

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Fostamatinib (D-556)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 9. November 2020
von 12:00 Uhr bis 12:44 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Grifols Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Pingel
Frau Dr. Oelschlegel
Herr Dr. Klaus
Herr Mager

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Herr Dr. Mechelke
Frau Dr. Glockner

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Sauer
Herr Dr. Leismann

Angemeldete Teilnehmer der Firma **AMGEN GmbH:**

Frau Dr. Schrom
Frau Dr. Friedeberg

Angemeldeter Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer des **Asklepios Klinikums Uckermark:**

Herr Prof. Dr. Matzdorff

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Dr. Meyer

Angemeldete Teilnehmer des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr geehrte Damen und Herren! Es ist 12 Uhr, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses. Wir befinden uns im Stellungnahmeverfahren § 35 a, es geht um den Wirkstoff Fostamatinib zur Behandlung von ITP. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. September dieses Jahres, zu der Stellung genommen haben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, also Grifols Deutschland, dann Amgen, Swedish Orphan Biovitrum, Novartis Pharma, dann gibt es eine gemeinsame Stellungnahme klinischer Experten von Herrn Privatdozent Dr. Meyer, Institut für Transfusionsmedizin der Charité, Herrn Professor Dr. Matzdorff, Asklepios Klinikum Uckermark, von Frau Dr. Alessci, Gerinnungszentrum Hochtaunus, und von Herrn Professor Ostermann, Campus Großhadern München; und es gibt eine gemeinsame Stellungnahme der Fachgesellschaften, nämlich der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, der Gesellschaft für Blutzellen und Gewebe (DGTI) und der Gesellschaft für Thrombose- und Hämostaseforschung (GTH) und eine Stellungnahme des Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa).

Um der guten Ordnung Genüge zu tun, weil wir ein Wortprotokoll führen und die heutige Sitzung aufzeichnen, muss ich die Anwesenheit kontrollieren. Für den pharmazeutischen Unternehmer müssten da sein: Frau Dr. Pingel, Frau Dr. Oelschlegel, Herr Dr. Klaus und Herr Mager, als Experten Herr Professor Wörmann von der DGHO, Herr Professor Dr. Matzdorff vom Asklepios Klinikum Uckermark, Herr Dr. Meyer von der Charité, für Swedish Orphan Herr Dr. Mechelke und Frau Dr. Glockner, für Novartis Frau Dr. Sauer und Herr Dr. Leismann, für Amgen Frau Dr. Schrom und Frau Dr. Friedeberg, für den vfa Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner. – Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Ich sehe nichts. Dann ist die Anwesenheit festgestellt.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer einleitend die Möglichkeit geben, zu der Dossierbewertung des IQWiG und den sich für ihn daraus ergebenden maßgeblichen Punkten Stellung zu nehmen. Anschließend machen wir die bereits bekannte Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Mager, Sie haben das Wort.

Herr Mager (Grifols): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für den freundlichen Empfang, Ihre einleitenden Worte und die Möglichkeit, dass wir zu Beginn dieser Anhörung die wichtigsten Aspekte zu Fostamatinib unsererseits darstellen dürfen.

Bevor ich hiermit beginne, möchte ich Ihnen kurz meine Kolleginnen und Kollegen für die heutige Anhörung vorstellen. Da wir uns zum ersten Mal im Prozess der frühen Nutzenbewertung befinden, möchte ich einige einleitende Worte zum Unternehmen Grifols sagen.

Zu meiner linken Seite sitzt Frau Dr. Sabine Pingel, zu meiner rechten Seite Frau Dr. Oelschlegel, die gemeinsam die medizinische Abteilung vertreten. Aus Hamburg zugeschaltet ist Herr Dr. Johannes Klaus, der maßgeblich an der Erstellung des Dossiers beteiligt war. Mein Name ist Steffen Mager, und ich bin bei Grifols für den Geschäftsbereich Neurologie, Immunologie, Intensivmedizin und Hämatologie zuständig.

Das Unternehmen Grifols ist ein globales Gesundheitsunternehmen, das 1909 in Barcelona gegründet wurde. Unsere vier Geschäftsbereiche Bioscience, Diagnostic, Hospital und Bio Supplies entwickeln, produzieren und vermarkten innovative Lösungen und Dienstleistungen, die in mehr als hundert Ländern erhältlich sind. Grifols gilt als einer der Pioniere der Plasmaindustrie mit einem stetig wachsenden Netzwerk von Spendezentren weltweit und verarbeitet gesammeltes Plasma zu lebenswichtigen Medikamenten für die Behandlung seltener chronischer und manchmal lebensbedrohlicher Erkrankungen.

Fostamatinib ist das erste Small Molecule und damit der erste nicht plasmabasierte Wirkstoff, den Grifols im Bereich Bioscience auf den Markt bringt. Was ist das Besondere an Fostamatinib? Fostamatinib ist der erste zugelassene Milz-Tyrosinkinase-Inhibitor und beruht damit auf einem völlig neuen Wirkprinzip. Seit Januar 2020 ist Fostamatinib von der Europäischen Kommission für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Immunthrombozytopenie, die gegenüber anderen Behandlungsarten therapieresistent sind, zugelassen. Dieses Anwendungsgebiet ist Gegenstand der heutigen Anhörung.

