtig

und in der täglichen Praxis nicht nur bei Thrombozytenkonzentrationsfusionen, sondern auch bei Erythrozyten einen ganz wichtigen Punkt, dass mit dieser Ressource sparsam umgegangen wird.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Frau Bickel, bitte.

Frau Bickel: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG führt aus, dass bei der Patientengruppe, die bei den invasiven Eingriffen ein niedriges Blutungsrisiko hat, eine Thrombozytentransfusion bis zu einem Grenzwert von 20.000 gemacht werden soll. Sie haben die drei Gruppen niedriges Blutungsrisiko, mittleres Blutungsrisiko und hohes Blutungsrisiko. Wie war der Thrombozytenausgangswert bei den Patienten in den Studien mit niedrigem Blutungsrisiko? Wir haben das nur für die Gesamtstudie.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Bickel. – Herr Bruns, bitte.

(Frau Bickel: Es ging von meiner Seite eher an den pU!)

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich kann diese Frage nicht beantworten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer macht es vom pU? – Herr Dr. Mechelke, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Wie bereits beschrieben, gemäß Einschlusskriterien mussten alle Patienten, die in die Studie aufgenommen wurden, einen Thrombozytenwert unter 50.000 haben. Genauso musste man für den Patienten einen Bedarf für eine Thrombozytentransfusion sehen, wenn der Thrombozytenwert nicht signifikant ansteigt. In der Studie war der mittlere Thrombozytenausgangswert im ADAPT-1 und ADAPT-2 im Bereich von 36.000 bis 38.000, im Median bei 37.500 bis 39.000. Informationen zu einer detaillierten Verteilung für die Patienten mit niedrigem, mittlerem und hohem Blutungsrisiko liegen uns so nicht vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Herr Mayer vom GKV-Spitzenverband, bitte.

Herr Dr. Mayer: Herr Bruns, ich hätte eine Nachfrage an Sie bezüglich der von Frau Ludwig gestellten Frage. Ich möchte das Risiko der Thrombozytentransfusion thematisieren. Wir wissen, dass das Risiko für Hepatitis bzw. HIV bei mehr als 1 : x Millionen liegt. Das ist ein Risiko, das hier in keiner Weise eintreten kann bzw. selten ist. Auf der anderen Seite würden bakterielle Infektionen, die bei Thrombozytentransfusionen bekannt sind, in der Akutphase logischerweise detektierbar gewesen sein. Sie sind aber meines Wissens in der Studie so nicht aufgetreten. Von daher stellt sich mir die Frage konkret, unabhängig von der Ressource, von Konzentraten, was konkret der Benefit ist. Wir haben ein neues Medikament, das potenziell Nebenwirkungen hat, die, weil es neu ist, nur bei einer begrenzten Anzahl von Patienten auftreten konnten. Hingegen haben wir ein abstraktes Risiko von Thrombozytenkonzentrat, die im Bereich von 1 : mehreren Millionen liegt, von dem wir wissen. Denn langjährig haben wir Thrombozyten und deren Nebenwirkungen detektiert und dokumentiert. Jenseits der Lebertransplantation und der Immunisierungsthematik, wo liegt der Benefit? Es geht hier um das Prophylaktische bei operativen Eingriffen. Wo habe ich den Benefit, wenn ich einen planbaren Eingriff habe, sozusagen Thrombozyten bestellen kann und die kriegen kann, wo ist der Unterschied, eines der zwei Konzentrate oder dieses Medikament präoperativ zu geben?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Mayer. – Herr Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das kann ich nur aus hepatologischer Sicht beantworten. Beispielsweise wissen wir, dass jenseits von Hepatitis-B-, -C- und HIV-Risiko für die Erythrozytenkonzentrate ein 1 : 5.000- bis 1 : 7.000-faches Risiko beispielsweise für eine Hepatitis-E-Übertragung vorliegt, was zu der Empfehlung des Paul-Ehrlich-Instituts geführt hat, auch die Erythrozytenkonzentrate auf Hepatitis E zu testen. Beispielsweise geht es im Kontext der Leber um deutlich häufiger vorliegende Komplikationen.

