

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Voxelotor (D-813)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 26. September 2022
von 14:00 Uhr bis 14:48 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Global Blood Therapeutics Germany GmbH (GBT):**

Herr Prof. Dr. Franzen

Herr Prof. Dr. Hipp

Herr Temme

Angemeldeter Teilnehmender für die **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH):**

Herr Prof. Dr. Cario

Angemeldeter Teilnehmender für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Frau Stubenvoll

Frau Bazarganipour

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novo Nordisk Pharma GmbH:**

Herr Dr. Dr. Bassus

Herr Dr. Kiencke

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

Frau Deichmann

Frau Howe

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken

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

Herr Bussilliat



Beginn der Anhörung: 14:00 Uhr

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich heiße Sie alle herzlich willkommen zu dieser Anhörung heute zu dem Wirkstoff Voxelotor zur Behandlung der Sichelzellanämie. Sie werden sich sicherlich wundern, warum ich heute die Sitzung leite und nicht Herr Hecken oder Herr Zahn. Beide lassen sich entschuldigen. Herr Hecken hat die Leitung dieser Sitzung und dieser Anhörung auf mich übertragen. Es wird Wortprotokoll geführt. Deswegen wird jedes Wort, das Sie sagen, an den Unparteiischen weitergetragen und in allen Beratungen gewürdigt werden.

Ich beginne mit der Information darüber, wer eine Stellungnahme zu diesem Verfahren eingereicht hat. Das sind Global Blood Therapeutics als verantwortlicher pharmazeutischer Unternehmer, Novartis Pharma, BMS und Novo Nordisk, des Weiteren die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie sowie der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie und der vfa. Zugeschaltet sind Herr Professor Dr. Franzen, Herr Professor Dr. Hipp und Herr Temme von Global Blood Therapeutics, Herr Professor Dr. Cario von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, Herr Professor Dr. Wörmann von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Frau Stubenvoll und Frau Bazarganipour von BMS, Herr Dr. Dr. Bassus und Herr Dr. Kiencke von Novo Nordisk, Frau Deichmann und Frau Howe von Novartis, Herr Dr. Wilken vom BPI sowie Herr Bussilliat vom vfa.

Dann starten wir unsere Anhörung. Als Erstes wird dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit gegeben, einführend Stellung zu nehmen. Wer macht das vom pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Temme, bitte, legen Sie los.

Herr Temme (GBT): Vielen Dank. – Sehr geehrte Frau Vorsitzende! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit, heute zur Nutzenbewertung von Voxelotor Stellung zu nehmen. Mein Name ist Thomas Temme. Ich bin zuständig für Market Access bei Global Blood Therapeutics, GBT, in Deutschland. Bevor ich beginne, möchte ich Ihnen meine Fachkollegen vorstellen. Professor Dr. Caspar Franzen ist Hämatonkologe und unser Medizinischer Direktor. Professor Dr. Wolfgang Hipp ist vom Beratungsunternehmen saproma, das das Nutzendossier geschrieben hat.

Wir sprechen heute über Patientinnen und Patienten mit Sichelzellkrankheit. Zu Beginn möchte ich eine kurze Zusammenfassung des Krankheitsablaufs geben. Es handelt sich um eine progressive, schwerwiegende, chronische Systemerkrankung. Durch eine Mutation kommt es zur Bildung von strukturell verändertem Hämoglobin, dem sogenannten HbS. Das pathophysiologische Erstereignis der Sichelzellkrankheit ist die Verkettung dieses HbS, das zur namensgebenden Sichelform der roten Blutkörperchen führt. Dadurch wird eine ganze Kaskade an pathologischen Ereignissen ausgelöst. Zum einen können die roten Blutkörperchen in der Sichelform Gefäße verstopfen, die sogenannten vasookklusiven Krisen. Zum anderen zerfallen sie frühzeitig – das wird auch als Hämolyse bezeichnet –, was zur Anämie führt. Dieser Zerfall ist für die Gefäße problematisch. Es kommt zur vermehrten Freisetzung von Zellbestandteilen, unter anderem Sauerstoffradikale und Kalium. Das löst chronische Gefäßentzündungen aus und verursacht so langfristig gravierende Endorganschäden. Wir haben ein halbes bis mehr als ein Kilogramm Erythrozyten im Körper. Das sind kontinuierlich erhebliche Mengen dieser freigesetzten schädigenden Bestandteile.

Patienten mit der Sichelzellkrankheit leiden ihr Leben lang an dieser chronischen hämolytischen Anämie. Die Folge der Anämie können Schlaganfälle sein, Infektionen, Milzvergrößerung, Lungen- und Nierenprobleme. Im Laufe der Zeit führt das regelmäßig zu Multiorganschäden und dem frühen Tod. Auch in Westeuropa ist deshalb die Lebenserwartung um etwa 30 Jahre verkürzt. Die Patientinnen und Patienten sterben nach einem Leben mit oft unzähligen Krankenhausaufenthalten sehr oft schon in meinem Alter an den Folgen der hämolytischen Anämie.

Vor dem Hintergrund der Eindeutigkeit dieser Kaskade und des Fortschreitens der Erkrankung hin zu einer chronischen Schädigung der Organe hat der G-BA die Sichelzellerkrankung 2020 in das Neugeborenen-Screening aufgenommen und sich in der Begründung auf die hämolytische Anämie bezogen. Auch die Leitlinien zur Sichelzellerkrankung stellen die Relevanz von Hämolyse und Hb, Hämoglobin, heraus. Die EMA hat die Vergabe des Priority Medicines, also des PRIME-Status, und des Orphan-Drug-Status mit der Wirkung auf die Hämolyse begründet. Voxelotor wurde entwickelt, um diese Krankheitskaskade zu verhindern. Voxelotor setzt beim ersten Schritt dieser Kaskade an und unterbindet die HbS-Polymerisation, die Verkettung der Hämoglobinmoleküle. So wird die Hämolyseaktivität vermindert und dadurch die Anämie reduziert. Das erkennt man an der Erhöhung des Hb-Werts, und man misst es in der klinischen Praxis auch daran. Deshalb war das der primäre Endpunkt in der Zulassungsstudie HOPE.

