

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Lusutrombopag (D-731)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 11. April 2022
von 16:30 Uhr bis 17:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



Angemeldete Teilnehmende der Firma **Shionogi GmbH:**

Frau Brozek

Frau Dr. Heiden

Herr Dr. Kölling

Herr Volz

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselkrankheiten (DGVS):**

Herr Prof. Dr. Lange

Angemeldeter Teilnehmender für das **Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Dr. Günther

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

Frau Dr. Glockner

Herr Dr. Mechelke

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Anton

Frau Berthold

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA (BMS):**

Frau Bazarganipour

Frau Glogger

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.:**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses, §-35-a-Verfahren, Markteinführung von Lusutrombopag, angewendet zur Behandlung von schweren Thrombozytopenien bei Erwachsenen mit chronischer Lebererkrankung, die sich invasiven Eingriffen unterziehen müssen. Wir haben als Basis der heutigen Anhörung die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Februar diesen Jahres, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer Shionogi GmbH Stellung genommen hat und zum anderen die Deutsche Gesellschaft für Gastroenterologie, Verdauungs- und Stoffwechselerkrankungen, Herr Günther vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, dann Bristol-Myers Squibb, Swedish Orphan Biovitrum GmbH, der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller Stellung genommen haben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir wieder Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer sind zugeschaltet Frau Dr. Heiden, Frau Brozek, Herr Dr. Kölling und Herr Volz, für die DGVS Herr Professor Dr. Lange, Herr Günther vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Frau Dr. Glockner und Herr Dr. Mechelke von Swedish Orphan, Herr Anton und Frau Berthold vom BPI, Herr Rasch vom vfa und Frau Glogger von Bristol-Myers Squibb. Außerdem müsste Frau Bazarganipour von Bristol-Myers Squibb zugeschaltet sein.

(Frau Glogger (BMS): Sie ist nicht anwesend, sie ist krank!)

– Sie ist nicht anwesend. – Dann stelle ich zunächst die Frage: Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Wer möchte für den pharmazeutischen Unternehmer die Einführung übernehmen?

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Das würde ich übernehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jawohl, Herr Dr. Kölling, dann haben Sie das Wort.

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren des Unterausschusses! Liebe Anwesende! Vielen Dank erst einmal für die Möglichkeit einer kurzen Einführung und dafür, dass Sie uns die Möglichkeit geben, zu Beginn kurz auf die wichtigsten Punkte der Nutzenbewertung unseres neuen Thrombopoietin-Rezeptoragonisten Lusutrombopag einzugehen.

Ich möchte die Möglichkeit nutzen, zunächst meine Kolleginnen und Kollegen hier vorzustellen. Von der Firma Shionogi Deutschland sind anwesend Frau Heiden aus der medizinischen Abteilung, Frau Brozek, die für die Erstellung des Nutzendossiers verantwortlich war, und Herr Volz aus dem Bereich Market Access. Mein Name ist Axel Kölling; ich bin Geschäftsführer der Shionogi GmbH.

Erlauben Sie mir noch kurz ein paar einführende Worte auch zu unserem Unternehmen. Shionogi ist ein japanisches Pharmaunternehmen, das 1878 im japanischen Osaka gegründet wurde. Seit 2019 haben wir unsere deutsche Niederlassung mit dem Sitz hier in Berlin. Unser Schwerpunkt liegt in der Forschung und Entwicklung innovativer Medikamente. So ist auch das Produkt, über das wir hier heute mit Ihnen sprechen, eine Entwicklung unseres Unternehmens.

Worum handelt es sich bei dem Produkt Lusutrombopag? Es ist ein oral wirksamer, niedermolekularer Thrombopoietin-Rezeptoragonist, der selektiv über die Transmembrandomäne des humanen Thrombopoietin-Rezeptors auf die Megakaryozyten wirkt und dadurch letztendlich zum Anstieg an Thrombozyten im Körper führt. Lusutrombopag ist indiziert zur Behandlung der schweren Thrombozytopenie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit einer chronischen Lebererkrankung, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen.

Besonders bei Patientinnen und Patienten im vorliegenden Anwendungsgebiet ist das Blutungsrisiko sehr stark erhöht, da sie einen Mangel an Thrombozyten aufweisen und sich zudem häufig invasiven Prozeduren – man denke nur einmal beispielsweise an Biopsien – unterziehen müssen. Wichtigstes Ziel der Behandlung mit Lusutrombopag ist die Erhöhung der Thrombozytenwerte zur Verringerung des Risikos von Blutungen während und auch nach dem operativen Eingriff. Eine Entscheidung für oder gegen das Produkt erfolgt immer patientenindividuell.