Der zweite Punkt ist sicherlich die Assoziation mit einem transfusionsassoziierten Lungenödem. Das ist das sogenannte TRALI, das relativ unberechenbar auch nach mehrfacher Transfusion von Thrombozytenkonzentraten häufig auftreten kann. Da ich nicht beauftragt war, den generellen Zusatznutzen darzustellen, sondern die Fragen der DGVS anzubringen, kann ich das nur aus meiner persönlichen Sicht beantworten. Ich habe dieses Jahr einen Patienten nach einer Lebertransplantation beispielsweise durch ein transfusionsassoziiertes Lungenödem im Rahmen der Transplantation verloren. Somit sind wir stark daran interessiert, in diesem Kontext Transfusionen von Thrombozyten zu reduzieren. Gerade wenn es um planbare, elektive Eingriffe geht, was in meinem Berufsalltag häufig vorkommt, wie ich ausgeführt habe, beispielsweise wenn wir den Patienten für die genannten Untersuchungen einbestellen, die auch mit Polypektomien oder Zahnextraktionen verbunden sein können, manchmal auch mit Biopsien von Organen, sehe und begrüße ich die Verfügbarkeit und den Zusatznutzen eines solchen Präparates, weil ich über eine fünftägige Gabe in einen sicheren Bereich gelangen kann und keine Transfusion durchführen muss. Natürlich gibt es in anderen Tätigkeitsbereichen von anderen Kollegen, die Transfusionen von Thrombozytenkonzentraten vor allem in der Onkologie, in der Hämatologie durchführen, spezielle Konstellationen, in der man zusätzlichen Nutzen erwarten kann. Aber wenn Sie mich nach meiner Berufserfahrung, nach meiner Einschätzung fragen: Ich bin froh, jede Transfusion eines Thrombozytenkonzentrates zu vermeiden. Schlagwort: Hepatitis E, transfusionsassoziiertes Lungenödem, Alloimmunisierung. Das sind Sachen, die deutlich mehr als 1 : 100.000 bis 1 : 1.000.000 auftreten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Herr Mayer, eine Nachfrage.

Herr Dr. Mayer: TRALI ist meines Wissens 1 : 10 bis 1 : 100.000, es ist ein nicht sehr häufiges Event. Wir kennen das Medikament noch nicht sehr gut. Das heißt, da sind Nebenwirkungen in dieser Größenordnung noch nicht bekannt, weil es noch nicht so oft angewendet worden ist.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Für TRALI ist 1 : 5.000 als Inzidenz bekannt.

