

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Crizanlizumab (D-591)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. April 2021
von 10:00 Uhr bis 11:22 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Michels
Herr Dr. Stemmer
Herr Jeratsch
Herr Feuerbach

Angemeldete Teilnehmer der Firma **bluebird bio (Germany) GmbH**:

Herr Dr. Hartrampf
Frau Dr. Rancea

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Global Blood Therapeutics Germany GmbH**:

Herr Prof. Dr. Franzen
Herr Temme

Angemeldeter Teilnehmer der **Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie (GPOH)**:

Herr Dr. Kunz

Angemeldete Teilnehmer der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie (DGHO)**:

Frau Dr. Hoferer
Herr Prof. Dr. Wörmann

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Es ist 10 Uhr; dann können wir beginnen. Ich begrüße Sie ganz herzlich zur Sitzung des Unterausschusses Arzneimittel, Fortsetzung der mündlichen Anhörungen. Wir hatten gestern schon einen Anhörungsmarathon und beginnen heute mit Crizanlizumab zur Anwendung bei Patienten ab 16 Jahren mit Sichelzellerkrankung, Monotherapie oder Kombination mit HU. Wir haben es mit einem Orphan zu tun. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des G-BA vom 1. März dieses Jahres. Hierzu haben wir Stellungnahmen erhalten von Novartis Pharma GmbH, also vom pharmazeutischen Unternehmer, dann von der Gesellschaft für pädiatrische Onkologie und Hämatologie, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von Bluebird bio Germany, von Global Blood Therapeutics Germany GmbH und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst wieder die Anwesenheit feststellen, weil wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Novartis Pharma, müssten anwesend sein Frau Dr. Michels, Herr Dr. Stemmer, Herr Jeratsch und Herr Feuerbach, für die DGHO Herr Professor Wörmann und Frau Hoferer, Herr Franzen nicht; okay, dann für bluebird Herr Dr. Hartrampf und Frau Dr. Rancea, Herr Dr. Kunz für Global Blood.

Herr Dr. Kunz: Ich bin hier, aber ich bin für nicht für Global hier, ich bin für die GPOH da.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist das korrekt, für die GPOH?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann sind Sie in die falsche Reihe gerutscht. – Dann ist Herr Kunz für die GPOH hier, Herr Temme für Global Blood sowie Herr Rasch vom vfa. Ist noch jemand hier, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist nicht der Fall. Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Punkte der Dossierbewertung einzugehen, und dann machen wir die übliche Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Dr. Stemmer, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Gelegenheit zu einer kurzen Einleitung. Ich möchte Ihnen zuerst meine Kolleginnen und Kollegen vorstellen. Frau Michels vertritt bei uns die Medizin, Herr Feuerbach ist für das Dossier verantwortlich, und Herr Jeratsch ist HTA-Statistiker.

Crizanlizumab wird zur Prävention vasookklusiver Schmerzkrisen bei der Sichelzellerkrankung verwendet. Vasookklusive Schmerzkrisen sind äußerst schmerzhafte und teilweise lebensbedrohliche Gefäßverschlüsse. Als einziges Arzneimittel war bisher Hydroxyurea zugelassen. Es hat aber nur eine begrenzte Wirksamkeit und teils gravierende Nebenwirkungen. Crizanlizumab wurde in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Placebo verglichen. Unter Crizanlizumab traten signifikant weniger Schmerzkrisen auf. Die jährliche Rate von Schmerzkrisen wurde annähernd halbiert. Auch die Zeit bis zur ersten bzw. zweiten Schmerzkrise zeigte signifikante Vorteile für Crizanlizumab. Die Zeit bis zur ersten Schmerzkrise wurde nahezu um das Dreifache, die Zeit bis zur zweiten Schmerzkrise auf mehr als das Doppelte verlängert. Auch der Anteil der Patienten, die die Studie ohne eine einzige Schmerzkrise abschlossen, war signifikant höher. Crizanlizumab hatte auch nicht mehr Nebenwirkungen als Placebo. Der G-BA attestierte in seinem Bericht Crizanlizumab statistisch signifikante Vorteile für die jährliche Rate vasookklusiver Schmerzkrisen und auch für die Zeit bis zur ersten Schmerzkrise. In seinem Bericht diskutiert der G-BA mehrere mögliche Limitationen der Studie. Dies sind insbesondere ein

potenziell hohes Verzerrungspotenzial auf Studienebene sowie auf Endpunktebene, der Einfluss von Studienabbrechern. Auf diese beiden Punkte möchte ich im Folgenden kurz eingehen.

Zu Punkt eins, der Aussagekraft der SUSTAIN-Studie: Für die Studie sieht der G-BA ein erhöhtes Verzerrungspotenzial. Hierzu möchten wir erklären: In Übereinstimmung mit dem Studienprotokoll wurden keine Interimsanalysen zur Wirksamkeit durchgeführt. Der Satz im Studienbericht, der Interimsanalysen vermuten ließ, war dort leider falsch zugeordnet und somit missverständlich. Bei den Baselinecharakteristika fehlten dem G-BA Angaben zur Krankheitsschwere, insbesondere zur Zeit seit Diagnose. Die Angaben zur Krankheitsschwere liegen als umfangreiche Informationen zu Krankheitsform, Anzahl der Schmerzkrisen und zum Einsatz von Hydroxyurea vor. Die Sichelzellerkrankung ist eine genetische Krankheit. Die Studie, die wir hier betrachten, wurde vor allem in den USA durchgeführt. Dort wird im Rahmen der Früherkennung bei Neugeborenen die Sichelzellerkrankung regelhaft diagnostiziert. Angaben zur Zeit seit Diagnose sind daher nur bedingt sinnvoll.

Der G-BA kritisiert weiterhin das Fehlen einer Begründung für Abweichungen gegenüber der Planung hinsichtlich Studienzahlen, Patientenzahlen und einzelner Studienzentren. Die in der Planung angegebenen Zahlen sind Schätzungen, keine verbindlichen Vorgaben. Für die Studien liegen Schätzungen und tatsächliche Zahlen dicht beieinander. Durch derartige Abweichungen werden weder die Studienintegrität noch die Interpretation der Ergebnisse beeinflusst. Somit ist das Verzerrungspotenzial auf Studienebene als niedrig und die Aussagekraft der Studie als hoch einzustufen.

Zum zweiten Punkt, dem Einfluss von Studienabbrechern auf Endpunktebene: Die jährliche Rate der Schmerzkrisen bewertet der G-BA auf Grundlage von drei Sensitivitätsanalysen, einer präspezifizierten und zwei post-hoc durchgeführten Analysen. Dabei zeigt die präspezifizierte einen statistisch signifikanten Vorteil für Crizanlizumab. Dieses Ergebnis sieht der G-BA jedenfalls als potenziell verzerrt an. Als Begründung wird die Abbruchrate von rund einem Drittel genannt, wobei unklar sei, ob die Abbrüche im Zusammenhang mit der Wirksamkeit standen. Neu vorgelegte Analysen zeigten, dass der Einfluss von Studienabbrechern aufgrund vergleichbarer Abbruchraten, Zeiten und Gründe gering ist. Die präspezifizierte Sensitivitätsanalyse ist somit uneingeschränkt geeignet, den Behandlungsvorteil zu belegen.