Die bisher am häufigsten zum Einsatz kommende Behandlungsoption zur Vermeidung eines perioperativen Blutungsereignisses besteht in der prophylaktischen Gabe von Thrombozytenkonzentraten mittels Transfusion. Die Einnahme von Lusutrombopag führt auch zu einer Verringerung von prophylaktischen Thrombozytentransfusionen und Notfalltherapien.

Thrombozytentransfusionen unterliegen, wie wir wissen, Limitationen gerade in punkto Sicherheit, Wirksamkeit und nicht zuletzt Verfügbarkeit. Erstens kann die Gabe von Thrombozytenkonzentraten mit transfusionsbedingten Nebenwirkungen, beispielsweise einer schwerwiegenden allergischen Reaktion oder auch bakteriellen und viralen Infektionen, assoziiert sein. Zweitens können diese potenziellen Komplikationen in seltenen Fällen auch tödlich verlaufen. Drittens stellt auch die rechtzeitige Beschaffung und Verfügbarkeit von Thrombozytenkonzentraten für das Krankenhaus immer wieder eine Herausforderung dar, insbesondere da diese Konzentrate eben nur maximal vier Tage bei Zimmertemperatur haltbar sind und die Qualität der Thrombozyten ab dem ersten Tag abnimmt; ein Einfrieren ist bei den Thrombozytenkonzentraten nicht möglich. Des Weiteren ist man bei diesen auch auf Spendenbereitschaft in der Bevölkerung angewiesen, und zuletzt sei noch bemerkt, dass es für den Einsatz von Thrombozytenkonzentraten keine klinische Evidenz gibt.

Genau hier setzt Lusutrombopag an. Im klinischen Studienprogramm mit den randomisierten kontrollierten Studien L-PLUS 1, L-PLUS 2 und M0626 konnte gezeigt werden, dass die Behandlung mit Lusutrombopag die Gabe von Thrombozytenkonzentraten signifikant vermeiden kann. Alle in den Studien eingeschlossenen Patientinnen und Patienten litten unter einer schweren Thrombozytopenie; das heißt, sie hatten einen Thrombozytenwert unter 50.000/ μ l und waren somit für eine prophylaktische Thrombozytentransfusion indiziert.

Wie bereits vom IQWiG in seiner Dossierbewertung erwähnt, kann eine Vielzahl an weiteren Kriterien für eine Transfusionsbedürftigkeit eine Rolle spielen. Dies konnte in den Studien neben einem Thrombozytenwert unter 50.000/ μ l durch die Studienärzte auch dokumentiert werden. Somit konnte jede Patientin und jeder Patient in beiden Studienarmen bei Bedarf eine Thrombozytentransfusion erhalten, was auch arzt- und patientenindividuell entschieden und durchgeführt wurde. Aus Sicht von Shionogi war die Transfusionsbedürftigkeit bei allen Studienteilnehmern in den Studien L-PLUS 1, L-PLUS 2 und M0626 gewährleistet; somit ist auch der Endpunkt „Vermeidung von Thrombozytentransfusionen“ interpretierbar. Gerade deshalb ist die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Lusutrombopag gerechtfertigt, da die Behandlung zu einer signifikanten und klinisch relevanten Vermeidung von Thrombozytentransfusionen führt. Nicht zuletzt empfiehlt auch die WHO, wo immer möglich, eine Vermeidung von Blutprodukten.

Herr Vorsitzender, meine sehr geehrten Damen und Herren, damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns nun mit Ihnen auf die Diskussion. – Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Kölling, für diese Einführung. Meine erste Frage bezieht sich auf den Punkt, den Sie jetzt eben gerade angesprochen haben. Sie haben gesagt, es war gewährleistet, dass bei Thrombozytenwerten unter 50.000/ μ l in beiden Armen eine Thrombozytentransfusion durchgeführt werden konnte. Das hat bei mir so gewisse Fragezeichen hervorgerufen, weil Sie eben sagen, gerade die Vermeidung von solchen Thrombozytentransfusionen wäre ein wichtiger mit der Therapie verfolgter Zweck bei all den Problemen, die Sie benannt haben.