Für das Orphan Drug Voxelotor wurde im Anwendungsgebiet hämolytische Anämie infolge von Sichelzellerkrankung mit der HOPE-Studie eine relativ große randomisierte, kontrollierte Studie mit 274 Patienten, durchgeführt. In Deutschland schätzt man aktuell nur etwa 3 200 Patientinnen und Patienten – um die 274 Patienten in Perspektive zu setzen. Die Studie lief randomisiert und kontrolliert über den sehr langen Zeitraum von 72 Wochen. Der primäre Endpunkt wurde zu allen gemessenen Zeitpunkten erreicht. Zudem war Voxelotor sicher und kontinuierlich gut verträglich.

In der Langzeitverlängerungsstudie über die 72 Wochen hinaus und der Real-World-Evidenz aus einer sehr großen Abrechnungsdatenbank wurde die nachhaltige Wirksamkeit bestätigt, und es wurden keine neuen oder unerwarteten Sicherheitssignale detektiert. Das ist für eine seltene Krankheit eine sehr umfassende Datenlage.

Wir möchten heute noch einmal diskutieren, warum wir die Endpunkte Hämolyse und Hb als wesentliche klinisch und patientenrelevante Parameter ansehen. Hämolyse und Hb sind grundlegend für das Krankheitsgeschehen. Deshalb haben die Werte eine zentrale Bedeutung für die Behandlung in der klinischen Praxis. Mit Voxelotor steht Patienten mit Sichelzellerkrankung erstmals eine spezifische, hochwirksame Therapie für die hämolytische Anämie zur Verfügung. Durch die Behandlung kann die Hämolyse frühzeitig unterbunden und die Anämie therapiert werden. Dadurch werden kurz-, mittel- und langfristige Folgen und Komplikationen verringert. Die Sichelzellerkrankung ist eine schwere Krankheit, für die es noch immer wenig Therapieoptionen gibt. Wie Sie wissen, ist die Krankheit in Deutschland selten, in anderen Teilen der Welt aber deutlich häufiger. Es wurde jahrzehntelang viel zu wenig geforscht. Das hat mit der regionalen Verbreitung dieser Krankheit zu tun. Sie ist im Westen nicht endemisch.

Vor diesem Hintergrund freue ich mich sehr, dass wir jetzt eine Therapieoption haben, die so früh in das Krankheitsgeschehen eingreift, um viele der furchtbaren Auswirkungen zu verhindern. Ich freue mich darauf, das jetzt mit Ihnen zu diskutieren. – Danke für die Aufmerksamkeit.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank, Herr Temme, für die Einlassung. – Sie haben gerade schon angesprochen, dass der Anstieg der Hämoglobinkonzentration eine besondere Rolle spielt. Uns interessieren die langfristigen Effekte, die betont werden, insbesondere auf kardiovaskuläre Ereignisse. Sie sind erst relativ spät zu erheben. Somit wäre möglicherweise eine längere Beobachtungszeit wünschenswert gewesen. Wie ist vor diesem Hintergrund der Stellenwert von Voxelotor zu bewerten, dass es noch nicht so lange Daten gibt? Diese Frage geht in Richtung Kliniker. Vielleicht können Sie trotzdem etwas zur Hämoglobinkonzentration sagen. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielen Dank, Frau Behring, dass Sie direkt den kritischen Punkt angesprochen haben, nämlich die Frage der Endpunkte. Um direkt auf Ihre Frage einzugehen: Hier geht es erst einmal nicht um die vasookklusiven Krisen – das haben wir bei Crizanlizumab diskutiert –, sondern das Problem der Sichelzellerkrankung besteht auf ver-

schiedenen Ebenen. Das eine sind die vasoookklusiven Krisen. Das haben wir damals diskutiert. Da ging es darum, dass schon 18-Jährige einen Schlaganfall haben können und dass ein großes Thema die langfristige Belastung dieser Patienten durch Schmerzen in Organen, aber auch in Knochen ist, mit Opiatabhängigkeit durch die Schmerzkrisen. Hier geht es darum, dass ein weiteres Symptom der verminderten Belastbarkeit der Patienten durch die Anämie bedingt ist und dass viele dieser Patienten mit Hämoglobinwerten zwischen 6 und 8 herumlaufen. Bei den jungen Leuten kann man das noch tolerieren; das funktioniert so. Trotzdem ist es natürlich nichts, was jemand zum Beispiel sportlich fit macht. Das heißt, die Diskussion, die wir heute mit Ihnen führen müssen, ist, ob der Anstieg der Hämoglobinkonzentration, der fast dramatisch ist – Hazard Ratio von 0,13 –, für Sie als Endpunkt ausreicht. Wir Kliniker sind halbgücklich. Das sage ich von mir aus. Herr Cario darf mir gleich widersprechen. Wir haben eine erfreulich enge Kooperation mit den Pädiatern. Wir sind zum einen nur deshalb halbgücklich, weil viele der Patienten mit niedrigen Hb-Werten leben können und viele ältere Patienten nicht in der Studie drin waren. Der zweite Punkt ist, dass für uns die Lebensqualität mit dem EQ-VAS-Fragebogen nicht besonders gut abgegriffen wurde. Es ist so generisch, dass es uns nicht erstaunt, dass bei der Lebensqualität nichts herauskommt. Ich kann mich ehrlicherweise an kein Verfahren erinnern, das hier diskutiert wurde, wo der EQ-5D eine signifikante Unterschiedlichkeit gebracht hat, sodass Sie das als patientenrelevanten Endpunkt für die Lebensqualität bewerten konnten.