Die post-hoc durchgeführten Sensitivitätsanalysen müssen daher nicht herangezogen werden. Ihnen liegt zudem eine falsche Annahme zugrunde. Sie gehen davon aus, dass im Crizanlizumab-Arm ausgeschiedene Patienten sofort nach Abbruch der Behandlung jeden Behandlungseffekt verlieren. Crizanlizumab wirkt jedoch bereits nach einer einzelnen Infusion mindestens 28 Tage lang, wobei auch am Ende dieses Intervalls kein plötzlicher Wirkungsverlust zu erwarten ist. Entsprechend ist die Annahme für die sogenannten Worst-case-Analysen falsch. Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten bzw. Zeit bis zur zweiten Schmerzkrise liegen zudem Time-to-Event-Analysen vor. Ein Einfluss von Abbrechern auf diese Analysen ist nachweislich gering. Beide Endpunkte zeigen signifikante Vorteile beträchtlichen Ausmaßes und sind bereits allein für sich geeignet, einen Zusatznutzen zu belegen. Die Ergebnisse der Studie belegen somit mit hoher Ergebnissicherheit auch die hervorragende Verträglichkeit des Wirkstoffs, was die EMA ausdrücklich bestätigt. In der Gesamtschau verbleiben ausschließlich positive Effekte, insbesondere eine Abschwächung schwerwiegender Symptome. Der Zusatznutzen von Crizanlizumab kann somit mit hoher Aussagekraft als beträchtlich eingestuft werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Stemmer, für diese einführenden Worte. – Meine erste Frage knüpft an die beiden Punkte an, die Sie angesprochen haben, und geht an die Kliniker. Sie betrifft Aussagekraft, Verzerrungspotenzial und die Zahl der Studienabbrecher. In der Nutzenbewertung wird – das haben Sie zu Recht gesagt – auf Unsicherheiten in den statistischen Analysen zu Endpunkten zum Komplex vasookklusive Schmerzkrisen, insbesondere vor dem Hintergrund

der sehr hohen Drop-out-Rate in der Studie hingewiesen. Deshalb die Frage an die Praktiker: Wie wird diesbezüglich aus Ihrer Sicht die vorliegende Datenlage zu den vasookklusiven Schmerzkrisen eingeschätzt und Unterschiede in der Signifikanz der Ergebnisse beim primären Endpunkt beurteilt? Ist es so, wie Herr Dr. Stemmer gerade ausgeführt hat, dass dadurch aus Ihrer Sicht die Aussagekraft der Studie und damit Verzerrungspotenziale nicht in irgendeiner Form relevant werden können, oder sehen Sie hier auch ein Problem? Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kann ich anfangen und anschließend die praktisch damit betrauten Kollegen aus der Pädiatrie, Herr Kunz, und Frau Hoferer aus der Erwachsenenmedizin, dazu etwas sagen. – Ich glaube, der wichtige Punkt ist für uns ist am Anfang: Die Sichelzellerkrankung ist ein Problem der letzten Jahre. Das ist etwas pointiert gesagt, aber das ist ein Problem, das wir vor allem durch die letzte Migrationswelle so stark erleben. Dazu kommt, dass die Patienten zunehmend älter werden; das ist ein Problem der Inneren Medizin. Wir sehen die meisten in der Charité durch unser Transitionsprogramm. Die Zahl der Betroffenen ist größer geworden, weil die Zahl der Patienten durch die Migration aus den östlichen Mittelmeerländern und aus Afrika, Zentral- und Südafrika, deutlich angestiegen ist. Ich sage es am Anfang mit etwas Vorsicht und will nicht alles gleich kaputtmachen.

Das Thema der vasookklusiven Krisen ist ein riesiges Thema für uns. Wir haben Patienten, die manchmal jede Woche in den Notambulanzen auftauchen, weil sie so betroffen sind. Trotzdem: Das größere Problem für uns ist die Folge der vasookklusiven Krisen. Wir haben viele Patienten, die längerfristig schon im relativ jungen Alter – 20, 30 Jahre – nicht mehr berufstätig sein können, weil sie als Folge dieser Gefäßverschlüsse so viele Probleme haben. Das können Knochenprobleme sein, Knocheninfarkte, Osteopenie, immer wieder im Krankenhaus mit Thoraxsyndrom. Nicht wenige der Patienten sind schmerzmittelabhängig, haben Niereninsuffizienzen, andere Organinsuffizienzen. Das heißt, die vasookklusiven Krisen mit der Schmerzsymptomatik sind das, was im Vordergrund steht. Aber das, was wir uns von Präparaten wie Crizanlizumab erhoffen, ist, dass diese Gefäßverschlüsse mit der Morbidität und der Invalidität auf die Dauer ebenfalls vermindert werden können. Ja, es ist korrekt, dass in den Studien die Schmerzkrisen vorne stehen, aber die Folgen, dass weniger invalide Patienten nach kurzer Zeit dabei herauskommen, ist für uns das größere Thema. Ich sage das einmal ganz praktisch: Wir haben gerade einen Patienten von auswärts übernommen gehabt, 19 Jahre alt. Der Patient ist transplantationsgeeignet, allotransplantationsgeeignet, und wir haben beim ersten MRT des Schädels gesehen, dass dieser Patient offensichtlich schon einen Hirninfarkt durchgemacht hat, ohne dass man das gemerkt hat – im Alter von 19 Jahren. Das sind die Probleme, die uns betreffen, und das ist der Grund, warum wir diesen hohen ungedeckten medizinischen Bedarf sehen und das ist Crizanlizumab.

Vielleicht können wir gleich auf die Abbrechrate gehen. Ich sage von uns aus, wir haben in der Charité entschieden: Wir geben Crizanlizumab nur Patienten, bei denen wir wissen, dass sie eine hohe Compliance haben. Das können wir daran sehen, dass alle diese Patienten mit Hydroxycarbamid/Hydroxyurea vorbehandelt sind. Patienten, die darunter eine schlechte Compliance zeigen, werden von uns zurzeit nicht auf Crizanlizumab gesetzt. Das heißt auch: Wir sehen diese hohe Abbrechrate nicht, aber das ist sicher schon eine Selektion der Patienten, die wir für persönlich, krankheitsmäßig und vom ganzen Verlauf her von der Anwendung her dafür für geeignet halten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann Frau Hoferer und Herr Kunz, bitte.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Ich kann mich Herrn Wörmann nur anschließen. Zur Abbruchrate: Die Abbruchrate, die in der Studie gesehen wurde, zeigt relativ deutlich, dass das Kollektiv der Patienten, sind

wie gesagt Migranten, teilweise sozial schwächer eingebunden, und von daher ist das nicht verwunderlich. Da würde ich keinen Einfluss sehen, sondern ich würde es eher seltsam finden, wenn es nicht so eine hohe Abbruchrate gegeben hätte, weil es dann nicht das Kollektiv wäre, das wir täglich in der Klinik sehen.

Zur Wirksamkeit: Wenn ich eine vasookklusive Krise primär messen oder detektieren möchte, dann ist natürlich der Schmerz das erste zugängliche Mittel. Was aber dahintersteht, ist, dass der Schmerz durch den Verschluss eines Blutgefäßes ausgelöst wird, und das setzt immer einen Schaden, sodass es stellvertretend dafür steht, dass mit jedem Schmerzereignis ein signifikanter Schaden entsteht. Das endet einmal darin, dass diese Patienten über die Zeit chronische Schmerzen entwickeln, damit viel Morbidität und aus dem Leben herausfallen und – wie Herr Wörmann schon ausgeführt hat –, eben Endorgane. Die Durchblutung ist im ganzen Körper, und jedes Organ – die Niere, das ZNS, die Knochen – kann in einer solchen Krise Schaden erleiden. Je älter die Patienten werden – ich bin Erwachsenenmedizinerin, habe also viele ältere Patienten –, sehen wir wirklich multimorbide Patienten mit Niereninsuffizienz, Herzproblemen, Herzinsuffizienz.