Deshalb meine Frage an die Kliniker: Wie bewerten Sie jetzt ganz konkret die Vorgabe in der Studie L-PLUS 2, dass bei Erwachsenen, die sich einem invasiven Eingriff unterziehen müssen und die einen Thrombozytenwert von unter 50.000/ μ l aufweisen, eine prophylaktische Gabe von Thrombozytentransfusionen nicht nur erlaubt war, so wie Sie es dargestellt haben, sondern, wenn ich das richtig gesehen habe, sogar durchgeführt werden *sollte*. Das hat bei mir so zwei, drei Fragezeichen im Kopf ausgelöst. Dazu hätte ich gerne eine Einschätzung von den Klinikern.

Als Zweites würde mich interessieren, wie Sie den Stellenwert von Lusutrombopag im Verhältnis zum bereits erwähnten Avatrombopag und den Thrombozytentransfusionen, zu denen Herr Kölling eben schon Stellung genommen hat, im deutschen Versorgungskontext bewerten. Aber zunächst mal zu der Aussage, es sollte eine Thrombozytentransfusion durchgeführt werden – sie war also nicht nur erlaubt –, wenn der Thrombozytenwert < 50.000/ μ l ist. – Vielleicht könnten Sie, Herr Professor Lange oder Herr Günther, uns dazu etwas sagen.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ja, das kann ich gern machen. – Pauschal ist es aus unserer Sicht der Fachgesellschaft nicht so, dass generell vor invasiven Eingriffen Thrombozyten gegeben werden sollten, auch wenn Thrombozytenwerte unter 50/nl vorliegen. Das ist generell üblicherweise nicht indiziert bei Eingriffen mit niedrigem Blutungsrisiko; bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko kann es allerdings durchaus indiziert sein. Es ist schwierig, wirklich exakte Schwellenwerte anzugeben, weil die Blutungsneigung bei Patienten mit Leberzirrhose von vielen Faktoren abhängt. Aus meiner Sicht würde man schon patientenindividuelle Faktoren mit einbeziehen. Insofern halte ich die Empfehlung, pauschal gesagt, für nicht korrekt.

Nichtsdestotrotz gibt es Situationen, bei denen aus unserer Sicht eine Anhebung der Thrombozyten notwendig ist, sei es mit Lusutrombopag, anderen Medikamenten oder mit Transfusionen. Das sind vor allem Eingriffe mit hohem Blutungsrisiko und bei deutlicher Thrombopenie. Ob sie jetzt bei 50 oder unter 30 beginnt, das ist, wie gesagt, schwer einzuschätzen. Die Querschnittsleitlinie des G-BA gibt ja ein paar Anhaltspunkte und sagt: unter 50 zum Beispiel bei percutaner Leberbiopsie. Also, es gibt die Situationen, aber nicht pauschal alle Situationen, die jetzt auch in den Studien als Indikation herangezogen worden sind. Das sehe ich auch so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Herr Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich kann eigentlich nur unterstützen, was Herr Professor Lange gerade formuliert hat. Mein Name ist Rainer Günther, ich komme aus dem UKSH und leite die Hepatologie. Wir sind Transplantationszentrum und eben auch ein Leberkrebszentrum. Das heißt, wir decken sozusagen das gesamte Spektrum der hepatologischen Patienten bis zu End-stage Liver Disease ab; dies nur so zur Einschätzung.

Das, was Herr Professor Lange gesagt hat, entspricht auch dem klinischen Alltag. Wir würden aber sehr zurückhaltend sein; wir würden jede Alternative nutzen, um eine Thrombozytenapplikation zu vermeiden, sei es bei Punktionen, dass wir eben andere Wege gehen, indem wir da transjugulär_oder auch minilaparoskopisch herangehen. Wir haben Patienten, die hier auch im Transplantationsevaluationsprogramm sind, die also die gesamte Diagnostik wie endoskopische Diagnostik und Koloskopie durchlaufen müssen.

Viele haben aber auch einen desolaten Zahnstatus. Da muss man wieder sagen, gerade auch beim zahnärztlichen Eingriff ist es sicherlich so: Wenn das hier bei uns in der Zahnklinik gemacht wird, ist dort kein Bedarf, eine Thrombozytengabe vorzunehmen. Im niedergelassenen Bereich ist es möglicherweise anders, wenn das nicht im LTX-Evaluationsprogramm ist, aber bei denen, die End-stage und stationär sind, haben wir, glaube ich, mittlerweile viele Möglichkeiten, zumindest in dem kurzfristigen Setting auch Alternativen zu finden oder eine Blutstillung durchzuführen, weil die Patienten noch in Überwachung sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. Das beantwortet ja dann auch schon zum Teil die zweite Frage, die ich nach dem Stellenwert von Lusutrombopag im Verhältnis zu

Avathrombopag und Thrombozytentransfusion gestellt hatte. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, sind die Thrombozytentransfusionen, wie es auch der pharmazeutische Unternehmer gesagt hat, eben nicht das Mittel der ersten Wahl, sondern die medikamentösen Therapien sind dem – ohne Ihnen jetzt irgendetwas in den Mund legen zu wollen – vorzuziehen, womit noch keine Wertung zwischen den beiden hier genannten Wirkstoffen benannt ist. Aber das ist, glaube ich, korrekt. So habe ich Sie verstanden. – Ich sehe Nicken.