Lassen sie mich daher kurz erläutern, um welche Patienten es im Folgenden geht. Patienten mit einer Immunthrombozytopenie leiden an einem pathologischen Antikörper-vermittelten Abbau von Thrombozyten, wodurch es zu einer Thrombozytopenie kommt. Diese Thrombozytopenie ist ursächlich für die erhöhte Blutungsneigung der Patienten. Circa 60 bis 70 Prozent der Patienten sind von Blutungssymptomen betroffen. Die Blutungssymptome reichen dabei von Kapillarblutung über Schleimhaut- und Organblutung bis hin zu den glücklicherweise seltenen intrakraniellen und manchmal auch tödlichen Blutungen. Das Risiko, eine Blutung zu erleiden, verunsichert die Patienten und schränkt sie in ihrem Alltag ein. Insbesondere stellen aber die momentan verfügbaren Therapien teilweise eine Belastung dar. Die zu Beginn der Therapie angewandte Gabe von Kortikosteroiden ist oft mit schweren Nebenwirkungen behaftet. Eine langfristige Gabe wird daher nicht empfohlen. In der Praxis werden jedoch viele Patienten viel zu lange mit Kortikosteroiden therapiert. Andere Immunsuppressiva, die oft eingesetzt werden, sind mit einer erhöhten Infektionsneigung verbunden. Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten (TRA) sind daher eine wichtige Alternative, decken aber den therapeutischen Bedarf nicht vollständig. Sie können zum Beispiel problematisch sein, wenn ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht oder die wöchentliche subkutane Injektion von Romiplostim oder Einschränkungen bei den Mahlzeiten von Eltrombopag nicht akzeptabel sind. Dies dürften zum Teil Gründe dafür sein, dass trotz der Verfügbarkeit der TRAs viele Patienten immer noch sehr lange mit Kortikosteroiden behandelt werden. Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass dringend therapeutische Alternativen in diesem Anwendungsgebiet benötigt werden, um eine individuell an die Bedürfnisse der Patienten angepasste Therapie zu ermöglichen.

Fostamatinib stellt eine neuartige Therapie für Patienten mit chronischer ITP dar. Durch die Hemmung des pathologischen Abbaus von Thrombozyten wird der krankheitsauslösende Prozess direkt adressiert. Wenn wir uns diesen pathologischen Abbau bildlich als das Abfließen von Wasser aus einem leckenden Fass vorstellen, so gießen wir nicht einfach oben Wasser nach, sondern stopfen das Leck. Fostamatinib erreicht dies durch eine spezifische Inhibierung der Phagozytose von Thrombozyten durch Makrophagen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Fostamatinib wurde in zwei randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Hier erreichten Patienten unter der Behandlung mit Fostamatinib signifikant häufiger eine dauerhafte Erhöhung ihrer Thrombozytenzahl. Die unerwünschten Ereignisse waren dabei in der Regel von milder und moderater Ausprägung. Fostamatinib kann als Tablette oral und unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden, was die Therapie wesentlich vereinfacht. Fostamatinib ist ein wichtiger neuartiger Therapieansatz für Patienten mit chronischer ITP, und wir sind davon überzeugt, sich dass sich diese neue Option dauerhaft als Baustein in der Therapie der chronischen Immunthrombozytopenie etablieren wird. – Herzlichen Dank. Wir freuen uns auf die Diskussion.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Mager, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, an die Praktiker. Wir haben eine Reihe von verfügbaren Arzneimitteln zur Behandlung der ITP, und deshalb stellt sich die Frage: Welche Patienten würden aus Ihrer Sicht von einer Therapie mit Fostamatinib profitieren?

Dann ist für uns eine sehr relevante Frage, ob bei dem Patientenkollektiv der Zulassungsstudien von einer Therapiebedürftigkeit im klinischen Sinne auszugehen ist; denn wir haben gesehen, dass zu Studienbeginn bei einer Reihe von Patienten keine relevanten Blutungssymptome vorgelegen haben und circa die Hälfte der Patienten zu Studienbeginn keine Therapie erhielt. Ist das also das relevante Patientenkollektiv, das behandlungsbedürftig ist?

Dritte Frage: Der pU gibt im Dossier circa 4 200 bis etwas über 9 000 Patienten in der GKV-Zielpopulation an. Gibt es aus Ihrer Sicht eine Möglichkeit, abzuschätzen, wie viele Patienten in Deutschland gegenüber anderen Behandlungsarten resistent sind; denn das entspricht dem Anwendungsgebiet. Das ist auch eine Frage, die für uns offen ist und auf die wir eine Antwort erhoffen.