Von daher, denke ich auch, wir haben zwei therapeutische Möglichkeiten im Großen gerade. Das ist einmal das schon erwähnte Hydroxyurea und auch die Blutaustauschtransfusion und die Transfusion, die aber mit vielen Schwierigkeiten verbunden sind; zum Beispiel für Migranten passendes Blut in der europäischen Blutbank zu finden, die andere Blutgruppen haben. Dadurch entstehen Patienten, die nicht mehr transfundierbar sind und auch da sind viele Arztkontakte für diese Behandlungen erforderlich, sodass wir unbedingt ein weiteres Mittel benötigen, um diesen Patienten einmal die Schmerzen als solche zu lindern. Aber, wie gesagt, das ist nicht das Hauptproblem, sondern all die Endorganschäden, die sich daraus ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hoferer. – Herr Kunz für die GPOH vielleicht kurz dazu. – Ich stelle für das Protokoll fest, dass Herr Franzen seit 10:15 Uhr zugeschaltet ist. – Herr Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Frau Hoferer und Herrn Wörmann haben vollständig Recht, die chronischen Endorganschäden bei der Sichelzellkrankheit sind das große Problem. Leider ist für Crizanlizumab dafür kein Vorteil nachgewiesen, wir gehen aber davon aus, dass es ihn gibt. Für die Patienten stehen die Schmerzkrisen ganz im Vordergrund, die immer wieder ins Krankenhaus führen, die immer wieder im Alltag beeinträchtigend sind. Dafür, finde ich, ist der Vorteil, der für Crizanlizumab nachgewiesen ist, nämlich eine Reduktion der Frequenz um fast die Hälfte – wir haben es gerade gehört –, nicht nur signifikant, der ist auch hochrelevant. Die Patienten, die halb so oft Schmerzen haben, haben halb so viele Fehlzeiten im Beruf und in der Schule, sie sind deutlich weniger im Krankenhaus. Das sind höchst patientenrelevante Endpunkte, von denen ich schon glaube, dass Crizanlizumab die erfüllt. Auch die Drop-out-Rate von 30 Prozent ist in anderen Studien bei Patienten mit Sichelzellkrankheit genauso hoch und überhaupt nicht besorgniserregend, solange sie in beiden Gruppen – und das war so – gleich war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kunz. – Jetzt habe ich noch Herrn Feuerbach für den pU, dann als Fragesteller Herrn Jantschak, Herrn Hastedt und Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin. – Bitte schön.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Danke, Herr Hecken. – Ich wollte nur ergänzen, weil wir gerade über die Abbruchgründe gesprochen haben, was wir explizit dargelegt haben, um welche Abbruchgründe es sich handelt und sich dabei die Gründe nicht auf Wirksamkeit oder Sicherheit beziehen, sondern die Patienten aus anderen Gründen abgebrochen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Feuerbach. – Jetzt Herr Eyding, Herr Jantschak, Herr Mejda und Frau Teupen. – Herr Eyding.

Herr Eyding: Ich habe eine Frage zu dem Thoraxsyndrom. Das ist eine Frage an den pU und an die klinischen Experten. Ich war jetzt ein wenig verwirrt. Einerseits ist dieses Thoraxsyndrom Teil der vasookklusiven Krisen nach diesen Kriterien A bis D. Wenn man das zusammenzählt, dann ist die Zahl der Ereignisse mit diesen ACS – – Das ist eine Subgruppe der Gesamt ereignisse der vasookklusiven Krisen. In der Stellungnahme wurde jetzt gesagt, dass diese ACS- oder Thoraxsyndrome unabhängig von diesen Kriterien A bis D festgestellt worden sind. Wenn ich die Fachberatung Medizin richtig verstanden habe, war eine Sorge, dass es auch Thoraxsyndrome ohne diese Schmerzkrisen geben könnte, die sehr relevant wären. Jetzt die Frage an die Experten: Gibt es solche schweren Ereignisse, die offensichtlich die folgenreichen sind und die Sie nach den jetzigen Ausführungen als besonders relevant sehen, die schwere Folgeschäden nach sich ziehen, auch ohne eine solche Schmerzsymptomatik? Das heißt, sind die gegebenenfalls in diesen Endpunkten gar nicht erfasst?

Dann die Frage an den pU: Wie ist das eigentlich zu verstehen? Sind die Ereignisse, die da berichtet werden, tatsächlich die, die aufgrund der Schmerzsymptomatik mit eingegangen sind und nur aufgrund der Schmerzsymptomatik auch mit in den Endpunkt eingegangen sind, oder gibt es noch eine separate Auswertung für diese schweren Thoraxsyndrome? Das waren meine beiden Fragen, was die Thoraxsyndrome angeht.

Dann habe ich noch eine Frage an den pU, weshalb er nach den Abbrüchen der Medikation, wie die EMA das gefordert hat, in der Studie nicht die vasookklusiven Krisen weiter erfasst hat. Das war eine explizite Forderung und auch Teil des Scientific Advice durch die EMA. Dann hätten wir das ganze Problem mit den drop outs hier nicht und müssten auch nicht lange über die Angemessenheit von verschiedenen Imputationsverfahren diskutieren; dann hätten wir die Daten einfach. Wieso haben Sie das nicht gemacht, obwohl dieser Advice eigentlich da war? – Das sind meine beiden Fragen. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Eyding. – Dann fangen wir mit den Klinikern an. Wer möchte? – Herr Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Ich kann gerne anfangen. In meinem Verständnis ist ein Thoraxsyndrom immer auch eine vasookklusive Krise und immer schmerzhaft, und ich würde mich sehr wundern, wenn es im Schmerz aspekt asymptomatische Thoraxsyndrome gebe, die außerhalb der Kriterien der vasookklusiven Krisen erfasst würden. Ich fasse die Thoraxsyndrome immer als Subgruppe der vasookklusiven Krisen auf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die meisten haben massive Thoraxschmerzen. Es gibt einzelne Patienten, die schon häufiger krank waren, die unter Dyspnoe ankommen, also massiver Luftnot. Aber in der Erwachsenenmedizin ist das durchaus die häufigste Todesursache bei diesen Patienten. Das ist die schwerste Form der vasookklusiven Krise.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Hoferer.

Frau Dr. Hoferer (DGHOI): In den Obduktionsstudien von erwachsenen Patienten sieht man, dass die Thoraxsyndrome häufig Fettembolien sind, die aus einer Schmerzkrise mit einer Vasookklusion oder einer Problematik im Knochen entstehen und klassischerweise, wenn man die klinischen Studien anschaut, drei Tage nach Beginn des Schmerzereignisses auftreten. Daher denke ich auch, dass es miteinander vergesellschaftet ist. Es gibt aber Patienten, bei denen sich die Schmerzen primär subklinisch anfühlen und nicht immer direkt zu einer Arztvorstellung führen, sodass es schon einmal vorkommen kann, dass sich jemand dann mit einem Thoraxsyndrom präsentiert. Aber typisch ist Schmerz und dann das Thoraxsyndrom.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann Herr Feuerbach zu den Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Ich würde zunächst zu der Frage kommen, warum vasookklusive Krisen nach Studienabbruch nicht weiter erfasst wurden. Es ist so, dass die Patienten aus verschiedenen Gründen ausgeschieden sind und wir sie dann nicht nachbeobachten konnten, weil sie nicht mehr zur Visite kamen. Es ist beispielsweise so, wenn Patienten ihre Einverständniserklärung zurückziehen, werden wir sie nicht weiter verfolgen. Deshalb wurde das dann auch nicht weiter verfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, Nachfrage?

Herr Eyding: Zum Thoraxsyndrom kann ich, wenn ich das richtig verstanden habe, zusammenfassen, dass es fast immer mit der schweren Schmerzsymptomatik einhergeht und deshalb auch in dem Endpunkt erfasst ist, aber nicht generell immer und speziell auch nicht unbedingt immer bei älteren Patienten. Kann man das so zusammenfassen? Sodass wir auf der einen Seite, was die Auswertung angeht, relativ viel erfasst haben, aber nicht ganz sicher sind, ob wir wirklich alle nach diesen Kriterien erfasst haben. Dann die Rückfrage an den pU: Die Ereignisse, die Sie berichten, sind alle basierend auf Schmerzen. Das heißt, die, die zum Beispiel wegen einer Dyspnoe gekommen sind und irgendwie einen subklinischen Schmerz hatten, die sind dann wirklich nicht in den Ereignissen, die Sie in der Studie haben? Das noch mal zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Michels, bitte.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich glaube, man sieht mein X nicht. Ich würde aber gern auf die Frage eingehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sind Sie Michel1?