Herr Dr. Mayer: Ich habe noch eine andere Frage. Ich weiß nicht, ob Sie der richtige Adressat sind oder möglicherweise der Unternehmer. Gibt es Untersuchungen, inwieweit bei Patienten mit zusätzlich gestörter Thrombozytenfunktion, die nicht nur eine niedrige Zahl aufweisen, sondern möglicherweise durch Medikamente oder andere Einflüsse eine Thrombozytenfunktionsstörung haben, die Gabe von Avatrombopag genauso schnell zu der gewünschten Verbesserung der Blutungssituation führen kann, also zu einer prophylaktischen, als Ersatz von Thrombozyten? Bei Thrombozytenfunktionsstörungen sind natürlich die vorhandenen Thrombozyten erst einmal alteriert. Inwieweit hat das einen Einfluss?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich glaube nicht, dass ich der richtige Adressat bin. Ich kann bloß sagen, dass die Querschnittsleitlinien zur Substitution von Blutprodukten die Grenzwerte und die Blutungsrisiko-Einschätzung bei Patienten mit Thrombopenie ohne zusätzliche Thrombozytenfunktionsstörung festgelegt hat, sodass es daraus ableitend wahrscheinlich ist, dass da eine deutlich höhere Konzentration vor der Substitution eine Rolle spielen müsste. Wenn es inhärente Thrombozytenfunktionsdefekte sind, die beispielsweise auf der Strukturstörung eines Oberflächenproteins beruhen, wird das sicherlich durch Avatrombopag nicht korrigiert werden. Aber da müsste ich an die Durchführenden und die Beteiligten der Zulassungsstudien und an die Pharmafirma verweisen.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielleicht kann der pharmazeutische Unternehmer dazu etwas sagen.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Dazu haben wir keine Untersuchungen, keine Daten. In den Zulassungsstudien sind die Patienten mit den chronischen Lebererkrankungen. Dann haben wir die Zulassungsstudie mit Patienten mit der Immunthrombozytopenie, aber darüber hinaus keine Daten dazu.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte eine weitere Frage an Herrn Bruns, und zwar wie er den Ausschluss von Patienten mit einem MELD-Score von über 24 Punkten – in beiden Studien waren die ausgeschlossen – bewertet, ob das sachgerecht ist.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Ich glaube, das ist im Rahmen einer Zulassungsprüfung ein Einschluss- und Ausschlusskriterium, das häufig gewählt wird, weil Patienten mit einem MELD-Score über 24 wirklich schwerkranke Patienten sind, bei denen unerwünschte Ereignisse im Bereich von 90 Prozent stattfinden. Wir haben leider die Situation, dass Zulassungsstudien häufig nicht bei Patienten mit End-Stage-Lebererkrankung oder End-Stage-Nierenerkrankung durchgeführt werden. Ich würde mir wünschen, dass die Zulassung diese Patienten umfasst. Ich würde mir auch wünschen, dass diese Patienten untersucht worden wären, weil das, wenn es darum geht, Patienten mit einer fortgeschrittenen Lebererkrankung invasiven Eingriffen zuzuführen, bedeutsam ist. Ein Patient mit einem MELD-Score von 24 hat eine mittlere Lebenserwartung von etwa einem Jahr. Das heißt, das sind wirklich schwerkranke Patienten. Ich kann aus zulassungstechnischer Sicht und auch aus Studiendesigngesichtspunkten nachvollziehen, diese Patienten nicht einzuschließen, da die Verteilung dieser Patienten einen starken Einfluss auf das Nebenwirkungsprofil haben könnte. Ich weiß aber nicht, ob das die eigentliche Ursache für den Ausschluss dieser Patienten ist.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Professor Bruns. – Dazu hat sich auch der pU gemeldet, Frau Glockner.

Frau Dr. Glockner (Sobi): Ich wollte noch ergänzen, dass wir eine PASS-Studie bei Patienten mit einem MELD-Score über 24 planen. Da läuft gerade die Feasibility. Das heißt, eine solche Studie wird es bei diesen Patienten geben.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Jetzt ist Frau Bickel dran.

Frau Bickel: Eine weitere Frage an Herrn Professor Bruns. Würden Sie sagen, dass es sich schon durchgesetzt hat, das Medikament prophylaktisch zu geben, im Vergleich zu Thrombozytenkonzentraten? Oder wie sehen Sie den Stellenwert dieses neuen Medikaments?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Das kann ich nur subjektiv beantworten. Zahlen liegen mir dazu nicht vor. Ich glaube, dass das Präparat im Moment noch nicht so häufig eingesetzt wird, wie es eingesetzt werden könnte. Ich kann Ihnen aus persönlicher Sicht sagen, dass ich in den letzten drei Monaten keinen Patienten behandelt habe, der Avatrombopag erhalten hat.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Weitere Fragen? – Frau Ludwig, bitte, noch einmal.