Ich frage jetzt in die Runde: Herr Wörmann, Herr Matzdorff, Herr Meyer – wer möchte dazu irgendetwas sagen? – Herr Professor Wörmann, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz, damit wir alle auf demselben Stand sind: Wir haben die Kamera etwas anders gerichtet. Das Besondere ist, dass über meine linke Schulter Paul Gottlieb Werlhof schaut. Das ist der, der dem Krankheitsbild ursprünglich seinen Namen gegeben hat, Ende des 17. Jahrhunderts geboren und Arzt in Helmstedt am Königlichen Hof in Hannover. Er hat zum ersten Mal die Thrombozytopenie bei einer jungen Frau beschrieben, die so passen würde, wie wir es danach definiert haben. Inzwischen wissen wir, dass es biologisch eine Immunthrombozytopenie ist, deshalb ist international der Morbus Werlhof nicht mehr dabei. Aber da das Bild nun mal in meinem Zimmer hängt, dachte ich, passt das ganz gut. Wir schaffen es bei Weitem nicht, für jede Anwendung so passend ausgerüstet zu sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sie haben viel in Ihrem Zimmer hängen, Herr Wörmann. Ich komme einmal mit einer Umzugskiste hin. Das hatte ich Ihnen schon mal angedroht, das können wir jetzt zu Protokoll geben: Wenn ein paar Bilder fehlen, dann kann man beim G-BA und beim Hecken im Büro schauen. – Aber jetzt zur Frage, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich nehme die kriminelle Energie zur Kenntnis. – Ich fange vorn an. Es geht, glaube ich, um die Frage der Therapiebedürftigkeit, und dabei geht es auch um die Frage der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Da gibt es eine Diskrepanz, dass der G-BA festgelegt hat, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie ein Thrombopoietin-Rezeptor-Agonist wäre, also Romiplostim und Eltrombopag. In der Studie ist gegen Placebo kontrolliert worden. Das greift genau das auf, was Sie gerade gefragt haben, was für diese Patienten geeignet ist.

Die Diskrepanz, die es hier gab, war, dass die Patienten in der Studie eine relativ geringe Blutungsneigung hatten. Das ist, glaube ich, in der Tat die Rechtfertigung, dass man eine solche Studie gegen Placebo machen darf. Wir haben in unserer Stellungnahme sehr deutlich betont: Wir finden es richtig, dass man diese neue Substanz nicht gegen Placebo, sondern gegen ein TRA verglichen hat, und das liegt in der Krankheit selbst. Die Diskrepanz, die wir hier haben, ist, dass die Scores zur Erfassung der Blutungsneigung einen relativ niedrigen Score für den Median dieser Patienten gezeigt haben. Das reflektiert aber nicht die Krankheit beim Patienten, die Morbidität. Eine Besonderheit bei diesen Patienten ist, dass viele von ihnen mit sehr wenigen Thrombozyten – der Normwert ist 150 000 und diese Patienten haben manchmal 10 000 und weniger – trotzdem nicht bluten. Deshalb fallen die formal im Score nicht in eine schwierige Kategorie, aber klinisch sind sie enorm belastet.

Ich glaube, das geht in der Diskussion gleich noch an die beiden Kollegen, weil wir in der Leitlinie dieses Mal sehr deutlich betont haben, dass Patienten mit diesen niedrigen Thrombozyten eine Krankheitsbelastung haben, die der von Krebspatienten ähnelt. Das kann man wahrscheinlich am besten daran sehen, dass, wenn der Patient weiß, dass er so gut wie keine Thrombozyten hat, er nicht unbelastet im

Leben sein kann, sondern sich sehr krank fühlt. Obendrein scheint die Immunaktivität der Krankheit auch noch eine Fatigue-Symptomatik auszulösen. Mein Vorschlag wäre, dass einer der beiden Kollegen – – Ich weiß nicht, ob Herr Meyer mit der Krankheitssymptomatik beginnen will, und dann stellt Herr Matzdorff vielleicht die Kriterien heraus, von denen wir trotzdem denken, dass Fostamatinib, obwohl wir die TRAs haben, eine Lücke füllt. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Wer möchte weitermachen? Herr Meyer oder Herr Matzdorff? – Herr Dr. Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Die Krankheitssymptomatik hat Herr Wörmann schon sehr schön geschildert. Wir haben tatsächlich Patienten, die häufig keine wirklich sehr starken Blutungen haben, auch wenn sie niedrige Thrombozytenzahlen haben, aber sie leiden sehr stark unter der Angst, eine Blutung zu bekommen. Das schränkt ihre Lebensqualität und ihr soziales Leben massiv ein, aber auch ihr berufliches Leben. Das ist ein großer Faktor, den man bisher bei ITP so nicht wahrgenommen hat, der aber deutlich relevant und aus meiner Sicht auch behandlungsbedürftig ist. Ich erlebe in meiner Praxis oft, dass die Patienten zumindest entspannter werden, wenn sie etwas höhere Thrombozytenzahlen haben, wobei wir in den Leitlinien klar gesagt haben, dass wir keinen Grenzwert festlegen, wo tatsächlich behandelt werden muss, und das primär aber an der Blutungssymptomatik festmachen.