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ja, offensichtlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir das auch geklärt.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Vielen Dank. – Zu der Frage, welche Art von Thoraxsyndromen in der klinischen Studie erfasst wurden: Die Definition der klinischen Thoraxsyndrome war im Protokoll präspezifiziert, und alle Thoraxsyndrome, die im Rahmen der klinischen Studie aufgetreten sind, wurden erfasst. Vielleicht muss man das noch mal im Zusammenhang mit der Definition der VOC im Allgemeinen sehen. Wir hatten in der SUSTAIN-Studie VOC, die aufgrund von Schmerzen zur For-

schung in einer medizinischen Einrichtung führten und einer entsprechenden Schmerztherapie bedurften, sowie diese vier speziellen VOC-Ereignisse vom akuten Thoraxsyndrom, der Leber- und Milzsequestration sowie Priapismus. In diesem Rahmen wurden sämtliche Thoraxsyndrome auch im Rahmen der SUSTAIN-Studie erfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Entschuldigung, Frau Dr. Michels, sind Sie fertig? Wir verstehen nichts mehr.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ja, ich bin fertig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Wunderbar. – Dann habe ich noch Herrn Feuerbach, auch vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Nein, ich wollte auch dieselbe Antwort geben; aus meiner Sicht ist nichts hinzuzufügen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Eyding, noch eine Nachfrage.

Herr Eyding: Entschuldigung, wenn ich hier so insistiere. Ich habe es immer noch nicht verstanden. Vielleicht stehe ich auf dem Schlauch. In den Daten, die wir haben, gehen die Thoraxsyndrome vollständig in den berichteten VOC auf. Das heißt, die Zahl der Ereignisse in der Summe der Subgruppen, die Sie angeben, ergibt genau die Gesamtzahl der VOC, die Sie haben. Wenn Bedingung der VOC die schmerzbedingte Vorstellung in der Einrichtung ist, heißt das für mich, dass die Thoraxsyndrome, die nicht schmerzbedingt erfasst worden sind, in diesem Endpunkt nicht enthalten sind. Dazu haben Sie für mich noch keine klare Auskunft gegeben, ob Sie alle Thoraxsyndrome, auch die, die nicht schmerzbedingt aufgetreten sind, erfasst haben. Das kann meiner Meinung nach nicht sein, weil die sonst nicht in dieser Summe der Gesamtereignisse, die Sie berichten, aufgehen würden; wenn nicht, wo Sie diese dann noch berichtet haben. Das hatte ich nicht gefunden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Danke schön. – Sie haben Recht, dass laut Protokolldefinition sämtliche Thoraxsyndrome erfasst wurden, die auch zur Forstellung in einer medizinischen Einrichtung führen. Ich schließe mich Ihnen an, dass ich mir nicht vorstellen kann, dass akute Thoraxsyndrome unter dem Radar verschwinden, weil sie nicht zur Vorstellung in einer medizinischen Einrichtung führen würden. Das ist nach unserer Einschätzung sehr unwahrscheinlich.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Ich hoffe, dass ich nicht missverständlich war, indem ich gesagt habe, es kann auch ein Thoraxsyndrom geben, ohne dass ein Schmerz vorher detektiert wurde. Das wollte ich damit nicht sagen. Es gibt Patienten, die die Schmerzen quasi daheim behandeln und managen und sich erst schon schwerer krank dem Krankenhaus präsentieren. – Das vielleicht noch zur Klarstellung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hoferer für diese Präzisierung. – Jetzt habe ich Herrn Jantschak, Herrn Hastedt, Herrn Mejda und Frau Teupen. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe von den Klinikern mitgenommen, dass eigentlich primär die Therapie mit dem Wirkstoff von der Hoffnung getragen wird, dass dann Folgeschäden reduziert werden. Meine Frage ist bezogen auf die vasookklusiven Krisen, die reduziert werden, wie sich die hier gezeigte Re-

duktion für den Patienten darstellt. Wie ich es aus den Daten mitgenommen habe, geht es in den meisten Fällen um die Reduktion ungefähr einer Krise pro Jahr. Das heißt, die Patienten sind im Prinzip nicht komplett symptomfrei, viele haben deutlich mehr vasookklusive Krisen als zwei oder drei. Also, wie wirkt sich die Reduktion der einen Krise pro Jahr zum Beispiel auf die Lebensqualität der Patienten aus, weil sich im SF-36 kein Effekt zeigt.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht haben wir am Anfang zu viel Medizin gesagt, aber wir denken, dass es wichtig ist, dass Sie es einordnen können. Wir können spannenderweise sagen, wir wollen nach zehn Jahren schauen, ob es weniger Patienten mit Niereninsuffizienz oder mit Hirninfarkten oder für uns klinisch relevant weniger invalide Patienten gibt. So kann man wohl keine Studie in dieser Art durchführen. Deshalb haben wir versucht, diese Brücke mit den vasookklusiven Krisen zu erklären. Wir können es bisher von uns aus nur im intraindividuellen Vergleich sehen. Das heißt, wir haben jetzt Patienten auf Crizanlizumab gesetzt, die relativ häufige Schmerzkrisen hatten – das sind für uns mehr als eine oder drei im Jahr –, die eben trotz Hydroxyurea Schmerzen haben. Da sehen wir, dass intraindividuell die Rate der Schmerzkrisen offensichtlich geringer wird oder sich das Intervall verlängert. Besser kann ich es im Moment nicht beantworten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ist das okay, Herr Jantschak? – Ja. Okay. Jetzt habe ich noch Frau Dr. Hoferer, bitte.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Ich wollte noch kurz anmerken, die Lebensqualität ist in der Studie nur zu ganz dezidierten Punkten erhoben worden. Von daher finde ich es relativ schwierig, daraus einen übergreifenden Schluss zu ziehen, weil die oft dann erfasst wurde, wenn gerade keine Krise war oder das Medikament gegeben wurde. Ansonsten ist selbst die Reduktion um eine Krise für Patienten schon auch relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hoferer. – Jetzt habe ich noch – ich nehme an, auch dazu – Frau Dr. Michels und Herrn Feuerbach vom pU. Frau Michels, bitte.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich würde gern noch einmal auf das Thema Organschäden, die Relevanz der VOC und die Verhinderung der VOC eingehen. Da kann ich mich den Klinikern nur anschließen. Das Studienkonzept der SUSTAIN-Studie war nicht darauf ausgelegt, jetzt schon Auswirkungen auf Organschäden zu erfassen. Das wäre bei einer Beobachtungszeit von einem Jahr nicht realistisch gewesen. Was aber wirklich verschiedene Publikationen gezeigt haben, ist, dass es einen sehr klaren Zusammenhang zwischen dem Auftreten von VOC und den entsprechenden Folgesystemen an allen umliegenden Organsystemen gibt. Daher sind wir davon überzeugt, dass sich dieser präventive Effekt von Crizanlizumab zukünftig auch in einer Reduktion von organbezogenen Folgeschäden widerspiegeln wird.

Sie hatten eben noch das Thema der VOC angesprochen. Es gibt seltener Patienten, die deutlich mehr VOC erleben, und insbesondere bei diesen Patienten schätzen wir den Effekt von Crizanlizumab als klinisch sehr bedeutsam ein. Wir hatten innerhalb der Studie ein Drittel der Patienten, die unter Crizanlizumab überhaupt keine VOC mehr erlitten haben und das insbesondere in der Subgruppe der Patienten mit mehreren VOC, die also fünf bis zehn VOC vor Einschluss hatten, ganz bemerkenswert, wo wirklich 28 Prozent der Patienten keine einzige VOC mehr erlebt haben. Das wird sich langfristig auch in den Lebensqualitätsdaten widerspiegeln.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Jantschak, Nachfrage dazu, bevor Herr Feuerbach das Wort bekommt?