Herr Dr. Günther (UKSH): Meinerseits ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir diese Frage abgearbeitet. – Dann frage ich nach weiteren Fragen: Wer möchte? – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Ahrens: Ich habe direkt eine Rückfrage an Herrn Professor Günther. Sie haben gerade erwähnt, dass Sie versuchen, jede Transfusion zu vermeiden. Vielleicht können Sie noch einmal dazu ausführen, warum das der Fall ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich bin kein Professor; das ist wichtig. Ich bin zwar hier Kliniker, aber nicht Professor.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer hier sitzt, ist immer Professor, jedenfalls für die Dauer der Anwesenheit.

Herr Dr. Günther (UKSH): Jetzt bin ich durcheinander.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war der Zweck; so machen wir das immer. Wir ernennen die Leute kurzfristig zum Professor, und dann sind sie völlig von der Rolle, und dann haben wir die Anhörung schon beendet. – Herr Dr. Günther, bitte.

Herr Dr. Günther (UKSH): Sagen Sie bitte noch mal die gestellte Frage. Ich habe sie jetzt wirklich im Schnellsuchlauf vergessen.

Frau Ahrens: Ja, die Konfusion tut mir leid. – Ich hatte eine Rückfrage. Sie haben gerade das Statement geäußert, dass Sie versuchen, jede Transfusion zu vermeiden. Vielleicht könnten Sie die Gründe dafür noch einmal ausführen.

Herr Dr. Günther (UKSH): Aber das sind die Gründe, die Herr Professor Lange schon gesagt hat; das ist eben das Generelle. Wir haben sozusagen ein Transfusionsprogramm, wo bestimmte Kriterien vorhanden sind, und das wesentliche Kriterium ist, jede Transfusion, ob es nun Thrombozyten oder Erythrozyten sind, zu vermeiden.

Das Wesentliche sind eben Infektionsrisiken, die sicherlich hier bei uns in Deutschland als minimal anzusehen sind, und Hepatitis E spielt ja Gott sei Dank mittlerweile auch keine Rolle mehr, weil das ja auch schon entsprechend gescreent wird. Das andere sind dann solche Sachen, die wir gerade im Transplantationssetting einbeziehen, ohne dass wir wirklich – das muss man ganz ehrlich sagen – handfeste Beweise dafür haben: Wir sehen nur sozusagen eine Korrelation. Wir sehen, dass bei Patienten, die im Vorfeld, bevor sie transplantiert werden, häufig Blutprodukte bekommen haben, die immunologische Situation nach Transplantation schwieriger ist, dass sie mehr Immunsuppressiva benötigen, weil es dort nach unserer Erfahrung häufiger zu Alloimmunisierungen kommt, und solche Faktoren.

Das ist das Wesentliche, worum es uns geht, zum einen die Risiken der Patienten zu vermeiden, Infektionen, aber zum anderen dann im Transplantationssetting auch immunologische Nebenwirkungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Sehen Sie das ähnlich, Herr Lange? – Ja.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ja, das sehe ich genauso. Dieses potenzielle Risiko der Bildung von Antikörpern, die dann letztlich das Abstoßungsrisiko erhöhen können, halte ich auch tatsächlich für relevant. Jenseits der Transplantation wird natürlich auch das Risiko von Re-

fraktärität gegen weitere Transfusionen mit zunehmender Häufigkeit der Thrombozytentransfusionen gesteigert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist Ihre Frage beantwortet? Ja, okay. – Dann habe ich Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich hatte die Aussagen der Kliniker auch so verstanden, dass Sie gerade aus diesem Grund nicht pauschal bei einer Thrombozytenzahl unter 50.000/ μ l Thrombozytenkonzentrate geben, weil Sie das auf jeden Fall vermeiden wollen.