Das heißt, für uns ist völlig klar, dass ein fast dramatischer Anstieg des Hämoglobins ein hoher Wert ist. Trotzdem fehlt uns die Umsetzung in das, was Sie gut messen könnten, nämlich bei der Lebensqualität. Wenn es Ihnen recht ist, würde ich den Ball zu Herrn Cario spielen, weil genau das der Punkt ist, den wir mit allen Experten bei uns im Vorfeld so intensiv diskutiert haben.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Gerne. – Herr Cario, Sie haben sich sowieso gemeldet.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Vielen Dank. – Es sind zwei Ebenen. Die eine ist der Hb-Anstieg in der Kürze und die Auswirkung auf die Lebensqualität, die nicht gut reflektiert ist. Aus Sicht des Klinikers hat das bei Patienten mit sehr niedrigen Hb-Werten eine große Relevanz. Aus der Studie ging ganz gut hervor, dass gerade Patienten mit Hb-Werten unter 7, also mit einer sehr schweren Anämie, von dem Hämoglobinanstieg besonders profitiert haben, stärker als die Patientengruppe mit höheren Ausgangswerten. Es ist, wie Herr Wörmann schon betont hat, ein bisschen paradox, dass man üblicherweise als Kliniker den Leuten beibringen muss, dass die Sichelzellanämie eigentlich eine Sichelzellkrankheit ist, weil sie viele andere Aspekte im Vordergrund hat, nämlich die Gefäßverschlusskrisen, und wir aus einer anderen Richtung auf den Ursprung zurückkommen müssen, die Anämie als wesentliches Symptom zu charakterisieren. Das ist die Frage der Akutwirksamkeit. Was Sie richtig sagen, ist die Problematik, Langzeiteffekte zu messen. Es gibt ganz gute Langzeitdaten über Metaanalysen, die zeigen, dass für Langzeitkomplikationen sowohl niedrige Hb-Werte als auch Hämolyse eine Rolle spielen, wie pulmonaler Hypertonus oder Nierenschädigung. Das ist etwas, was man auch nicht über zwei Jahre Laufzeit erfassen kann, sondern wofür man einen langen Atem braucht. Das ist über eine klinische Studie bei der Erwartung, ein solches Medikament möglichst zügig zur Verfügung zu haben, gar nicht lösbar. Es kann nur ergänzend in einem weiteren Follow-up untersucht werden.

Das ist, glaube ich, die Problematik mit den Langzeitdaten, die wir in einer vernünftigen Zeit und auf der Basis einer solchen Patientenzahl nicht generieren können. Das ist ein Grundproblem. Aber auch für eine Akutwirksamkeit – das zeigt diese Studie sehr schön – ist ein deutlicher und für uns alle beeindruckender Hämoglobinanstieg zu sehen gewesen. Der schlägt sich natürlich in der Lebensqualität der Patienten nieder, auch wenn das aus diesen Daten nicht hervorgeht. Die Erfassung im Rahmen dieser Studie ist einfach problematisch.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ich höre ein bisschen heraus, dass Sie sich vielleicht einen anderen Endpunkt gewünscht hätten, trotz der klinischen Akzeptanz des Hämoglobinwertes. – Frau Wenzel-Seifert hat sich gemeldet.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. – Ich wollte auf die Anämie eingehen. Es ist tatsächlich ein dramatischer Effekt. Was erstaunlich ist, ist, dass es bei den Erythrozytenkonzentraten keinen statistisch signifikanten Effekt gibt. Man würde erwarten, wenn die Patienten mit sehr niedrigen Hb-Werten, wie Sie gerade geschildert haben, herumlaufen und es dramatische Effekte auf den Hb-Wert gibt, dass es bei den Erythrozytenkonzentraten, beim Bedarf, auch Effekte gegeben hätte. Vielleicht liegt das daran – das ist meine Hypothese –, dass es junge Patienten sind, die man lange mit niedrigen Werten herumlaufen lässt. Vielleicht können Sie etwas zu der Bedeutung der Erythrozytenkonzentrate bei dieser Erkrankung sagen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Franzen vom pharmazeutischen Unternehmer, bitte.

Herr Prof. Dr. Franzen (GBT): Vielen Dank. – Vielleicht zwei, drei Sätze zur ersten Problematik. Bei der Sichelzellerkrankung ist es so, dass durch die Hämolyse, monokausal bedingt durch die Polymerisation, das gesamte Krankheitsgeschehen getrieben wird. Die Patienten leiden durch die Polymerisation des Hämoglobins an der chronischen Hämolyse, was zu diesem Hb-Wert führt. Das ist einer der Faktoren, der maßgeblich dazu beiträgt, dass die Patienten über mehrere Jahre ihres Krankheitsverlaufs die Endorganschäden haben, von denen Herr Cario eben gesprochen hat. Das ist etwas, was sich allein aus logistischen Gründen in der klinischen Studie nicht so ohne Weiteres abbilden lässt. Sonst hätten Sie Studienzeiten von mehreren Jahren, was für eine klinische pivotale Studie durchaus problematisch ist.