Herr Dr. Jantschak: Nachfrage an den pU: Wird versucht, in der Folgestudie STAND die Organschäden oder den Einfluss auf die Organschäden zu erheben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Feuerbach, können Sie dazu etwas sagen? Sonst ein anderer? – Herr Feuerbach, Sie haben das Wort.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Dazu würde ich wieder an Frau Dr. Michels übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Die Organschäden werden in der STAND zu einem großen Teil erfasst. Man muss sagen, dass sich die STAND-Studie vom Studiendesign sehr nahe an der SUSTAIN-Studie orientiert. Das ist auch in Absprache mit der EMA so erfolgt. Wir haben aber parallel verschiedene Studienprogramme laufen, die explizit die Wirksamkeit von Crizanlizumab bei spezifischen Organschäden der Sichelzellkrankheit untersuchen. Dazu zählen unter anderem die Steadfast-Studie, die die Wirksamkeit von Crizanlizumab bei sichelzellbedingter Nephropathie untersucht, oder auch die SPARTAN-Studie, die den sichelzellbedingten Priapismus untersucht. Also, hier werden noch weitere Daten folgen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Michels. – Jetzt Herr Wörmann dazu. Herr Mejda, Sie stehen auf der Liste, wir sind noch bei Herrn Jantschak, dann kommt Herr Hastedt, danach Sie und dann Frau Teupen. Aber jetzt sind wir noch in der Beantwortung. – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ganz kurz: Die STAND-Studie ist dreiarmlig, da wird nicht nur ein Vergleich mit Placebo durchgeführt, sondern auch mit einer höheren Dosierung von Crizanlizumab. Wir geben es jetzt mit 5 mg/kg, das ist auf 7,5 mg/kg der andere Arm, das finden wir relevant, weil das möglicherweise die Effektivität noch etwas verbessert. Es ist vielleicht auch wichtig, das bei Ihrer Entscheidung zu berücksichtigen. Der eben kurz nebenbei erwähnte Priapismus ist klinisch bei den Erwachsenen ein Riesenthema. Diese sehr schmerzhaften Erektionen – Frau Hoferer spielte vorsichtig darauf an – sind für die betroffenen Patienten fast unerträglich. Wenn man da eine oder zwei Episoden im Jahr weniger hat, dann ist das für die Patienten Lebensqualität.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Jetzt noch Herr Dr. Kunz dazu.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Ich wollte noch einen Kommentar zur Messung von Endorganschäden in Studien machen. Wir werden uns gedulden müssen, bis Crizanlizumab auch bei Kindern breiter eingesetzt wird; denn die Endorganschäden treten teilweise schon im Kleinkindalter, im Schulkindalter, im Jugendalter auf, und die Messung dauert viele Jahre. Da habe ich Hoffnung, aber es wird dauern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Kunz. – Jetzt Herr Hastedt, dann Herr Mejda und dann Frau Teupen. – Herr Hastedt, bitte.

Herr Dr. Hastedt: Ich habe drei Fragen abseits der Endpunkte. Ich beginne einmal mit den zwei Wirkstoffen. An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich die Frage: Können Sie bitte genau die Unterschiede zwischen den zwei Wirkstoffen, also dem SelG1 und dem SEG-101, erläutern und auf welcher

Datenbasis diese beiden Wirkstoffe für die Nutzenbewertung als vergleichbar angesehen werden sollten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frage eins, wer macht das, pU? – Frau Dr. Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Vielen Dank für die Frage. Die Substanz SelG1 wurde von der Firma Selexys von Novartis übernommen, und nach der Akquisition durch die Firma Novartis wurde der Herstellungsprozess noch mal angepasst. Das heißt, es ist im Endeffekt die gleiche Substanz, die aber etwas anders hergestellt wird. Es gab klinische Studien dazu, Bioäquivalenzstudien, die gezeigt haben, dass diese beiden Substanzen in Bezug auf die Pharmakokinetik und die Pharmakodynamik, und ihren Effekt, eine P-Selektininhibition zu erreichen, absolut vergleichbar sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Michels. – Herr Hastedt, beantwortet das Frage eins?

Herr Dr. Hastedt: Ja, das beantwortet Frage eins im Prinzip. Sie haben jetzt aber basierend auf dem neuen Wirkstoff, der eigentlich der gleiche ist, nur anders hergestellt wird, noch eine ganze Reihe neuer Studien gestartet und auf Betreiben der EMA auch starten müssen. Es muss dann schon irgendwelche Unsicherheiten oder Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffen in irgendeiner Form geben. Können Sie noch etwas dazu sagen, was diese unterschiedliche Herstellung bedeutet?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Also, monoklonale Antikörper werden in der Regel mit Hilfe einer Zelllinie hergestellt. Der neue Wirkstoff wird jetzt mit einer Zelllinie aus chinesischen Hamsteroovarien hergestellt. Das ist ein gängiges Verfahren. Letztendlich waren diese Unterschiede – – oder, es ging nicht darum, diese Unterschiede zu zeigen, sondern es ging in den Studien darum, zu belegen, dass die Substanzen vergleichbar sind. Das wurde in diversen Studien gezeigt, und alle weiteren Studienprogramme laufen jetzt mit der neu hergestellten Substanz, dem SEG101.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Hastedt?

Herr Dr. Hastedt: Okay, ja danke. – Die zweite Frage richtet sich an die Kliniker. Uns würde interessieren, welcher Anteil an Patienten in der Versorgungspraxis Hydroxyurea bekommt. Bekommen das fast alle, oder was wäre die Alternative, abgesehen von Crizanlizumab für diese Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte von den Klinikern? – Herr Dr. Kunz.

Herr Dr. Kunz (GPOH): In unserem Register, in dem wir Patienten mit Sichelzellerkrankung sammeln, ist ein guter Anteil an erwachsenen Patienten. Es ist es so, dass unter diesen zugegebenermaßen ausgewählten Registerpatienten rund 90 Prozent der Patienten mit einer homozygoten Sichelzellerkrankung Hydroxyurea bekommen. Das ist, wie gesagt, eine Auswahl. Wenn man sich die Verordnungszahlen anschaut, die Sie vielleicht von Ihren Krankenkassen übermittelt bekommen, kann man rückschließen, dass von allen Patienten mit Sichelzellerkrankung in Deutschland knapp die Hälfte Hydroxyurea bekommt, wenn sie eine Indikation haben. Das heißt, wenn sie über zwei Jahre alt sind und eine homozygote Sichelzellerkrankung haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Wir würden das von uns aus sehr bestätigen, wir würden Hydroxyurea als Standard sehen. Noch mal der deutliche Hinweis: Das ist Chemotherapie; das ist ein Zytostatikum. Auch bei den erwachsenen, älteren Patienten verträgt das nicht jeder. Dadurch kommen die Diskrepanzen der Zahlen, die Herr Kunz beschrieben hat. Wir fangen an und versuchen, die Patienten so einzustellen. Das ist aber nicht für jeden möglich. Wir machen Blutbildkontrollen, und aufgrund von Nebenwirkungen, aber auch von Complianceproblemen steigt ein Teil der Patienten aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Frau Dr. Hoferer und Frau Dr. Michels. – Bitte schön, Frau Hoferer von der DGHO.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Je älter die Patienten werden, desto mehr lässt die Knochenmarksleistung nach, und dann kann man das Hydroxyurea nicht mehr ausdosieren, wie es empfohlen wird und wie es auch die beste Wirksamkeit hat, sodass es ganz klar ein Standardmedikament, aber mit zunehmendem Alter im Einsatz weniger möglich oder die Dosierung geringer ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Michels, bitte, vom pU.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich würde an dieser Stelle gern ergänzen, dass es in der SUSTAIN-Studie durchaus erlaubt war, dass die Patienten gleichzeitig Hydroxyurea bekommen haben; das war bei etwa einem Drittel der Patienten der Fall. Die SUSTAIN-Studie konnte sehr eindrucksvoll zeigen, dass die Wirksamkeit der Prävention von vasookklusiven Krisen sowohl für die Patienten erreicht werden kann, die Crizanlizumab in Kombination mit Hydroxyurea bekommen haben, als auch als Monotherapie. Also, es ist wirklich für beide Gruppen wirksam.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Jetzt Herr Hastedt, dritte Frage.