Aber zu den weiteren Gründen habe ich noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten in Ihrer Einführung gesagt, dass es neben der Thrombozytenzahl auch andere Gründe gab, warum die Patienten Thrombozytenkonzentrate erhalten haben. Welche Gründe waren das? Sie wurden ja auch dokumentiert. Gibt es eine Aufstellung oder eine Zusammenfassung dieser Gründe? Können Sie da etwas sagen, haben Sie dazu Daten, die Sie zur Verfügung stellen können?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Groß. – Wer macht für den pU? – Frau Brozek.

Frau Brozek (Shionogi): Natürlich wurden weitere Faktoren berücksichtigt. Es handelt sich um eine klinische Studie, und in jedem Schritt, in dem der Patient behandelt wird, spielt natürlich das ärztliche Ermessen eine Rolle. Jeder Arzt führt eine Anamnese durch und guckt sich natürlich den Patienten vor einem solchen invasiven Eingriff ausführlich an. Natürlich sind das keine systematischen Faktoren, wo man eine Checkliste mit 40 Elementen ausfüllen kann. Aber in jedem Fall wurde natürlich die patientenindividuelle Situation des Patienten erhoben und auch in die Entscheidung, ob eine Thrombozytentransfusion notwendig ist oder nicht, einbezogen. In der Querschnitts-Leitlinie der BÄK ist das einzig quantifizierbare Kriterium eben der Thrombozytenwert, und dieser wurde deswegen da herangezogen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Groß.

Frau Groß: Ja, ich verstehe das so, dass es dazu keine entsprechenden Daten gibt. – Vielleicht noch eine Nachfrage. In der Studie L-PLUS 2 war auf jeden Fall bei einem Thrombozytenwert unter 50.000 die Gabe von Thrombozytenkonzentraten vorgesehen. Also haben dort doch auch keine weiteren Gründe eine Rolle gespielt. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Dr. Heiden.

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Doch, es haben schon noch Gründe mit hineingespielt; denn vor allem in der L-PLUS-2-Studie wurde ja auch eine Nachbereitungszeit oder eine Nachbeobachtungszeit in dieser Studie eingeführt. Das heißt, da ging es auch um Thrombozytenkonzentrate und/oder um Notfalltherapie nach der Operation, sodass man hier auch sagen kann: Es wurden nicht nur prophylaktische Thrombozytenkonzentrate vermieden, sondern eben auch im Nachgang, im Akutfall oder auch in der Nachbehandlung, wurden Thrombozytenkonzentrate und/oder Notfallbehandlung vermieden, signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): In der L-PLUS 2, obwohl da formuliert war, es sollte durchgeführt werden. Das war ja die Eingangsfrage. Das verstehe ich nicht. Bei den anderen Studien, okay, da kann man sagen – danach hat Frau Groß ja eben gefragt –, es gab ein Raster, ein Checkliste, zack, 44 Punkte, und wenn du 22 mit plus beantwortet hast, zack, geben wir Thrombozyten. Aber bei der L-PLUS 2 war ja gerade die Formulierung, es sollte durchgeführt werden. Nun ist „soll“ nicht „es muss“, –

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): – aber da ist eben die Frage: Gab es denn da irgendwelche Kriterien, die dazu geführt haben, dass aus dem „sollte“ ein „kann“ oder „darf nicht“ oder aus dem „sollte“ ein „muss“ wurde? Ich frage danach, weil dieses „sollte“ mich so verwirrt, weil ja in der Einführung von Herrn Kölling gesagt wurde; das haben die Kliniker bestätigt.

Das Schlimmste, was man machen kann – also nicht das Schlimmste, aber etwas, was man tunlichst vermeiden sollte –, sind eben Thrombozytentransfusionen dann, wenn sie vermeidbar sind. Deshalb bin ich ja so darüber gestolpert, dass in der L-PLUS 2 – das ist ja jetzt der Punkt, den Frau Groß adressiert hat – dann eben von „sollte“ die Rede ist. Das hat sich für mich auch so gelesen: Wenn es keine vernünftigen Gründe gibt, dann macht man das unter 50.000. – Und dazu sagen Sie jetzt: Nein, es war anders. – Das müssen Sie uns noch ein bisschen auseinanderfieseln.