Aber nehmen Sie zum Beispiel eine weibliche Patientin, die normalerweise keine Blutungssymptomatik hat, aber unter einer Hypermenorrhoe leidet, die regelmäßig wiederkommt, dann ist das für diese Frau sehr belastend. Es ist wichtig, dass wir diese Patienten therapieren. Da sind Medikamente jenseits von Kortikosteroiden ganz wichtig, weil wir wissen, dass die Langzeitnebenwirkungen dieser Medikamente sehr schwer sind und Infektionen mit zu den häufigsten Todesursachen im Alter führen. Da ist die immunsuppressive Therapie gerade mit Steroiden aus meiner Sicht das ganz große Problem. Da ist es wichtig, Medikamente zu haben, die wie zum Beispiel bei Fostamatinib gezielt nur einen ganz kleinen Teil des Immunsystems inhibieren, und die, wie wir aus den Zulassungsstudien gesehen haben, offensichtlich zu keinem erhöhten Infektionsrisiko führen oder Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten, die einen ganz anderen Mechanismus haben, aber das Immunsystem nicht angreifen. Von daher sehe ich hier einen ganz wichtigen Schritt, den Patienten eine noch bessere Behandlung anbieten zu können. – Vielleicht will Herr Matzdorff noch etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Meyer. – Herr Professor Matzdorff. Ich musste nur den Namen Dr. Meyer nennen, damit wir ihn im Protokoll haben. Herr Matzdorff, Entschuldigung, dass ich dazwischen gegangen bin. Sonst suchen wir nachher: Wer war es. – Bitte schön, Herr Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Erst einmal vielen Dank für die Einladung und die einleitenden Worte meiner Vorredner. – Ich habe von einem Patienten den Satz bekommen: Ich habe eine ITP, ich habe niedrige Thrombozyten, ich blute nicht, aber ich komme mir vor wie jemand mit einer Bienenstichallergie, der über eine Blumenwiese gehen will. Es kann immer etwas passieren, es muss nichts passieren, und das belastet die Patienten außerordentlich. Das belastet sie nicht nur, wenn sie sehr niedrige Thrombozyten haben, sondern das belastet sie auch, wenn sie Werte zwischen 30 000 und 50 000 haben, oder – wir haben es hier mit einigen älteren Patienten zu tun, das mittlere Alter liegt mittlerweile schon über 55 Jahre – Blutverdünner aus anderen Gründen für eine Herzerkrankung, für einen Stent, für ein Vorhofflimmern einnehmen müssen. Wir haben also eine sehr bunte Situation. Wir erleben, dass Patienten mit Medikamenten, die sie in der Erstlinie oder darauffolgend verordnet bekommen haben, mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten nicht zurechtkommen; entweder

dass sie die Nahrungsrestriktionen nicht einhalten können oder dass sie sich die Spritzen nicht geben wollen, nicht geben können – das betrifft meistens ältere Patienten – oder dass man ihnen gesagt hat – es gibt viele Selbsthilfegruppen und Informationsquellen –, wenn du eines dieser Medikamente nimmst, bekommst du möglicherweise eine Thrombose.

Das führt in der Praxis dazu – ich nenne einmal eine überschlägige Zahl; bitte nageln Sie mich darauf nicht fest –, dass vielleicht 50, 60 Prozent der Patienten mit einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten gut bedient sind, die restlichen aber nicht. Das war auch der Grund für die Stellungnahme von Herrn Meyer, Frau Dr. Alesci, Herrn Ostermann und mir. Wir bekommen hier ein neues Medikament in die Hand, mit dem wir für unsere Patienten nicht nur einen Anstieg der Thrombozytenzahl, sondern auch eine Besserung der Lebensqualität erreichen können. Also, es besteht eine Clinical Need – so nennt man das – nach weiteren Wirkstoffen in diesem Bereich, die nicht das Spektrum der bisherigen Medikamente wiederholen, sondern etwas Neues darstellen. Ich denke, dass Fostamatinib einen sehr guten Platz finden wird. Die Zahlen aus den USA zeigen, dass es dort zunehmend verordnet wird. Es ist nicht gegen die anderen Medikamente gerichtet, sondern eine sinnvolle Ergänzung bei bestimmten Patienten, die diese anderen Medikamente nicht einnehmen können oder wollen, also insofern ein wichtiges Präparat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Matzdorff. – Weil Sie gerade davon sprachen, dass es ein Clinical Need für eine bestimmte Patientengruppe gibt: Können Sie die irgendwie quantifizieren? Das war auch Teil der Eingangsfrage. Kann man sagen: Das sind 4 000, das sind 7 000, das sind 10 000, also einfach einen Näherungswert? Kann man das einschätzen?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wenn sich Ärzte auf Zahlen festlegen wollen, ist das immer sehr schwierig. Aber wir haben in unserer Leitlinie eine Beispielrechnung gemacht, dass wir davon ausgehen, dass in der Bundesrepublik zwischen 3 000 und 9 000 Patienten chronische ITP und einen Therapiebedarf haben, entweder weil sie bluten, weil sie für ihren Beruf höhere Werte brauchen oder weil die Werte auch ohne Blutung niedrig sind. Wenn ich von diesen Patienten ausgehe und sage: Davon braucht pi x Daumen – Ärzte rechnen immer gern pi x Daumen – die Hälfte eine alternative Lösung, wäre das etwas, wo wir Fostamatinib einsetzen. Ich kann mir durchaus vorstellen, dass wir in naher Zukunft Fostamatinib gleich als Secondline-Therapie einsetzen, aber das ist Zukunft. Sie haben mich nach einer Zahl gefragt. Ich denke, 4 000 ist eine vernünftige Zahl, 4 000 bis 5 000 Patienten, die dafür infrage kommen. – Was sagen die anderen Kollegen? Das habe ich jetzt am Tisch gerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, ich habe Herrn Wörmann schon. – Herr Professor Matzdorff, danke schön. – Herr Wörmann, dann Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Da muss ich, glaube ich, nicht viel ergänzen. Wir haben die Leitlinie zusammen gemacht, Herr Matzdorff ist erster Autor bei „Onkopedia“. Wir kommen etwa auf dieselben Zahlen. Wenn wir bei 7 000 Behandlungspflichtigen im Median wären, allerdings ein buntes Spektrum, dazu alle Altersgruppen – Herr Matzdorff hat es schon angedeutet –, vielleicht etwa die Hälfte der jetzigen Patienten damit nicht ausreichend behandelt ist, wären wir ungefähr bei dieser Zahl, wobei man kritisch sagen muss: Wenn man die Remissionsraten anschaut, kommen wir auch mit Fostamatinib nicht auf 100 Prozent Remission. Das heißt, die Zahl der Langzeit zu behandelnden Patienten wird dann etwas niedriger sein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Wörmann. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich habe eine Frage zu den Studien. Mir ist nicht ganz klar geworden, in welchen Therapielinien sich die Patienten hier eigentlich befinden. Die sind alle zum größten Teil mit Glukokortikosteroiden vorbehandelt, haben aber bei Einschluss in die Studie zum hohen Anteil keine bekommen. Sind das Patienten, die sich in der Zweitlinie befinden und eigentlich mit TRAs hätten behandelt werden sollen, oder handelt es sich um Patienten, die sich in der Drittlinie befinden und mit der von den Fachgesellschaften erwähnten Therapie nach Maßgabe des Arztes hätten behandelt werden sollen? Das ist die eine Frage.