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. – Eine letzte Frage hätte ich noch an die Kliniker. Sie haben vorhin die Migration aus dem östlichen Mittelmeerraum angesprochen; deshalb die Frage der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext. Gibt es bezüglich verschiedener ethnischer Abstammungen Unterschiede, was die Erkrankung, die Prognose, die Ausprägung oder auch die Subtypen dieser Erkrankung angeht, und entspricht die Population, die wir hier in der Studie sehen, bezüglich dieser Merkmale auch der Zielpopulation, die wir hier im Versorgungskontext haben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer kann dazu von den Klinikern etwas sagen? – Herr Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Ich glaube, ich fange wieder an.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat gerade dicke Backen gemacht.

Herr Dr. Kunz GPOH): Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann hat überlegt. – Bitte schön, Herr Kunz.

Herr Dr. Kunz GPOH): Ich fange damit an, dass rund 70 Prozent der Patienten in Deutschland letztlich auch eine Abstammung aus dem subsaharischen Afrika haben und deshalb genetisch mutmaßlich sehr gut den Patienten in den USA entsprechen, die in der Studie waren. Das sieht man auch an der Verteilung der Genotypen, also HbSS, HbSC und HbS- β -Thal. In der SUSTAIN-Studie waren die ungefähr so verteilt, wie sie auch in Deutschland verteilt sind. Es stimmt, dass wir einen Anteil an Patienten

aus dem Nahen und Mittleren Osten haben, die sich vielleicht bezüglich genetischer Krankheitsmodifikatoren unterscheiden, zum Beispiel ein höheres fetales Hämoglobinniveau aufweisen als Patienten aus dem subsaharischen Afrika und vielleicht als der durchschnittliche Patient der SUSTAIN-Studie. Das ist aber, wie gesagt, nur ein gutes Viertel der Patienten. Auch bei den Patienten gibt es keinen Grund, anzunehmen, dass Crizanlizumab nicht genauso funktioniert; denn der Mechanismus ist letztlich vom HbF unabhängig, sodass ich schon die Daten der SUSTAIN-Studie auf die deutsche Bevölkerung und auch auf den deutschen Versorgungskontext für übertragbar halte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Die aufgeblasenen Backen von mir waren, weil ich in Gedanken unser Kollektiv durchgegangen bin. Ich sehe das genauso wie Herr Kunz. Das Berliner Kollektiv, das wir weitgehend in der Charité betreuen, ist genau wie Herr Kunz das beschrieben hat. Wir würden von uns keinen Unterschied sehen. Ich habe jetzt aber zugegebenermaßen nicht das komplette genetische Profil der Studienpatienten im Kopf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Hastedt, okay?

Herr Dr. Hastedt: Vielen Dank. Ist okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Herrn Mejda von der Fachberatung Medizin, der sich dazu gemeldet hat, der aber ohnehin auf der Liste stand, dann käme danach Frau Teupen und dann Herr Eyding. – Herr Mejda, bitte.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Dann direkt die Frage dazu an die Klinikerin und Kliniker: Wie schätzen Sie die Übertragbarkeit auf dem Versorgungskontext bezüglich der Diagnostik ein? Es wurde angesprochen, dass etwa 75 Prozent der Studienteilnehmenden in den USA standardmäßig ein Neugeborenencreening unterlaufen haben. Da wäre die Frage, wie Sie das bezüglich des deutschen Versorgungskontextes einschätzen, ob diese Diagnostik regelhaft dann hier auch Anwendung findet bzw. insbesondere dann, je nachdem, was die Migrationsflüsse anbelangt, oder ob eine viel spätere Diagnostik teilweise auch stattfinden würde.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue mal.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, Herr Kunz sollte anfangen. Aber ich kann es gerne ergänzen.

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

Herr Dr. Kunz (GPOH): Ich fange gerne an. – Zunächst einmal: Es gibt in Deutschland noch kein Neugeborenencreening, es wird bald eines geben, und es stimmt, dass das mittlere Alter bei Diagnose in Deutschland viel später liegt als in den USA zum Beispiel. Auch da wieder unsere Registerdaten: Wenn ich mich recht erinnere, war das mittlere Alter bei Diagnose im dritten und vierten Lebensjahr, sodass es da schon Unterschiede geben mag. Allerdings glaube ich, dass, wenn die Patienten das 16. Lebensjahr erreicht haben, dieser Unterschied nicht mehr relevant ist; denn bis zum 16. Lebensjahr ist die Diagnose in aller Regel gestellt und die Behandlung eingeleitet, sodass dann, wenn Crizanlizumab im Rahmen der Zulassung verfügbar würde, dieser Unterschied nicht mehr relevant sein sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Kunz. – Herr Wörmann, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, wir können das unterstreichen. Die, die wir sehen, sind welche, die wir aus der Pädiatrie übernehmen, oder im Rahmen der Migrationswelle vor drei, vier Jahren haben wir eine Reihe von Patienten gesehen, die wir für schlecht eingestellt empfunden oder nicht perfekt betreut gesehen haben. Aber dass wir eine Neudiagnose gestellt haben, daran kann ich mich nicht erinnern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Mejda, ist die Frage damit beantwortet?

Herr Mejda: Vielen Dank. – Dann gehe ich jetzt zu unseren anderen Fragen über. Zum einen werden im Rahmen der Sichelzellerkrankheit unter anderem auch chronische Schmerzsyndrome berichtet. Da stellt sich die Frage an die Klinikerin und die Kliniker, wie bei diesem Krankheitsbild chronische Schmerzen von akuten Schmerzen abgegrenzt werden können, ob es da feste Kriterien gibt oder ob die Übergänge auch fließend sein können. Das wäre eine erste Frage.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Sie dürfen am Freitag in die Ambulanz kommen, dann sehen Sie, was akute und chronische Schmerzen sind. Die Patienten sind ganz krankenhausesorientiert und arztorientiert. Das sind Patienten, die chronisch auf Medikamente eingestellt sind. Aber die Schmerzkrisen brechen durch. Das ist ziemlich unerträglich, und es ist so, dass das leider häufig Kunden in den Notambulanzen sind, weil so etwas an Feiertagen und am Wochenende typischerweise auftritt. Aber selbst Patienten, die auf bestimmte Medikationen eingestellt sind, die langfristig genommen werden dürfen, können ganz klar für sich – das können wir auch nachvollziehen – diese akuten Schmerzkrisen unterscheiden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Dann habe ich Frau Dr. Hoferer.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Der Unterschied zwischen akut und chronisch ist auch noch so zu sehen: Chronischer Schmerz ist häufig auf einer Stelle mit einer Osteonekrose lokalisiert, also ein Hüftschmerz oder ein Schulterschmerz. Eine akute Schmerzkrise mag von einer Stelle ausgehen, aber betrifft meist den ganzen Körper oder größere Anteile, und das ist ein großer Unterschied und in der Regel in der Schmerzkrise akut auch sehr dramatisch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann weiter Fachberatung Medizin, Herr Mejda.

Herr Mejda: Dann würde sich unsere nächste Frage an den pU richten, wie sich das in Ihrer Studie niedergeschlagen hat. Sie hatten in einer Sensitivitätsanalyse unter anderem eine Person ausgeschlossen. Dort hatten Sie argumentiert, dass diese 30 VOC, also mehr als 10 VOC im Jahr zu Studienbeginn, aufwies, und dann möglicherweise eher auch in der Studie mehrere Schmerzkrisen aufgewiesen hat, die letztendlich zu einer Verzerrung der Adjustierung geführt haben und eher mit einem chronischen Syndrom verwechselt werden könnte. Deshalb hatten Sie den ausgeschlossen, aber letztendlich verletzten auch andere Personen, zum Beispiel im Placeboarm mit 24 vaso-okklusiven Krisen, dieses Einschlusskriterium. Da stellt sich für uns die Frage, warum diese Personen beispielsweise nicht aus diesen Sensitivitätsanalysen entfernt wurden. Also, die eine Frage zur Abgrenzung chronisch und akut, und die andere Frage zu diesem Vorgehen bei den Sensitivitätsanalysen. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das für den pU? – Herr Feuerbach, bitte.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Ich beginne vielleicht mit der Abgrenzung chronisch zu akut. Es ist so, dass wir in der Studie das Kriterium haben, dass Patienten eine medizinische Einrichtung aufsuchen müssen. Wie Professor Wörmann eben sagte, ist es wirklich – – Wenn man einen Blick in die Ambulanz wirft, dann kann der Patient oder die Patientin ganz klar unterscheiden, was akute und chronische Schmerzen sind. Anhand dieses Kriteriums sollte ganz klar festgelegt sein, dass es sich nicht um chronische Schmerzen, sondern um akute Schmerzkrisen handelt.