Frau Dr. Ludwig: Ich hätte noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Das IQWiG hat in der Nutzenbewertung bemängelt, dass Sie die Anteile von fehlenden Werten für die Patienten mit Blutungen mit einem Schweregrad über WHO-Grad 2 nicht geliefert haben, also die Verteilung der Patienten mit den fehlenden Werten. Können Sie dazu etwas nachliefern oder nicht?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Wer beantwortet das? – Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (Sobi): Wir haben in der Stellungnahme beschrieben, dass die Patienten, bei denen diese Werte nicht vorlagen, die Ergebnisse nicht verzerren. Die Patienten, für die

keine Informationen vorlagen, ob sie ein niedriges, mittleres oder ein hohes Blutungsrisiko hatten, wurden nicht operiert. Deswegen verzerrt das die Ergebnisse nicht. – Habe ich Ihre Frage richtig verstanden bzw. beantwortet?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Ludwig.

Frau Dr. Ludwig: Man hätte wissen müssen, welcher Eingriff bei denen geplant war. Denn sonst weiß man nicht, zu welcher Gruppe sie gehören.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Frau Dr. Becker dazu.

Frau Dr. Becker (Sobi): Wir haben in der Stellungnahme dargelegt, dass die fehlenden Werte für den primären Endpunkt bei der Verzerrung keine Rolle spielen, weil alle Patienten, die keine Werte für den primären Endpunkt hatten, auch keinen Eingriff hatten und daher keine Einordnung in die verschiedenen Blutungsrisiken hatten. Das ist das, worauf Herr Mechelke gerade eingegangen ist. Sie wollten speziell etwas zu den Blutungsereignissen wissen. Da ist es so, dass die Blutungsereignisse überhaupt relativ gering waren. Wie da genau die Verteilung der fehlenden Werte ist, dazu liegen mir keine Informationen vor.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Becker. – Frau Nink vom IQWiG.

Frau Nink: Direkt zu den fehlenden Werten. Aus unserer Sicht ist das vom Ansatz her nicht adäquat, weil die fehlenden Werte nicht für eine ITT-Analyse zur Verfügung stehen. Da würden wir alle Patientinnen und Patienten in der Auswertung sehen wollen, unabhängig davon, ob sie nachher operiert werden. Wie Frau Ludwig es schon beschrieben hat, ist es so, dass es eine geplante OP gibt, die ein gewisses Blutungsrisiko hat. Unabhängig davon, ob die Patientinnen und Patienten diese Operation bekommen haben oder nicht – es wird im normalen Leben auch so sein, dass eine Operation ausfällt –, würden wir sie in der Analyse gerne sehen. Von daher hat sich der Punkt des hohen Verzerrungspotenzials an dieser Stelle für uns nicht aufgelöst.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Das würde gerne Frau Becker vom pU kommentieren. Bitte schön, Frau Becker.

Frau Dr. Becker (Sobi): Es ist so gewesen, dass für die ITT-Analyse des primären Endpunktes Patienten mit fehlenden Werten konservativ imputiert wurden. Das heißt, Patienten mit fehlenden Werten wurden als Non-Responder angesehen. Bei der Betrachtung von Patienten mit verschiedenen Blutungsrisiken gibt es keine fehlenden Werte in diesem Sinne. Da liegen uns die entsprechenden Informationen nicht vor. Nehmen wir die Analysen, die im Bewertungsbericht des IQWiG vorgenommen wurden. In diesem Zahlenwerk arbeiten wir nur mit berichteten Werten.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Frau Becker. – Weitere Fragen? – Frau Nink noch einmal.

Frau Nink: Nur um das klarzustellen: Das heißt, dass wir in den Analysen, in denen das nach dem Blutungsrisiko unterteilt ist, keine ITT-Auswertung haben, weil diese Werte fehlen. In der Gesamtbetrachtung sind sie natürlich enthalten, da sind sie konservativ ersetzt – das haben Sie richtig beschrieben –, aber in den Subgruppenanalysen nicht.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Frau Ahrens, KBV.