Die zweite Frage wäre an die Kliniker, was sich hinter der Therapie nach Maßgabe des Arztes verbirgt, welche Wirkstoffe da tatsächlich eingesetzt werden und wie die Wirksamkeitsnachweise für diese Wirkstoffe aussehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Erster Teil an den pU. Wer macht das zur Studienpopulation? – Frau Pingel, bitte.

Frau Dr. Pingel (Grifols): Einschluss für die Studie war die Vorbehandlung mit einer vorherigen Therapie für die chronische ITP. Die Patienten hatten verschiedene Vorbehandlungen. Es war so, dass die Patienten eine Wash-out-Phase hatten, bevor sie mit Fostamatinib behandelt wurden. Dann war zu diesem Zeitpunkt nur noch eine Begleitmedikation, die definiert war, zulässig, und das war Prednisolon, Azathioprin oder Danazol.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Zweiter Teil der Frage an die Kliniker: Was wären alternative medikamentöse Behandlungsoptionen, und wie ist die Evidenzlage dazu, wenn ich Frau Wenzel-Seifert so richtig zitiere; ich glaube aber ja. – Wer möchte dazu? – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Ich biete an, darauf möglichst kurz zu antworten. – Nachdem wir bei den Patienten Kortikosteroide in der Firstline eingesetzt haben, folgen in der Secondline bisher die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten als medikamentöse Option, und danach kommen viele Medikamente, die aus den 80er-, zum Teil aus den 70er-Jahren stammen: Azathioprin, Danazol – Vincristin wird hoffentlich nicht mehr eingesetzt –, Cyclophosphamid. Das sind Altzulassungen, die bei der ITP noch eingesetzt werden. Dann gibt es das Medikament Rituximab, ein Antikörper, ein immunologisches Präparat, das offiziell nie eine Zulassung für ITP bekommen hat, aber häufig eingesetzt wird, weil es bei Patienten, die thrombozytopen sind und Blutungen haben, in 60 Prozent ein gutes Ansprechen der Thrombozytenzahl erreicht, was leider nicht lange hält. Also, Rituximab ist einer der Player, aber offiziell nicht zugelassen.

Dann gibt es noch das Thema der Splenektomie. Das ist die Milzentfernung, eine Operation, die schon fast hundert Jahre eine Tradition bei der ITP ist, aber vor der viele Patienten zurückschrecken, und in diese Richtung sollte man diese Patienten auch nicht drängen. Also zusammenfassend: In der Secondline werden bisher die Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten eingesetzt. Fostamatinib wäre eine Option in der Secondline bei der chronischen ITP, das heißt nach einem Jahr. Es gibt einige andere Medikamente, überwiegend mit Altzulassung, und den Wirkstoff Rituximab, der allerdings off Label ist. Die Operation, die Milzentfernung, ist ein ganz anderes Herangehenskonzept, das eigentlich nur 2 bis 5 Prozent der Patienten in der Bundesrepublik wählen, in anderen Ländern vergleichbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Matzdorff. – Ergänzung Herr Wörmann oder Herr Meyer, oder ist das so okay? – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht kurz ergänzen, weil wir immer die Diskussion haben, wo die Splenektomie ist. Früher war das die Therapie der Wahl und insofern attraktiv, als es der Abbauort ist. Wir müssen im Moment ganz kritisch sagen, dass wir Patienten mit Splenektomie unter Covid-19 sehr schwierig finden, weil die eine eigene Infektionsgefährdung haben. Insofern ist Splenektomie in der Covid-19-Pandemie kein gutes Thema, aber eine Option. Wie Herr Matzdorff schon dargestellt hat: Wir haben keine weitere zugelassen Medikation. Das heißt, wir haben eine ganze Reihe von Optionen – in der Leitlinie haben wir, glaube ich, sieben verschiedene aufgeführt –, dann wählt der Arzt das aus. Die Antwort auf Frau Wenzel-Seifert wäre vielleicht noch: Wenn ich die beiden zusammengefassten Studien von Fostamatinib richtig im Kopf habe, war der Median der Vortherapien drei. Das heißt, sie waren relativ intensiv vorbehandelt. Für uns wären also eher die Patienten nach TRAs die nächste Zielgruppe für Fostamatinib.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Meyer, haben Sie noch Ergänzungen, oder ist alles gesagt? – Okay. – Dann habe ich jetzt Frau Holtkamp, danach wieder Frau Wenzel-Seifert. – Frau Holtkamp, Patientenvertretung.