Vielleicht noch eine kurze Anmerkung zu dem zweiten Punkt. Es stimmt, man hat in der Studie keinen Unterschied bezüglich des Verbrauchs der Erythrozytenkonzentrate gesehen. Zum einen liegt das daran, dass, bedingt dadurch, dass Hb der primäre Endpunkt war, in diese Studie nur Patienten eingeschlossen sind, die in den letzten Monaten vor Einschluss in der Studie keine Erythrozytenkonzentrate bekommen haben. Denn die Gabe von Erythrozytenkonzentraten bei gleichzeitig bestehendem Hb als primärem Endpunkt ist durchaus eine Problematik. Das hatte zur Folge, dass überwiegend jüngere Patienten in die Studie eingeschlossen waren, die man, wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat, klinisch mit einem niedrigeren Hb laufen lassen kann. Trotzdem ist das nicht gleichbedeutend damit, dass diese Patienten asymptomatisch sind. Man hat bei vielen dieser Patienten den Effekt, dass sie sich auf ein neues Normalmaß einstellen. Das heißt, sie gewöhnen sich in gewisser Weise an ihren niedrigen Hb-Wert, was aber nicht heißt, dass sie mit dieser Gewöhnung an den niedrigen Hb-Wert so leistungsfähig wie gleichaltrige Kinder oder Jugendliche sind. Sie haben sich nur subjektiv an diesen niedrigeren Hb-Wert gewöhnt, haben aber trotzdem eine Leistungseinschränkung. Das führt dazu, dass diese Patienten deutlich seltener oder gar nicht transfundiert werden. Deswegen ist es schwierig, in der Studie einen solchen Unterschied festzustellen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz explizit, um das noch einmal zu betonen: Das mediane Alter im Voxelotor-Arm war 24 Jahre. Das ist nicht die Gruppe der 70-jährigen Anämiepatienten, die Sie von den MDS-Medikamenten kennen, wo wir spätestens bei einem Hb von 8 transfundieren. Ich habe an der Charité die Transitionssprechstunde, wo wir die Sichelzellpatienten direkt übernehmen. Es gibt eine ganze Reihe von Patienten mit Anfang 20, die studieren, mit einem Hb von 6 oder 7 herumlaufen und leistungsfähig sind. Die lassen sich nur vor einer Prüfung transfundieren, weil sie sich dann ein bisschen fitter fühlen und leistungsfähiger sind. So läuft das bei den Patienten. Sie entscheiden selbst, dass sie gar nicht so viel transfundiert werden wollen, weil sie die Nebenwirkungen kennen, sekundäre Hämochromatose. Deswegen ist das jetzt speziell kein guter Parameter. Es ist eine Ausnahme in dieser Altersgruppe der Sichelzellpatienten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Herr Cario.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Eine allgemeine Bemerkung zur Transfusion bei diesen Patienten. Die wenigsten Patienten mit Sichelzellerkrankung werden wegen niedriger Hb-Werte transfundiert. Vielmehr müssten sie es in der Regel aushalten. Es ist wirklich ein kleiner Anteil derer, die deswegen regelmäßig transfundiert werden. Die meisten Transfusionen werden in der Regel bei Gefäßverschlusskrisen verabreicht, um akut zu intervenieren. Die treten auch bei Hb-Werten auf, die nicht ultraniedrig sind. Es gibt selten die Situation, wo hämolytische Krisen zu einer Transfusion führen, oder auch Milzsequestrationskrisen. Da ist in Abhängigkeit von der Anämie und vom Hb-Wert eine Transfusion nötig, aber die allermeisten Transfusionen werden im Rahmen von Gefäßverschlusskrisen, in der Regel schweren Gefäßverschlusskrisen, verabreicht. Solange die auftreten, ist unabhängig davon, welcher Hb-Wert auftritt, eine Transfusion erforderlich.

Die Indikation für die Transfusion ist selten die Behandlung der chronischen Anämie, die hier die Indikation für die Behandlung mit Voxelotor ist.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Wenzel-Seifert, sind Sie mit der Antwort zufrieden?

(Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, vielen Dank!)

Herr Kulig, bitte.

Herr Kulig: Guten Tag zusammen! Ich möchte auf den Endpunkt Hämoglobin bzw. Hämoglobin-Ansprechrage zurückkommen. Das ist in dieser Anhörung schon mehrfach angesprochen worden. Sie, der pharmazeutische Unternehmer, sind in Ihrer schriftlichen Stellungnahme ausführlich darauf eingegangen. Sie haben gesagt, dass Sie das als ein Surrogat für Folgekomplikationen ansehen. Um ein Surrogat als valide anzusehen, ist es wichtig, dass man Effekte beobachten kann, die sowohl auf das Surrogat als auch auf die interessierenden Endpunkte zeigen und dass man anhand von mehreren RCTs, möglichst noch in einer Metaanalyse zusammengefasst, diese Therapieeffekte evaluieren und korrelieren kann. Sie haben in der schriftlichen Stellungnahme hauptsächlich drei Publikationen in der Literaturliste angeführt. Ich möchte ganz kurz einen Abriss machen, um Sie gezielt fragen zu können bzw. damit Sie besser einschätzen können, welche Fragen wir haben.