Jetzt zu dem Thema, warum wir den ausgeschlossen haben und andere nicht: Es ist so, dass diese 30 Schmerzkrisen in einem sehr kurzen Zeitraum festgestellt wurden. Das war in der Zeit vor Randomisierung. Es ist so, dass man in sechs Monaten bei 30 Schmerzkrisen davon ausgehen konnte, wenn man sich den Patienten genauer angesehen hat, dass es sich um chronische Schmerzen handelt. Bei den anderen Patienten hat man das nicht so klar festgestellt, als man sich die angesehen hat, und deshalb wurden sie in die Studie mit eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Feuerbach. – FB Med, beantwortet das die Frage?

Herr Mejda: Das beantwortet die Frage, danke schön. – Dann würde ich zur nächsten Frage an die Klinikerin und Kliniker übergehen. Der pU bezieht sich in der Stellungnahme darauf, dass die Studienpopulation der Studie SUSTAIN die Zulassungspopulation weitgehend abbilden soll. Da wird insbesondere das chronische Transfusionsprogramm bei Erwachsenen nur bei Patientinnen und Patienten mit vorangegangenen akutem Herzinfarkt thematisiert, das nur dort indiziert sei, und außerdem legt der pU dar, dass die Therapieoption Stammzelltransplantation möglichst im Kindesalter durchgeführt werden sollte. Da wäre die Frage an Sie: Wie schätzen Sie als Klinikerin bzw. Kliniker die beiden Therapieoptionen chronisches Transfusionsprogramm und Stammzelltransplantation bei Patientinnen und Patienten mit Sichelzellerkrankung ab 16 Jahren bzw. im Erwachsenenalter ein?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann vielleicht mit dem Transplantationsprogramm anfangen. Das Ziel ist, die allogene zu transplantieren, bevor sie das Erwachsenenalter erreichen. Bei den Erwachsenen – deshalb hatte ich ganz zu Anfang das Beispiel von Patienten genannt, die wir vorgestellt bekommen, die diese Option bisher nicht hatten –, testen wir, wenn sie jung sind, ob sie für eine Transplantation geeignet sind und da hatte ich das Beispiel mit dem Hirninfarkt genannt. Die werden komplett auf den Kopf gestellt. Wir sehen durchaus, dass Patienten dabei sind, die nicht mehr transplantabel sind. Ziel ist, sie frühzeitig im Kindes- und Jugendalter zu transplantieren. – Ich glaube, Frau Hoferer wäre auch geeignet, etwas über die Austauschtransfusion zu sagen. Es ist keine Regel, aber es wird durchgeführt. Wir würden den Standard, der in der Studie angesetzt wurde, auch für uns als korrekt ansehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Ergänzungen? Herr Kunz oder Frau Hoferer? – Frau Hoferer bitte, dann Herr Kunz.

Frau Dr. Hoferer (DGHO): Die chronische Austauschtransfusion ist durchaus eine Indikation bei Patienten, die diese 30 VOC-Krisen-Kriterien erfüllen. Es gibt Patienten, die jede Woche mit Schmerzen vorstellig werden oder immer wieder im Krankenhaus sind, drei Monate am Stück; solche Sachen gibt es. Wenn Hydroxyurea ausdosiert ist, was in der Regel der Fall ist, gibt es für die nur die Möglichkeit, sie auf den chronischen Austausch zu nehmen, was auch zu einer Reduktion der Symptomlast führt. Allerdings, wie gesagt, sind die Blutgruppen, die Untergruppen, unterschiedlich, sodass die Patienten

einmal eine Zeitlang gut austauschtransfundiert werden können. Dann entstehen manchmal Alloantikörper, und man kommt hier an seine Grenzen. Zum anderen hat man andere Themen wie Eisenüberladung, fehlende Zugänge zu den Venen, die beim Austausch groß sein müssen. Also, hier gibt es eine Begrenzung.

Die zweite Gruppe ist, wenn Patienten schwere Endorganschäden haben. Auch dann gibt es die Indikation im Erwachsenenalter, sie auf einen Austausch zu nehmen, um zu vermeiden, dass die nächste akute VOC letztlich zum Versterben des Patienten führen könnte. Die Patienten waren auch nicht in der Studie. Diejenigen, die für ein chronisches Austauschprogramm eine Indikation hatten, waren ausgeschlossen. Also, für die Patienten gibt es einen großen Medical Need, um sie nach zwei Jahren zum Beispiel von einer Austauschtransfusion herunterzunehmen und eine Zeitlang mit einem anderen Medikament überbrücken zu können. Das wäre eine mögliche Alternative.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hoferer. – Herr Dr. Kunz, bitte.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Nur eine Ergänzung zum Austauschprogramm: Das sind bei den jungen erwachsenen Patienten aufgrund der Limitation, wie Frau Hoferer sagte, deutlich weniger als 10 Prozent der Patienten mit Sichelzellerkrankung, die regelmäßige Austauschtransfusionen bekommen. Die Vergleichbarkeit zwischen Studienpopulation und Zulassungspopulation sehe ich eigentlich eher dadurch gefährdet, dass die Zulassung etwas schwammig „zur Vermeidung vasookklusiver Krisen“ formuliert. Nicht jeder Patient mit Sichelzellerkrankung hat so viele vasookklusive Krisen wie in der Studienpopulation, nämlich zwei bis zehn. Da gibt es eine gewisse Diskrepanz, wo man, glaube ich, darauf hoffen muss, dass der Kliniker und der Patient richtig entscheiden, dass sie Crizanlizumab nicht bei Patienten einsetzen, die in der Vergangenheit vielleicht nicht so viele Schmerzkrisen hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kunz. – Dann wieder FB Med, Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank für Ihre Ausführungen. – Dann haben wir noch Fragen an den pU. Aus der Stellungnahme geht hervor, dass eine unkomplizierte vasookklusive Schmerzkrisis durch vier Kriterien definiert wurde, die bei der Notfallkomplikation, wie beispielsweise dem akuten Thoraxsyndrom, dazu hatten wir eben gesprochen, keine Anwendung fanden. Das wurde eben in Ihren Aussagen relativiert, aber unsere Frage bezieht sich jetzt auf die Abfrage der vasookklusiven Schmerzkrisis von unerwünschten Ereignissen und deren Erfassung ab. Wenn beispielsweise nicht alle Kriterien einer unkomplizierten vasookklusiven Schmerzkrisis oder einer Notfallkomplikation erfüllt wurden, wurden die aufgetretenen Symptome dann als UE gewertet, oder wurden diese Ereignisse anderweitig erfasst?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu? – pU? – Frau Dr. Michels, bitte.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich bin nicht hundertprozentig sicher, ob ich Ihre Frage richtig verstanden habe. Sie wollten darauf hinaus, wie die Erfassung unerwünschter Ereignisse durchgeführt wurde bzw. inwiefern vasookklusive Krisenereignisse auch als UE gewertet wurden. Richtig?

Herr Mejda: Wir wollten darauf hinaus, was geschah, wenn nicht alle Kriterien einer vasookklusiven Schmerzkrisis, meinetwegen die Schmerzmedikation und die Behandlung damit, erfüllt wurden, wurden diese Ereignisse dennoch erfasst und wurden diese letztendlich in irgendeiner Form ausgewertet, oder wurden diese aus diesen Analysen vollkommen ausgeschlossen?