Frau Dr. Holtkamp: Guten Tag! Ich habe insgesamt drei Fragen. Meine erste Frage geht an Herrn Matzdorff. Sie hatten sich relativ kritisch zu der Steroidmedikation geäußert, also zu viel und zu lange. Wie sehen Sie den Umstand, dass als Begleitmedikation Steroide gegeben wurden? Ist das so adäquat?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wenn ich gleich darauf antworten darf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Kortikosteroide werden bei unzureichendem Ansprechen gerne als Begleitmedikation gegeben, weil man sieht, dass man, wenn man zwei Mechanismen einsetzt, eine bessere Ansprache erreicht – Komma –, aber: Sie haben auch Patienten, die schon lange auf Glukokortikoiden sind, und wenn Sie die von heute auf morgen absetzen, ist das ein Problem. Das Kortison ist ein beliebtes Medikament. Es wird leider noch zu lange gegeben, es spielt noch eine Rolle auch bei einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten oder einem anderen Wirkstoff. Wenn ich keine ausreichende Wirkung erreiche, mache ich das als Rescue-Medikation noch dazu, aber es sollte möglichst vermieden werden. Es sollte wegen der vielen Nebenwirkungen aus der Mode kommen, so lange Kortikosteroide zu geben.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Vielleicht darf ich dazu etwas ergänzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Es ist wichtig, wenn wir genötigt sind, zum Beispiel ein schlechtes Ansprechen bei den Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten haben und ein Steroid dazugeben, ist das immer eine deutlich niedrigere Dosierung, als wir es normalerweise bei der Steroidmonotherapie machen. – Ich hoffe, ich bin noch da, mein Bild war gerade weg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, Herr Meyer, Sie sind noch da. Wir haben Sie gut verstanden.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Holtkamp?

Frau Dr. Holtkamp: Okay, ich verstehe das so: Als Begleitmedikation ist es akzeptabel, aber dann niedriger dosiert und unter dem Aspekt, dass man es eigentlich ausschleichen möchte. Okay.

Dann meine zweite Frage: Wir sprechen hier überwiegend über die primäre ITP, aber belastend ist es auch für die sekundäre. Wie sehen Sie da den Stellenwert, vor allen Dingen angesichts der Tatsache, dass dort eigentlich die Behandlung der Grunderkrankung im Vordergrund steht?

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Oliver, sag Du mal etwas.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Ich habe Probleme, mein Mikrofon freigeschaltet zu bekommen. – Die sekundäre ITP ist aus meiner Sicht etwas schwierig zu definieren. Was ist tatsächlich die Grunderkrankung? Um einmal ein Beispiel zu konstruieren, da sehe ich einen großen Stellenwert für Fostamatinib durch den Mechanismus. Wir haben eine sogenannte sekundäre ITP, das ist das sogenannte Evans-Syndrom. Das sind Patienten, die sowohl eine autoimmun-hämolytische Anämie als auch eine Immunthrombozytopenie haben. Es gibt bisher dazu keine Studien, deshalb ist es rein theoretisch und spekulativ, bedeutet aber eine Möglichkeit, in diesem Fall beide Erkrankungen, die sich zusammen äußern, mit einem Medikament behandeln zu können. Die Patienten mit Evans-Syndrom sind bisher an eine lang dauernde immunsuppressive Therapie, oft aus Kortikosteroiden und Azathioprin, gebunden. Das ist für mich, denke ich, ganz wichtig, in diesem Fall der sekundären ITP. Darin sehe ich einen großen Nutzen, oder ich könnte mir einen großen Nutzen von Fostamatinib gut vorstellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Dr. Meyer. – Ergänzungen? Herr Matzdorff, Herr Wörmann? Keine? – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Wir haben eigentlich wenig Medikamente für die sekundäre ITP. Traditionell wurden diese Patienten wie ITP-Patienten behandelt, aber durch die Formulierung der Fachzulassung der Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten sind die aus dieser Therapie herausgefallen. Früher waren die da drin. Wenn ein Patient mit einer autoimmunen Thrombozytopenie im Rahmen einer anderen Autoimmunerkrankung Lupus oder beim Evans-Syndrom vor mir steht, haben wir eigentlich nicht viel für die Behandlung. Insofern wäre es sinnvoll, diese Substanz dazu einzusetzen, obwohl das nicht die primäre Zielrichtung der Studien gewesen ist; also, für den Arzt vielleicht ein zusätzliches Sahnehäubchen, aber ich glaube nicht das Hauptthema in unserem täglichen Geschäft.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Matzdorff. – Herr Wörmann, okay oder Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, keine Ergänzung. Wir haben bisher keine Standardempfehlung für die sekundäre ITP, weil das ein sehr heterogenes Patientenkollektiv ist. Wie ich schon sagte: An erster Stelle steht die kausale Therapie dessen, was es verursacht hat, und wenn wir das nicht hinbekommen, dann kommt vielleicht auch Fostamatinib infrage. Wir würden es nicht an die erste Stelle setzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Holtkamp, dritter Fragenteil.

Frau Dr. Holtkamp: Bei der dritten Frage geht es um die Nebenwirkungen. Fostamatinib hat vor allen Dingen dann einen Stellenwert, wenn die TRAs zum Beispiel aus anderen Gründen wegen Thrombosegefahr nicht infrage kommen. Wie schätzen Sie das Nebenwirkungsprofil von Fostamatinib ein, insbesondere im Hinblick auf die Hypertonie und die Neutropenie?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Dr. Meyer, bitte.