Das ist einmal eine einarmige Studie, eine Beobachtungsstudie, die Patienten von 1978 bis 1988 eingeschlossen hat. Da ist natürlich die Frage: War das vom Versorgungskontext und von den damaligen Therapieoptionen her mit heute vergleichbar? Es ist sicher eine ganz andere Situation als heute. Es kommt hinzu: In dieser Studie wurden gar keine Therapien untersucht und benannt. Von daher sehen wir nicht die Möglichkeit, das Hämoglobin als Surrogat validiert zu sehen. Die zweite Studie ist ein Poster. Das steht sogar nur „Submitted-Poster“. Aber wir ziehen keine Evidenz heran, wenn es nicht eine Erfolgspublikation ist. Die dritte Studie ist die interessanteste. Es ist eine systematische Literatur-Review und auch eine Metaanalyse. Es sind 41 Studien eingeschlossen worden. Nur eine der Studien ist allerdings eine RCT, in der Therapieeffekte untersucht wurden. Genau in dieser einen RCT zeigt sich keine statistisch signifikante Korrelation von dem Hämoglobinlevel oder dem Unterschied bei Patienten mit oder ohne einen Hirninfarkt. Abschließend wünsche ich mir von Ihnen eine Einschätzung zu der unserer Ansicht nach ungeeigneten Evidenz für die Surrogatvalidierung.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Dr. Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (GBT): Sie haben völlig recht, Herr Kulig, dass eine idealtypische Surrogatvalidierung hier nicht vorliegt. Das haben wir in unserer Stellungnahme deutlich gemacht. Wir sehen aber durchaus eine Analogie zum Vorgehen bei der Sustained Virologic Response bei der Hepatitis C. Auch dort gibt es keine vollwertige Validierungsstudie, sondern man hat durch das Zusammenschauen von Evidenz eine verstärkende Plausibilität auf die entsprechenden späteren Komplikationen gesehen, die man dadurch vermeidet. Hier haben wir – da haben Sie völlig recht – bei den entsprechenden Studien bzw. Beobachtungen teilweise die

natürlichen Verläufe, die man klassifiziert hat. Gerade bei der 10-jährigen Beobachtungsstudie, die Sie anfangs genannt haben, hat man festgestellt, dass man Cluster bilden kann. Diese Cluster wurden aufgrund von Hämolyse und Hb-Wert entsprechend definiert. Man konnte tatsächlich sehen, dass es schon eine Frage der Klassifizierung in diese Gruppen ist, ob diese Patienten tatsächlich auf Sicht stärkere oder überhaupt Endorganschäden hätten bzw. die Mortalität beeinträchtigt war.

Insofern: In dem Konzert von verschiedenen Quellen, Ressourcen ergibt sich für uns ein klares Bild, sodass wir mit der bestverfügbaren Evidenz, die gesichtet wurde, tatsächlich sagen können: Eine Erhöhung des Hämoglobingehalts hat positive Auswirkungen auf die Endorganschäden, was gleichermaßen für die hämolytische Aktivität gilt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich wiederhole, was ich früher schon bei anderen Firmen gesagt habe. Für uns ist es nervig, hier zu stehen und solche Kommentare vonseiten der Firma zu hören. Wir wissen nicht, welche Arbeiten das sind. Herr Kulig, ich verstehe, was Sie gerade zitiert haben. Es ist für uns trotzdem unglücklich. Auch wenn wir gut belesen sind, können wir daraus nicht schließen, auf welche Arbeit Sie sich beziehen. Wir hatten zuletzt eine Diskussion über Anämie und klinische Relevanz bei der PNH. Wir hatten darüber geredet, ob es eine Korrelation bezüglich Anämie und Lebensqualität gibt. Wir hatten Ihnen das korrekt zitiert. Es gibt Metaanalysen mit bis zu 20 000 Patienten. Ohne genau zu wissen, was der pharmazeutische Unternehmer eingetragen hat, von uns aus: Lebensqualität und Anämie hat eine direkte Korrelation, auch wenn das nicht Sichelzelldaten sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Ergänzend, Herr Hipp.

Herr Prof. Dr. Hipp (GBT): Herr Wörmann, pardon, es ist ein Fehler von mir, dass ich davon ausgehen muss, dass Sie die Stellungnahme von GBT nicht kennen. Die Arbeit, die ich gerade referenziert habe, ist von Du et al. 2018. Das ist eine Gruppe von der Boston University School, die sich um „Biomarker signatures of sickle cell disease severity“ verdient gemacht hat. Wir denken, dass da relativ offensichtlich dargelegt ist, dass es die Zusammenhänge, die ich gerade beschrieben habe, tatsächlich gibt.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Wörmann, möchten Sie ergänzen? – Herr Kulig.

Herr Kulig: Unsere Bedenken sind zwar nicht ausgeräumt, aber ich habe das erst einmal zur Kenntnis genommen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Schütt.

Frau Dr. Schütt: Ich habe eine Frage an die Kliniker bezüglich der aktuellen Versorgungspraxis. Im Kontrollarm der Studie HOPE waren circa 40 Prozent der Patienten unbehandelt. Wie sieht heute die Versorgung in Deutschland aus? Besonders: Welchen Stellenwert hat das von uns bereits bewertete Crizanlizumab in der Versorgung? Vielleicht könnten Sie das darlegen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Cario, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Wie Herr Wörmann schon andeutete, hat Behandlung mit Crizanlizumab eine andere Zielstellung als die mit Voxelotor. Crizanlizumab zielt spezifisch auf die Reduktion der Zahl vasookklusiver Krisen bzw. auf die Verlängerung der Intervalle zwischen den Krisen ab. Die Frage ist: Wie weit durchdrungen ist in der deutschen Therapielandschaft die Behandlung mit Hydroxycarbamid, einem länger als Crizanlizumab für die Behandlung der Sichelzellkrankheit zugelassenen Medikament in Deutschland? Dort haben wir im pädiatrischen Bereich Kinder und Jugendliche zu einem sehr hohen Anteil, auch über die letzten 10 Jahre, seit Beginn der Aktivitäten des Sichelzellkonsortiums ... [akustisch nicht zu verstehen], mit steigenden Zahlen, mit weit überwiegender Zahl der Patienten behandelt. Es gibt die Empfehlung, das bei symptomatischen Patienten spätestens ab dem Alter von zwei Jahren, also Beginn der zugelassenen Indikation, zu tun. Bei Erwachsenen ist der Anteil noch geringer. Genaue Zahlen dazu liegen aber nicht vor. Für uns Kliniker ist gerade das ein As-