Frau Dr. Heiden (Shionogi): Es ging einmal um die prophylaktische Thrombozytengabe vor der Operation. Da galt dieser Grenzwert von 50.000. Aber wir haben ja schon thematisiert, dass es auch patientenabhängig und eben auch ein ärztliches Ermessen in Bezug darauf war, wie das Blutungsrisiko des einzelnen Patienten und vor allem auch das Blutungsrisiko der dementsprechenden Eingriffe ausgesehen hat, die ja doch ganz unterschiedlich waren. Und so war es in dieser Studie möglich und auch so gewollt, dass dann, wenn im Notfall zur Patientensicherheit und/oder eben im Rahmen einer anderen Notfalltherapie zur Blutungsstillung Thrombozytenkonzentrate eingesetzt werden mussten, dies mit dokumentiert wurde, und dann sollte das natürlich auch so gemacht werden. Wir müssen hier einfach zwischen prophylaktischer Gabe von Thrombozytenkonzentraten vor der Operation und einem Notfallermessen des Arztes im Blutungsrisiko während der Operation oder nach der Operation unterscheiden. Das sind die zwei Sachen: prophylaktisch oder im Akutfall.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Groß, haben Sie noch eine Nachfrage?

Frau Groß: Nein, danke, das habe ich jetzt so verstanden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Frau Nink, bitte.

Frau Nink: Ja, das wäre auch genau noch einmal dazu; denn das ist auch das, was wir den Dokumentationen, die wir in den Studienunterlagen hatten, entnommen haben, dass also alles, was im Vorfeld an prophylaktischer Gabe gegeben wurde, ausschließlich an diesen Thrombozytenzahlen festgemacht wurde. Es gibt einzelne Fälle, in denen therapeutisch, weil eine Blutung aufgetreten ist, auch Thrombozyten gegeben wurden. Aber das, was vorher passiert ist – darum geht es im Wesentlichen –, ist ausschließlich an der Thrombozytenzahl festgemacht worden. Da deckt sich zumindest die Dokumentation, die uns vorliegt, auch mit dem, wie es in Ihren Unterlagen für die Studie beschrieben ist, wie man es machen sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Danke. – Weitere Fragen, Anmerkungen, Kritik? – Frau Ahrens, KBV.

Frau Ahrens: Mich würde interessieren, ob die klinischen Experten vielleicht noch einmal ausführen könnten, wie sie denn in der Praxis jetzt tatsächlich Patienten behandeln oder auch entweder für eine medikamentöse Therapie oder doch eine prophylaktische Thrombozytentransfusion klassifizieren würden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Ahrens. – Wer möchte beginnen? – Herr Lange oder Herr Günther?

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Ich kann gerne beginnen, wenn das in Ordnung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Lange, bitte.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Wir würden üblicherweise zuerst das Blutungsrisiko des Eingriffs stratifizieren. Es gibt Eingriffe, die ziemlich klar ein niedriges Blutungsrisiko haben, zum Beispiel diagnostische Endoskopien und Aszitespunktionen. Bei einer Zahnextraktion ist aus meiner Sicht ein bisschen fraglich, ob sie wirklich als niedriges Blutungsrisiko klassifiziert werden kann. Aber es gibt solche Eingriffe, zum Beispiel diagnostische Endoskopien oder Aszitespunktionen, die ein niedriges Blutungsrisiko haben.

Bei diesem niedrigen Blutungsrisiko würden wir normalerweise keine Thrombozyten substituieren oder andere Maßnahmen ergreifen, auch in Bezug auf die INR keine PPSB oder ande-

re Faktoren substituieren, es sei denn, es bestehen ganz extreme Abweichungen von der Norm, zum Beispiel Thrombozyten unter 10 bis 20. Das ist dann ein Schwellenwert, bei dem man auch bei diesen Niedrigrisikoeingriffen darüber nachdenken muss.

Bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko – damit meine ich jetzt, für die Fachgesellschaft gesprochen, vor allem alle internistische Eingriffe wie eine Leberbiopsie oder eine Polypektomie; nicht so etwas wie neurochirurgische Eingriffe – würden wir Thrombozyten dann transfundieren oder alternative Maßnahmen durchführen, wenn die Thrombozytenzahl sehr niedrig ist, ich sage jetzt mal geschätzt, unter 30.

Aber dieser Wert von 30 ist wirklich nicht unumstritten. Zwischen 30 und 50 ist eine Grauzone, innerhalb derer man eben aus unserer Sicht sehr individuell vorgehen muss und wozu gerade auch die Querschnitts-Leitlinie des G-BA eben diesen Richtwert von 50.000 in den Raum stellt, der nicht unterschritten werden sollte. Die ISO-Leitlinie sieht das viel liberaler und sagt: Es gibt eigentlich keine Evidenz bei Werten zwischen 30 und 50. – Also, das ist eine Grauzone, wo man es nicht ganz genau weiß und wo wir eben von Fall zu Fall entscheiden würden, ob bei Eingriffen mit hohem Blutungsrisiko die Gabe von Thrombozyten oder eben eine alternative Maßnahme erforderlich ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Lange. – Herr Dr. Günther.