Herr Dr. Meyer (Charité Berlin): Das Medikament ist noch sehr neu. Wir haben es erst seit Juli in der Hand, und ich persönlich habe bisher drei Patienten mit diesem Medikament anbehandelt, sodass das Nebenwirkungsprofil sehr schwer einzuschätzen ist. Was wir aus den Studien sehen, muss sich in der Realität nicht abbilden. Was ich im Moment sagen kann, ist: Neutropenien habe ich bisher bei diesen drei Patienten nicht gesehen, die Blutdruckwerte sind bei diesen Patienten auch stabil. Bei einem Patienten musste ich die Therapie unterbrechen, weil es einen Transaminaseanstieg gab, bei dem aber nicht Fostamatinib der Grund war, sondern eine Lebererkrankung. Von daher würde ich im Moment sagen, es geht ganz gut. Was es in der Realität zeigt, wissen wir sicherlich erst in ein paar Monaten oder Jahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meyer. – Ergänzung Herr Matzdorff oder Herr Wörmann? Nein? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht bezüglich der Neutropenie ergänzen. Insgesamt waren 6 Prozent Neutropenien, aber nicht in schweren Graden. Insofern denken wir, dass das nicht wirklich kritisch ist. Wir können es trotzdem sagen: Für unsere Fragestellung hier wäre es ideal, wenn man eine randomisierte Studie gegen TRA hätte. Wir vergleichen hingegen Placebo, und da kommt heraus, dass die Rate schwerer Nebenwirkungen in dem gemischt behandelten Placebokollektiv verglichen mit Fostamatinib identisch ist, also keine hohe Rate schwerer Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Keine Ergänzung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann frage ich noch mal Frau Holtkamp. Okay. – Dann Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich würde gern noch einmal auf die Studien und meine initiale Frage zurückkommen. Sie haben mir vorhin erläutert, dass das Einschlusskriterium die Vorbehandlung mit mindestens einer Therapie gewesen sei. Für diese Patienten – so habe ich das jetzt gelernt – wären eigentlich TRAs indiziert. Das ist, glaube ich, auch von den Fachgesellschaften so bestätigt worden und den Leitlinien zu entnehmen. Ich habe noch nicht ganz verstanden, wie hoch der Prozentsatz der Patienten in den Studien war, die tatsächlich für ein TRA infrage gekommen wären, weil sie es noch nicht bekommen haben. Wir haben gehört, dass es in der Drittlinie noch eine ganze Reihe von Therapiemöglichkeiten gibt, die – so habe ich es verstanden – in der Praxis durchgeführt werden, sodass sich die Frage stellt, warum die Patienten, die die Zweitlinie vielleicht schon hinter sich hatten, nicht mit den dafür infrage kommenden Wirkstoffen behandelt worden sind. Das ist ein Placebovergleich gewesen. Anschließend hätte ich gern von den Klinikern noch gewusst: Halten Sie einen Placebovergleich für irgendwelche Patienten für angemessen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Dann zunächst einmal der pU, dann die Kliniker. – Frau Dr. Pingel, bitte.

Frau Dr. Pingel (Grifols): Man muss sich vielleicht vor Augen führen, dass wir zum Zeitpunkt der Studienplanung mit den Behörden gesprochen haben. Die Studie als placebokontrollierte Studie zu designen, war mit der FDA abgestimmt, und natürlich entspricht sie auch der Leitlinie der EMA für die klinische Entwicklung in der ITP. Es ist so, dass die Studien international liefen und zu diesem Zeitpunkt international eine große Heterogenität in der Therapielandschaft herrschte, sodass eine Placebokontrolle zu diesem Zeitpunkt die einzig sinnvolle Lösung war, um dem Rechnung zu tragen. Wenn man sich das jetzt noch einmal anschaut, um vielleicht direkt auf Ihre Frage der TRAs einzugehen, ist es schon so, dass auch in der Studie fast 50 Prozent aller Patienten bereits mit TRAs behandelt wurden. Wenn man wiederum die internationale Vielfalt – wo wird das getan, wo nicht? – berücksichtigt, denke ich, ist das eine gute Zahl.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Die Kliniker, bitte. – Herr Professor Matzdorff.