pekt, der bei der HOPE-Studie wichtig war, dass die Effekte dieses Medikamentes sowohl bei naiven Patienten, also nicht mit Hydroxycarbamid vorbehandelten Patienten, zu sehen waren, aber auch bei dem großen Anteil, der in beiden Kohorten war, Patienten, die bereits Hydroxycarbamid erhalten und damit nicht ausreichend behandelt sind.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke schön. – Herr Wörmann, ergänzend.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir gehen genau so vor. Bei den Erwachsenen ist in der Tat der Hydroxycarbamid-Einsatz etwas geringer. Das hat etwas mit der Compliance der jungen Erwachsenen zu tun, die sich zum Teil dagegen wehren, solche Medikamente zu nehmen. Ein Thema ist durchaus, dass die Fertilität dadurch beeinträchtigt werden kann. Trotzdem die klare Antwort auf die Frage: Crizanlizumab wird nur bei den Patienten eingesetzt, die auf Hydroxycarbamid weiter Krisen haben, nicht als primäre Therapie. Es ist auf eine kleinere Gruppe von Personen begrenzt und hat nicht das Ziel, die Anämie zu korrigieren, sondern die Zahl der hoch komplikationsbelasteten vasoookklusiven Krisen zu vermindern. Das machen wir bei uns für eine begrenzte Zeit und schauen, ob die Zeit bis zur nächsten Krise deutlich verlängert wird, individuell. Wenn das nicht erreicht wird, setzen wir die Therapie nicht fort, weil es dann nicht den entsprechenden Nutzen hat, sozusagen kein gutes Preis-Leistungs-Verhältnis hat.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Frau Schütt, war das ausreichend?

(Frau Dr. Schütt: Ja!)

– Danke schön. – Frau Pitura, bitte.

Frau Pitura: Ich habe eine Frage an die Kliniker. Sie betrifft das Thema Transfusion. Sie sagten gerade, es ist eine kleine Gruppe von Patienten, für die das infrage kommt, und dass das in Akutsituationen zum Einsatz kommt. Ich wollte Sie bitten, darauf einzugehen, wie der Stellenwert von Transfusionen in der Dauertherapie ist. Sie haben das in Ihrer Stellungnahme als Therapiestrategie aufgeführt. Wie ist der Stellenwert der Austauschtransfusion bei der Sichelzellerkrankung?

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Cario, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Das ist ein ganz wichtiges Thema. Es ist ein signifikanter Anteil an Patienten, die entweder regelmäßige Transfusionen oder, wenn möglich, Austauschtransfusionen oder Erythrozytapheresen bekommen. Das betrifft vordergründig Patienten, die das zur primären und sekundären Schlaganfallprophylaxe bekommen, in der primären Prophylaxe die Patienten, die aufgrund von Doppler-sonografischen Untersuchungen einen Nachweis für ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Schlaganfällen haben. Das ist eine in den Leitlinien empfohlene Untersuchung. Es gibt gute Daten dafür, dass das hilft. Es gibt auch gute Daten, dass das bei Patienten mit Zustand nach Schlaganfall das Rezidivrisiko zwar nicht auf null bringt, aber deutlich reduziert. Das ist die Hauptgruppe der Patienten, die auf lange Sicht regelmäßige Transfusionen oder Austauschtransfusionen bekommen. Dazu ist das eine Strategie, die bei Patienten insbesondere mit schweren rezidivierenden vasoookklusiven Krisen angewandt wird, die mit Hydroxycarbamid nicht ausreichend und dann mit Crizanlizumab zu behandeln sind. Auch für die ist es eine Strategie mit dem Ziel, den HbS-Anteil unter 30 Prozent zu senken, solche Sachen dauerhaft zu verhindern. Der Einsatz von regelmäßigen Transfusionen oder gar Austauschtransfusionen – Letztere vor allem – für die Behandlung der Anämie ist aus meiner Erfahrung eigentlich verschwindend gering.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Interessant. – Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe gerade geschaut, wie es bei uns ist. Wir haben eine relativ große Ambulanz dafür. Ich schätze, dieser Anteil ist unter 5 Prozent. Es ist wirklich eine kleine Zahl. Ich sehe, dass Herr Cario leise nickt. Es ist die große Ausnahme, dass wir Sichelzellpatienten regelmäßig transfundieren. Thalassämie ist eine völlig andere Welt. Bei jungen Erwachsenen mit Sichelzellerkrankung ist fast keiner regelmäßig auf einer Dauertrans-

fusionstherapie. Es gibt den Austausch als Notfallmaßnahme. Die kleine Gruppe mit den Schlaganfällen hat Herr Cario erwähnt. Das ist bei der großen Mehrzahl der Patienten keine langfristige Strategie.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Pitura, haben Sie eine ergänzende Frage?

(Frau Pitura: Nein, danke schön!)

Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Zu den Transfusionen hätte ich noch eine Frage. Ich habe aus den Ausschlusskriterien der Studie HOPE mitgenommen, dass Patienten mit einem regelmäßigen hohen Transfusionsbedarf gar nicht in die Studie eingeschlossen worden sind. Könnten Sie zu den Gründen noch etwas sagen, warum Sie sich so entschieden haben?

Herr Prof. Dr. Franzen (GBT): Vielleicht übernehme ich das direkt. – Wenn Sie eine Studie durchführen, bei der der primäre Endpunkt die Rate des Ansprechens des Hämoglobins ist – der primäre Endpunkt war der Anteil der Patienten, der einen Hämoglobinanstieg von 1 g oder mehr unter der Therapie erreichen kann – und Sie Patienten einschließen, die unter regelmäßiger Transfusion stehen, enthält die Analyse einen solchen Confounder, dass es gar nicht möglich ist, diesen primären Endpunkt als Studienendpunkt zu wählen. Deswegen waren Patienten, die vor einem potenziellen Einschluss in die Studie regelmäßig mit Transfusionen behandelt wurden, von der Studie auszuschließen. Wie Herr Cario schon gesagt hat, ist bei diesen Patienten nur ein sehr geringer Teil unter regelmäßigen Transfusionen.