Frau Dr. Ahrens: Ich hätte eine Frage an den klinischen Experten, Professor Bruns. Wie ist aus Ihrer Sicht die klinische Einschätzung zu den Nebenwirkungen von Avatrombopag?

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Herr Professor Bruns.

Herr Prof. Dr. Bruns (DGVS): Als Nebenwirkungen sind hier vor allem Nebenwirkungen aufgeführt, die wir bei anderen Wachstumsfaktoren auch sehen, also Bauchschmerzen, Kopfschmerzen, gastrointestinale Verträglichkeit, ohne Unterschiede zwischen den verschiedenen Kontroll- bzw. Placeboarmen. Ich schätze sie als erwartbar und konservativ gut

managebar ein. Mir sind keine Signale aufgefallen, die mich als Kliniker hätten stutzig machen können.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank. – Ist die Frage für Sie beantwortet, Frau Ahrens?

(Frau Dr. Ahrens: Ja, danke!)

Weitere Fragen? – Keine weiteren Fragen? – Wenn das nicht der Fall ist, dann ist die Fragerunde nach 38 Minuten beendet. Ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer, also Ihnen, Herr Hohmann, Gelegenheit geben, die letzten fast 40 Minuten Revue passieren zu lassen und aus Ihrer Sicht zu kommentieren. Bitte schön, Sie haben sozusagen das letzte Wort.

Herr Hohmann (Sobi): Meine Damen und Herren, zunächst ganz herzlichen Dank für Ihre Fragen und die lebendige Diskussion. Ich denke, diese Diskussion hat klar gezeigt, dass es keine einfache Antwort auf die Frage gibt, wann bei CLD-Patienten mit niedrigem Blutungsrisiko des Eingriffs eine prophylaktische Transfusion indiziert ist. Wir haben gesehen, dass bei diesen Patienten für alle Eingriffe eine patientenindividuelle Einschätzung des Blutungsrisikos vorgenommen werden muss. Diese Einschätzung basiert auf einer Vielzahl von Faktoren wie der klinischen Anamnese, Komorbiditäten, Komedikationen, klinischen Faktoren und natürlich auch den lokalen Standards im jeweiligen Zentrum.

Zum Abschluss möchte ich daran erinnern, dass wir es bei der heutigen Diskussion über Avatrombopag mit dem ersten und bisher einzigen verfügbaren Medikament zu tun haben, das es für diese schwer betroffenen Patientengruppen in Deutschland gibt. Durch eine Avatrombopag-Therapie kann diesen Patienten eine Transfusion mit einem Blutprodukt erspart werden. Darüber hinaus wird den Patienten ein dringend benötigter Eingriff überhaupt erst ermöglicht, die auf Thrombozytenkonzentrate nicht adäquat ansprechen oder die aus anderen Gründen nicht mit Thrombozytenkonzentraten versorgt werden können, und das alles bei einer mit Placebo vergleichbaren Sicherheit und einem im Vergleich zu Thrombozytenkonzentraten größeren Zeitfenster für den invasiven Eingriff. Durch Avatrombopag ist eine flexiblere und zugleich verlässlichere Planung invasiver Eingriffe möglich.

Ich möchte mich nochmals für die gute Diskussion bedanken. Wir freuen uns auf den zweiten Teil, zur ITP.

Herr Zahn (stellv. Vorsitzender): Vielen Dank, Herr Hohmann, für Ihre Worte. Sie dürfen sicher sein, dass alles, was hier diskutiert worden ist, in die weitere Diskussion einfließt und eine große Rolle spielt. Ich möchte mich bei allen Teilnehmern ganz herzlich bedanken, insbesondere bei Herrn Professor Bruns, der uns hier Rede und Antwort gestanden hat.

Ich beende damit diese Anhörung und wünsche Ihnen allen einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 15:42 Uhr