Herr Prof. Dr. Matzdorff (Asklepios Klinikum Uckermark): Ich werde auf den zweiten Teil zuerst antworten, die weiteren Medikamente, die bei der ITP eingesetzt werden. Ich habe vorhin nicht zufällig das Wort „Altzulassung“ benutzt, weil viele dieser Medikamente weder in Studien, die unserem heutigen Standard entsprechen, geprüft wurden, noch so sichere Nachweise der dauerhaften Wirksamkeit erbringen. Eine Endoxan-Dauertherapie ist durchaus belastend, auch andere Immunsuppressiva. Vincristin haben wir zum Glück verlassen. Das sind Medikamente, die würde ich – in Anführungsstrichen – als „problematisch“ bezeichnen. Viel lieber setzt man dann ein Medikament ein, das in einer Phase-III-Studie untersucht worden ist, das nach unseren aktuellen Studienkriterien untersucht worden ist, so dass ich Fostamatinib ganz sicher vor diese anderen Drittlinien-Medikamente setzen würde. Warum der Vergleich nicht mit einem Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten – – Das sind die strukturellen Einschränkungen gewesen, die die Kollegin von Grifols eben schon beschrieben hat. Tatsächlich ist es aber so, dass viele Patienten mit Thrombopoetin-Rezeptor-Agonisten entweder einmal eine kurze Erfahrung gehabt haben, dass das nicht funktioniert hat oder gehört haben – die Patienten tauschen sich intensiv aus. Das Erlebnis eines Patienten vor einer Woche, der sagte: Ich habe gehört, dass dieses Medikament nur nüchtern eingenommen werden kann, und das schaffe ich nicht, ich bin Diabetiker, ich muss regelmäßig etwas essen. Also ergeben sich daraus schon Einschränkungen. Der tägliche Ablauf ist durchaus bunter, als wir uns das in der theoretischen Abfolge der Medikamente vorstellen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ergänzungen? Herr Meyer oder Herr Wörmann? – Herr Meyer schüttelt mit dem Kopf, Herrn Wörmann sehe ich nicht. – Frau Wenzel-Seifert, sind damit Ihre Fragen beantwortet? Ich glaube nicht so ganz.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, nicht so richtig zufriedenstellend, aber beantwortet im Prinzip schon, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. – Weitere Fragen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Soll ich versuchen, die erste Frage der Randomisierung zu beantworten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, das war sehr dünn. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, dass wir in Deutschland eine solche Studie allein schwer hätten durchführen können. Bei unseren Patienten ist die Frage zuerst: Will man behandeln oder nicht? Wenn die Patienten unter der Erkrankung leiden oder Blutungszeichen haben – Herr Meyer und Herr Matzdorff haben deutlich gesagt, wie belastet die Patienten sind –, dann wäre es in Deutschland

schwierig, einen solchen Patienten gegen Placebo zu randomisieren. Wenn sich die Patienten für eine Therapie entscheiden, möchten sie auch behandelt werden. Wenn Sie fragen, ob die Studie dem deutschen Kontext entspricht: Ich glaube, so, wie sie das entschieden haben, indem sie die zweckmäßige Vergleichstherapie nicht als Nichttherapie, sondern als ein TRA ausgedrückt haben, das ist unsere Behandlungssituation. Die Patienten sagen zuerst, ich habe die niedrigen Thrombozyten, das blutet zwar nicht lebensgefährlich, aber ich halte das nicht aus, ich möchte behandelt werden, und das wäre dann das Design einer Studie gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann schaue ich in die Runde. Weitere Fragen? – Ich sehe niemanden. – Nein. Dann können wir die Fragerunde beenden, und ich würde dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der letzten 42 Minuten zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Mager, bitte.

Herr Mager (Grifols): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank auch im Namen meiner Kolleginnen und Kollegen für die heutige spannende und diskussionsreiche Anhörung. Lassen Sie mich zum Abschluss kurz zusammenfassen: Fostamatinib ist der erste zugelassene Milztyrosinkinaseinhibitor, der zielgerichtet den unphysiologischen Abbau von Thrombozyten unterbindet. Im Rahmen der angesprochenen zwei randomisierten und placebokontrollierten Doppelblindstudien wurde das Sicherheits- und Wirksamkeitsprofil von Fostamatinib nachgewiesen. Die behandelten Patienten erreichten unter der Behandlung signifikant häufiger eine dauerhafte Erhöhung ihrer Thrombozytenzahl. Fostamatinib vereinfacht die Therapie aufgrund der oralen Anwendung unabhängig von Mahlzeiten und bietet daher einen Vorteil für Patienten. Des Weiteren ist Fostamatinib eine Alternative, wenn für die Patienten ein erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse besteht. Zusammenfassend stellt Fostamatinib einen wichtigen neuen Baustein in der Therapie der chronischen ITP dar und wurde als solcher bereits wie in den Leitlinienempfehlungen gleichberechtigt zu den TRAs aufgenommen. – Herzlichen Dank für die heutige Anhörung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Mager, für diese Zusammenfassung. – Herzlichen Dank an alle, die uns Rede und Antwort gestanden oder Fragen gestellt haben, für die Beteiligung an dieser Anhörung, die wir damit schließen können. Das, was jetzt diskutiert worden ist, wird selbstverständlich in die Bewertung des Unterausschusses Arzneimittel einfließen. Damit beenden wir diese Anhörung. Wir machen um 14:00 Uhr mit der nächsten Anhörung weiter.

Ein Hinweis noch an Herrn Wörmann: Sie haben eben gesagt, das Bild ist einem Kupferstich nachgebildet oder von einem Kupferstich abgemalt worden. Entweder war der Kupferstich krumm oder das Bild hängt schief. Ich wollte es vorher nicht sagen, weil das Assoziationen an Lorient weckt. Entweder ist die Bordüre über Ihnen, durch die die Heizungsrohre laufen, von den Maurern nicht sauber angebracht oder das Bild muss neu justiert werden; nur damit Sie sehen, dass wir wissenschaftliche Akribie auch auf die Hängung von Bildern in der Charité verwenden. – Danke schön. Damit machen wir Schluss. Dann bis zum nächsten Mal. Sie können es bis nachher richtig hängen, Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nein, das ist die Bordüre. Die ist wirklich schräg.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zum Regal passt es dann wieder, das sehe ich gerade. – Okay, alles klar. Dann haben wir das Problem gelöst. Ich bedanke mich, bis nachher.

Schluss der Anhörung: 12:44 Uhr