Ich wollte noch auf einen zweiten Aspekt hinweisen. Ich glaube, wir müssen bei den Transfusionen – ich halte das für ganz wichtig – zwischen der einfachen Transfusion, die in der Regel gegeben wird, um eine Anämie zu behandeln oder den Hb-Wert anzuheben, und einer Austauschtransfusion unterscheiden, die in solchen klinischen Situationen gegeben wird, wie das Herr Cario eben erläutert hat. Der Sinn der Austauschtransfusion besteht nicht primär darin, den Hämoglobinwert des Patienten anzuheben, sondern durch den Austausch wird letztendlich die HbS-Konzentration verdünnt und dadurch erreicht, dass sich das auf den Krankheitsprozess positiv auswirkt. Wenn man so will, versucht Voxelotor etwas Ähnliches zu simulieren, indem es durch den Wirkmechanismus, den es hat, die Polymerisation zu verhindern, also die Kettenbildung des HbS, sodass es gar nicht zur Sichelzellbildung und den nachfolgenden Komplikationen kommt. Ich glaube, der Unterschied zwischen normaler Transfusion und Austauschtransfusion ist hier wichtig.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Frau Schütt, hat das zur Klärung beigetragen?

Frau Dr. Schütt: Ja, das hat zur Klärung beigetragen. Ich hätte noch eine weitere Frage.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Bitte.

Frau Dr. Schütt: Danke schön. – Das bezieht sich auf die Langzeitschäden durch die Sichelzellanämie. Was sind langfristige Therapieziele, die Sie in der Therapie anstreben? Könnten Sie das näher ausführen? Die Frage geht an die Kliniker.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Herr Cario, bitte.

Herr Prof. Dr. Cario (GPOH): Wir haben zwei Schwerpunkte. Wir haben Akutkomplikationen. Diese tragen zum Progress von Langzeitendorganschäden bei. Jeder Gefäßverschluss mit Gewebeischämie/Hypoxie führt dazu, dass dieses Organ auf lange Sicht geschädigt werden kann. Zum anderen haben wir die Vaskulopathie aufgrund der chronischen Hämolyse und die Anämie mit der Frage der Hypoxämie, die dazu beiträgt. Hier sind ein großer Anteil an Patienten zu benennen, die an Nierenversagen versterben. Die pulmonale Hypertension mit kardialer Dekompensation ist wesentliche Todesursache von erwachsenen Sichelzellpatienten. Es sind natürlich die zerebralen Gefäßverschlüsse, bei denen akute und chronische Veränderungen zusammenkommen. Letztlich sehen wir, dass über die letzten Jahrzehnte eine deutliche Reduktion der Mortalität gerade im Kindesalter durch verschiedenste Interventio-

nen passiert ist, mit Screening, Prophylaxe, mit Medikamenten, mit Impfung usw. Im höheren Lebensalter ist es lediglich zu einer leichten Verschiebung des Mortalitätspeaks gekommen, bis Mitte 50. Das ist ganz weit weg von einer normalen Lebenserwartung, noch dazu mit der entsprechenden Einschränkung bei den Patienten, die in diesem Alter eine große Morbidität aufweisen. Das gilt es letztlich zu verhindern.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Danke. – Herr Wörmann, was wäre Ihr Wunschkandidat, der bei der Behandlung der Sichelzellanämie zu wählen wäre?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann das nur ergänzen. Die Mehrzahl unserer Patienten ist mit 40 nicht mehr berufsfähig. Die sind aufgrund der schweren Erkrankung berufsunfähig, auch wenn sie nicht sofort daran sterben. Das ist zum Beispiel Niereninsuffizienz oder kardiale Insuffizienz. Das heißt, die Schäden, die die Kinder noch kompensieren, sind im Alter nicht mehr kompensierbar. Das heißt, unser Ziel ist, dass langfristig Organschäden vermindert werden. Deswegen waren wir so sehr für das Crizanlizumab. Das führt beispielsweise dazu, dass wir bei Patienten, wenn sie mit Anfang 20 – eventuell mit Migrationshintergrund – zu uns kommen, erst evaluieren, ob wir sie nicht allogent transplantieren. Obwohl wir wissen, dass es eine relativ hohe Mortalität hat, wissen wir, dass es immer noch besser ist, allogent transplantiert zu werden, als unbehandelt in ein höheres Lebensalter hineinzukommen. Unser Ziel ist, solche Organschäden zu vermindern. Die Krisen haben wir schon erwähnt. Wir gehen natürlich davon aus, dass eine langfristige Unterversorgung mit Sauerstoff an diesen Schäden einen wesentlichen Anteil hat. Deswegen brauchen wir für solche Studien, wie gerade vorgestellt, die HOPE-Studie, Langzeituntersuchungen. Die kann man erst in 15 oder 20 Jahren vorlegen. Dann werden wir sehen, ob Patienten, die einen höheren Hb-Wert hatten, langfristig weniger Organschäden haben. Aber das brauchen wir.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielleicht noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Werden diese Daten im Bereich der Sichelzellerkrankung erhoben? Wissen Sie davon?