Herr Dr. Günther (UKSH): Klar, ich unterstütze das wieder völlig, was Professor Lange sagt. Ich würde es vielleicht kurz zusammenfassen.

Also, ganz klar: Bei Eingriffen auf anderen Fachgebieten sind deren Vertreter diejenigen, die entscheiden müssen, gerade wenn es chirurgische Interventionen sind, neurochirurgische oder größere operative Eingriffe, ob aus deren Sicht dort nach dem jetzigen Kenntnisstand eine Thrombozytengabe notwendig ist; das ist der erste Punkt. Da halten wir uns als Internisten komplett zurück, es sei denn, wir werden gefragt und schätzen das dann noch einmal in einer Konferenz ein.

Das andere ist: Wenn wir jetzt über solche endoskopischen Diagnostiken nachdenken, dann ist es sicherlich so, dass wir für unsere Patienten mit einer Zirrhose eine andere Strategie haben. Wir würden immer sequenziell vorgehen. Normalerweise ist es so: Wenn man eine Vorsorgekoloskopie macht, wird der Patient gleich für eine Polypektomie aufgeklärt, und man macht das in einem Aufwasch.

Wenn wir einen Patienten mit einer Leberzirrhose und mit einer signifikanten Thrombozytopenie haben, dann würden wir unter Beachtung anderer Faktoren, die ein Blutungsrisiko bilden, erst einmal mit dem Patienten besprechen, ob dann, wenn wir eine diagnostische Koloskopie machen und dann entscheiden werden, ob im Rahmen der erhobenen Befunde dort ein großer Polyp ist, der vielleicht großflächig abgetragen werden muss, wobei wir nicht mit endoskopischen Therapieoptionen, beispielsweise mit Argon-Plasma oder mit irgendwelchen Clips, arbeiten können, das Risiko so hoch ist, dass wir entsprechend Thrombozyten geben oder induzieren müssen. Das ist der eine Punkt.

Das Andere, bei Patienten mit Leberzirrhose im fortgeschrittenen Stadium viel Häufigere ist die Aszitespunktion. Da, glaube ich, gibt es überhaupt keine Einschränkung. Wir machen auch Aszitespunktionen bei Thrombozyten unter 10.000, weil man dort einfach, wenn man es sonographisch macht, überhaupt kein Blutungsrisiko mehr hat. Das sind alte Daten von früher, als man diese Aszitespunktion nicht sonografisch gesteuert vorgenommen, sondern noch händisch geklopft hat oder so. Das spielt heutzutage sicherlich keine Rolle mehr.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ahrens, Frage beantwortet?

Frau Ahrens: Zum Teil. Meines Erachtens ist deutlich geworden, wie quasi für eine Intervention entschieden wird. Aber mir ist immer noch nicht so klar, wie in der Praxis dann am Ende wirklich zwischen der medikamentösen Induktion oder doch einer Thrombozytentransfusion entschieden wird. Vielleicht können Sie dazu noch einmal ganz kurz etwas sagen.

Herr Dr. Günther (UKSH): Ich glaube, wir sind sozusagen erst in der Erfahrungssammlung. Die Präparate oder zumindest das, was speziell wir jetzt einsetzen, ist eben das Lusutrombopag. Da können wir erst die Erfahrungen hereinbringen, die wir klinisch seit zwei, drei Monaten haben. Das ist das, was jetzt die Zeit bringen wird.

Aber wir müssen die Chance haben, diese Erfahrungen überhaupt zu sammeln. Natürlich sind Studien wichtig; auf sie gucken wir, im Wesentlichen auf das Risiko von Nebenwirkungen, die wir ja von früheren Studien gesehen haben, vor einer Thrombose, und auf solche Sachen. Das hat sich ja Gott sei Dank nicht mehr bestätigt, sondern es sind sichere Substanzen.

Dann muss man im klinischen Alltag eben jetzt sehen: Wovon profitiert der Patient? Wir würden im Augenblick – vielleicht kann ich nachher, wenn noch Zeit ist, noch einmal ein paar Fälle vorstellen – natürlich eher versuchen, Thrombozytengaben zu vermeiden. Sofern es vom Zeitfenster her möglich ist – wir sprechen ja nicht von Notfalleingriffen, sondern von elektiv geplanten Eingriffen –, wird, glaube ich einfach aufgrund meiner bisherigen Erfahrung mit dieser Substanz, die medikamentöse Induktionstherapie sicherlich die Thrombozytengabe zurückdrängen; ich weiß nicht, ob komplett, aber in einem massiven Ausmaß.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Günther. – Herr Professor Lange.