Herr Prof. Dr. Franzen (GBT): Solche Daten werden erhoben. Natürlich werden die nicht in einem kontrollierten, randomisierten Setting erhoben, weil es nicht so ohne Weiteres möglich ist, eine randomisierte klinische Studie mit einer Laufzeit von 10 oder 20 Jahren zu machen. Es gibt schon jetzt relativ große Auswertungen, zum Beispiel aus der Symphony Data Base in den USA, wo Patientendaten sehr viel systematischer auch digital erhoben werden, als das bei uns der Fall ist. Dort kann man schon sehen, dass Patienten unter Voxelotor weniger VOCs, weniger Krankenhausaufenthalte usw. hatten. Das heißt, diese Patienten werden in Registern weiterverfolgt. Das hat jedoch nicht die gleiche Datenqualität wie eine kontrollierte, randomisierte Studie. Aber, wie gesagt, eine solche über 20 Jahre durchzuführen, ist schlichtweg nicht möglich. Das heißt, man wird solche Daten immer nur aus Registerdaten bekommen. Wir in Deutschland sind eine Kooperation mit dem bestehenden Sichelzellregister der GPOH oder dem Sichelzellkonsortium eingegangen. Wir werden versuchen, so viele Patienten wie möglich innerhalb dieses Registers zu verfolgen, um möglichst viele Langzeitdaten unter Therapie zu gewinnen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Vielen Dank. – Gibt es weitere Fragen? – Ich schaue Richtung Fachberatung, ich schaue Richtung Gremien. – Frau Schütt, bitte.

Frau Dr. Schütt: Meine Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Relativ wenige der gescreenten Patienten sind schlussendlich randomisiert worden. Wenn ich mich recht entsinne, sind 60 Prozent der gescreenten Patienten überhaupt in die Studie hineingekommen. Könnten Sie das bitte erläutern?

Dann hätte ich noch eine Frage zu den Typen der Sichelzellerkrankung, die untersucht wurden. Nicht alle wurden in die Studie eingeschlossen. Ich glaube, es waren nur zwei oder drei Typen vorhanden. Könnten Sie das bitte auch noch erläutern?

Herr Prof. Dr. Franzen (GBT): Fangen wir mit den Typen an. Es liegt vor allen Dingen daran, dass die unterschiedlichen Genotypen unterschiedlich häufig sind und auch der klinische Verlauf der Genotypen unterschiedlich ist. Die homozygoten HbSS-Patienten zeigen in der Regel einen sehr viel stärkeren und ausgeprägteren Krankheitsverlauf als die Patienten, die eine HbS β -Thalassämie-Kombination haben oder auch als die HbSC-Patienten. In der Studie waren sowohl HbSS-Patienten als auch HbSC-Patienten als auch Patienten mit der Kombination HbS β +, HbS β - vertreten, sodass im Prinzip alle relevanten Genotypen der Sichelzellerkrankung in der HOPE-Studie vertreten waren.

Bezüglich der Randomisierung: Es stimmt, es gab einen relativ hohen Randomisation Failure. Das lag unter anderem daran, dass bestimmte Kriterien erfüllt sein mussten. Zum Beispiel war ein Einschlusskriterium, dass die Patienten im letzten Jahr mindestens ein VOC gehabt haben mussten, aber nicht mehr als 10. Es musste eine bestimmte Hb-Range vorhanden sein. Gerade bei den Hb kommt es oft zu Screening Failures. Denn wenn der Patient 0,1 zu viel hat, kann er nach den Einschlusskriterien nicht in die Studie aufgenommen werden. Es ist letztendlich ein Effekt der Einschlusskriterien gewesen. So ist es in einer klinischen Studie immer. Man definiert die Einschlusskriterien vorher. Dann muss man sich an die Ein- bzw. Ausschlusskriterien halten.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Die Einschlusskriterien sind also der Grund, dass es am Ende so wenige Rekrutierungen gab. – Frau Schütt, haben Sie weitere Fragen?

(Frau Dr. Schütt: Danke, keine weiteren Fragen!)

Ich schaue in die Runde. – Es sieht nicht so aus, als seien Fragen offengeblieben. Dann würde ich den pharmazeutischen Unternehmer bitten, das Gesagte zusammenzufassen. Ich schätze, Herr Temme, das ist Ihre Aufgabe.

Herr Temme (GBT): Vielen Dank. – Frau Dr. Behring! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die engagierte Diskussion. Es war spannend, das zu hören. Ich denke, es ist deutlich geworden, welchen Stellenwert die Hämolyse, die hämolytische Anämie und der Hb-Wert in der Behandlung haben, nämlich als Indikator für die Krankheit, das Ausmaß der hämolytischen Anämie. Der Effekt, den Voxelotor auf den Hb-Wert hat, diesen Marker, wurde zweimal „dramatisch“ genannt. Das hat mich sehr gefreut, weil wir das aus der Firma heraus so erleben. Es war sehr schön, dass das aus der Klinik heraus auch so wahrgenommen wird. Spannend fand ich auch die Ziele der Therapie, nämlich die Quote der langfristigen Endorganschäden – das wurde sehr dramatisch dargestellt –, die dazu führen, dass Patienten in ihren 40ern, ungefähr in meinem Alter, nicht mehr berufsfähig sind und früh versterben, zu reduzieren. Das Therapieziel von Voxelotor ist, diesen Patienten ein besseres Leben zu ermöglichen.

Damit bedanke ich mich für das Engagement. Wir sehen dem weiteren Verlauf entgegen.

Frau Dr. Behring (amt. Vorsitzende): Sie haben verschwiegen, ob Sie dem mit Freude oder Bangen entgegensehen. Auf alle Fälle ist innerhalb des G-BA zu diskutieren, inwiefern das Ausmaß der verschiedenen Ergebnisse zu werten sind. Sie werden das in dem Beschluss lesen und begründet sehen.

Ich danke allen, die sich heute beteiligt haben. Ich danke für Ihre Stellungnahmen, ich danke für Ihren Input und die Geduld, wenn die Diskussionen manchmal etwas länger waren. Bis die Tage!

Die Anhörung ist geschlossen.

Schluss der Anhörung: 14:48 Uhr