Herr Prof. Dr. Lange (DGVS): Auf den Teil der Frage bin ich nicht eingegangen; er ist aber ganz wichtig. Generell ist es so, dass wir versuchen, Maßnahmen restriktiv einzusetzen und zu vermeiden. Aber wenn wir eine Indikation sehen, Thrombozyten vor einem Eingriff anzuheben, dann denke ich und denkt die Fachgesellschaft durchaus auch, dass eine medikamentöse Induktion gegenüber der Thrombozytentransfusion von Vorteil ist, zumindest in der Regel aus den vorgenannten Gründen zur Refraktärität, Abstoßung nach Transplantation usw.

Generell würden wir also die medikamentösen Therapien Lusutrombopag und Avathrombopag bevorzugen, es sei denn, es bestehen bestimmte Risikokonstellationen, die jetzt in den Studien ausgeschlossen worden sind: Thrombembolische Ereignisse in der Vorgeschichte etc. sprächen dagegen. Aber wenn das nicht vorliegt, dann würden wir den Einsatz dieser Substanzen schon befürworten, wenn eben die Indikation zur Korrektur der Thrombozytenzahl gegeben ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lange. – Frau Ahrens, zufrieden?

Frau Ahrens: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann Frau Groß, GKV-SV.

Frau Groß: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. In der Studie L-PLUS 2 ist es im Interventionsarm zu drei Todesfällen gekommen. Können Sie etwas zu den Ursachen sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer ist da sprechfähig für den pU? – Herr Volz.

Herr Volz (Shionogi): Es ist Fakt, es gab drei Todesfälle. Bei einem Fall war es eine Sepsis, an der der Patient gestorben ist; das hatte also nichts mit Mulpleo zu tun. In einem Fall war es eine Verletzung des Gefäßes während der Operation, hatte also auch nichts mit Mulpleo zu tun. Und der dritte Fall hing auch nicht mit dem Einsatz von Mulpleo zusammen. Da müsste ich noch mal nachschauen, was das genau war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Frau Groß, Frage beantwortet?

Frau Groß: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Weitere Fragen? – Keine; gut. Dann würde ich dem pU die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die für ihn wichtigen Punkte zusammenzu-

fassen, und dann können wir diese Anhörung beenden. – Wer macht das? Sie wieder, Herr Kölling? – Herr Kölling.

Herr Dr. Kölling (Shionogi): Ja, sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren, zunächst herzlichen Dank für Ihre interessanten Fragen und die anregende Diskussion.

Ich denke, aus der Diskussion geht hervor, dass es erstens schwierig ist, die Frage zu beantworten, wann bei Patienten mit chronischer Lebererkrankung und niedrigem Blutungsrisiko unter dem Eingriff eine prophylaktische Transfusion notwendig ist, zweitens, dass die patientenindividuelle Entscheidung des Blutungsrisikos bei den Patientinnen und Patienten im Vordergrund steht, und drittens, dass vom Kliniker in seiner Einschätzung und Entscheidung unterschiedlichste Faktoren berücksichtigt werden müssen. Hierzu gehören natürlich auch klinische Anamnese, klinisches Bild und konkomitante Erkrankungen, um nur einige zu nennen.

Durch die Therapie mit Lusutrombopag kann dem Patienten eine Transfusion mit einem Blutprodukt erspart bleiben. Dies wird auch durch die WHO in ihren Empfehlungen so befürwortet. Darüber hinaus wird den Patienten ein dringend benötigter Eingriff überhaupt erst ermöglicht. Dies trifft insbesondere zu, wenn die Thrombozytenkonzentrate nicht adäquat wirken oder aus anderen Gründen aktuell nicht zur Verfügung stehen. Eine verlässliche Planung für invasive Eingriffe kann durch Lusutrombopag ermöglicht werden.

Im Namen von Shionogi möchte ich mich damit bei allen Beteiligten für die anregende Diskussion bedanken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kölling. Wir bedanken uns bei Ihnen dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben, und bei den beiden Klinikern, bei Herrn Lange und bei Herrn Günther, dafür, dass sie uns hier ein bisschen weitergeholfen haben.

Wir werden das, was hier besprochen worden ist, zu werten und zu wägen haben und es in unsere Entscheidung einbeziehen. Danke. – Damit schließe ich diese Anhörung. Danke schön. Bis zum nächsten Mal!

Schluss der Anhörung: 17:08 Uhr