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Also, im Rahmen der Studie gab es ein Crisis Review Committee. Das war ein Gremium von drei unabhängigen Hämatonkologen mit einer Spezialisierung im Bereich der Sichelzellerkrankheit. Jedes VOC-Ereignis, das in irgendeiner Form gemeldet wurde, wurde durch dieses unabhängige Gremium noch mal adjustiert und validiert, und all diese Ereignisse sind dann in die Auswertung des primären Endpunkts eingeflossen, da die Auswertung der jährlichen Rate an VOC auf Basis der CRC-Auswertung erfolgte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Michels. – Herr Mejda, beantwortet das die Frage?

Herr Mejda: Da wäre die Rückfrage, ob wir Sie richtig verstehen, dass, wenn ein Kriterium einer dieser vasookklusiven Krisen, das heißt, entweder der unkomplizierten oder akuten Thoraxsyndrome, nicht erfüllt wurde, dass diese Ereignisse dann auch nicht als unerwünschte Ereignisse oder dergleichen adjustiert wurden, das heißt gezählt wurden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Da müsste ich noch einmal in die Daten hineinschauen. Ich liefere Ihnen das gerne nach.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mejda.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Unsere nächste Frage bezieht sich auf die Sensitivitätsanalysen und geht auch an den pU. Wir gehen davon aus, dass die liberale präspezifizierte Sensitivitätsanalyse PS-1 keine Imputation beinhaltet und damit trotz eines hohen Drop-out-Anteils der Missing-at-Random-Annahme unterliegt. Zu den Post-hoc-Sensitivitätsanalysen liegen uns nur eingeschränkte Informationen vor. Könnten Sie uns daher bitte die Imputationsmodelle M6a und M6b näher erläutern? Dabei interessiert uns insbesondere, ab wann imputiert wurde, in welchen Fällen bereits vorliegende Daten ersetzt wurden und ob und inwiefern multivariable Imputationen vorlagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu Herr Jeratsch.

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Also, Jump-to-Reference wurde in der M6-Imputation gemacht, wie Sie schon gesagt haben. Der Gedanke hinter Jump-to-Reference ist, dass die Patienten aus dem Crizanlizumab-Arm, die die Studie vorzeitig abbrechen, danach keine aktive Behandlung mehr haben, also genau die gleiche Behandlung wie Patienten unter Placebo. Das technische Vorgehen ist, dass man bei der Methode alle Werte der fehlenden Visiten von den Crizanlizumab-Patienten mit den Daten der Patienten aus der Referenzgruppe Placebo imputiert. Daher auch der Name Jump-to-Reference. Das ist die Methodik, die bei M6a und M6b – Die Unterscheidungen vom Investigator und dem CRC, dem Crisis Review Committee, sind diese beiden verschiedenen M6a und M6b. Die Abbrecher aus dem Placeboarm werden auch mit den Daten aus der Placebogruppe imputiert. Das entspricht der Annahme Missing-at-Random.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jeratsch. – Ist das zufriedenstellend, Herr Majda?

Herr Mejda: Wir hätten dazu die Rückfrage, ob wir demnach richtig in der Annahme liegen, dass in diesem Fall keine Daten ersetzt wurden, sondern wirklich nur fehlende Werte für fehlende Visiten imputiert wurden. Ist diese Annahme korrekt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jeratsch.

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Also, es ist eine multiple Imputation, die da gemacht wurde, und multiple Imputation heißt in dem Fall: Technisch gesehen hat man da aus einem Negativ-Binomial-Regressionsmodell – – Das liegt dem zugrunde. Man hat mit base da gearbeitet und aus der Posteriori-Verteilung von der Placebogruppe Daten gezogen. Da werden die Daten ersetzt, für die Patienten, für die sowohl im Placebo- als auch im Crizanlizumabarm keine Visiten mehr erhoben wurden, sodass man quasi einen vollständigen Datensatz für alle Patienten mit Daten über ein Jahr erzeugt hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – FB Med?

Herr Mejda: Da wäre die Rückfrage, ob tatsächlich – – Also, wenn eine Person bereits 13 vasookklusive Schmerzkrisen hatte und meinetwegen die Behandlung abgebrochen hat, wurden für diese Person ab diesem Zeitpunkt Daten dafür eingesetzt, oder konnten diese durch eine andere Person ersetzt werden? Das ist leider noch nicht ganz klargeworden.

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Okay. – Ich versuche es noch einmal mit anderen Worten: Das ist unabhängig davon, wie viele Schmerzkrisen die Person vorher hatte. Man nimmt für die fehlenden Visiten, egal, wie viele Krisen der Patient vorher hatte – also aus dem Crizanlizumab-Arm, davon reden wir –, die Daten von Placebo und generiert aus diesen Daten neue Schmerzkrisenwahrscheinlichkeiten für die Zeit, ab der der Patient keine Daten mehr hatte.

Herr Mejda: Vielen Dank. – Wir haben noch eine Anschlussfrage; vielen Dank für Ihre Geduld. Von unserer Seite wird davon ausgegangen, dass die Angabe des Mittelwertes im Rahmen der Sensitivitätsanalyse M6b dem tatsächlichen Mittelwert und nicht einer Schätzung durch das Regressionsmodell entspricht. Ist diese Annahme korrekt, und dazu weiter: Auf einer angenommenen negativen Binomial-Verteilung gehen wir davon aus, dass der Median ein adäquaterer Lageparameter im Rahmen der Sensitivitätsanalysen ist. Könnten Sie uns daher die Medianangaben zu diesen Sensitivitätsanalysen M6a, M6b und auch M5 nachreichen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jeratsch.

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Wir können dazu Daten nachreichen, ja. Es ist so, dass man bei der Imputationsmethode nicht genau die gleichen Schätzer liefern kann wie bei den Daten ohne Imputation. Man kann dafür Mittelwerte nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Sie versuchen es aber.

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Darf ich vielleicht noch hinzufügen: Das sind Daten, die man – – Also man macht diese multiple Imputation tausendmal, und man mittelt das dann darüber, also das ist ein Mittelwert, ein arithmetisches Mittel.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Michels noch dazu. Dann müssen wir weitermachen.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Das ist auch ein Punkt, den ich gern nachliefern würde, weil wir gerade über die Erfassung der VOC gesprochen haben, die nicht unter den primären Endpunkten sind. Ich habe gerade im Studienbericht nachgeschaut. Es war so, dass Schmerzereignisse, die nicht die Kriterien des primären Endpunkts erfüllt haben, tatsächlich auch als unerwünschtes Ereignis erfasst

wurden und hier mit aufgeführt sind. Allerdings sind sämtliche speziellen VOC-Ereignisse, wie sie der Priapismus, die Leber- und Milzsequestration und das akute Thoraxsyndrom immer als solche gewertet worden und in die Auswertung eingeflossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – FB Med?

Herr Mejda: Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke schön. – Dann Frau Teupen, Herr Eyding, Herr Jantschak und dann Schluss der Rednerliste. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Nur ganz kurz zu Fragen der Lebensqualität, die wurden aus unserer Sicht nicht ganz so erklärend begründet. Vielleicht könnte der pU noch mal sagen – – Wir würden davon ausgehen, dass sich die Effekte zumindest in der Lebensqualität widerspiegeln sollten. Das wäre die erste Frage.

Die zweite Frage: Da die Richtlinie fürs Neugeborenencreening zur Erfassung der Sichelzellerkrankung am 01. April in Kraft tritt, gehen wir davon aus, dass das Neugeborenencreening in diesem Jahr startet. Planen Sie, eine Studie auch an Kindern durchzuführen, um eine bessere Versorgung dahingehend zu bekommen? Das wären unsere beiden Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das? – Herr Feuerbach, bitte.

Herr Feuerbach (Novartis Pharma): Vielleicht zur Lebensqualitätserfassung: Es ist so, dass die Lebensqualität in regelmäßigen Abständen erfasst wurde und somit nicht immer genau, wenn ein gewisses Schmerzereignis eingetreten ist. Dadurch konnten wir nicht die Schmerzkrisen an sich jedes Mal erfassen, und nur etwa 7 Prozent der erfassten Fragebögen waren während einer Schmerzkrise. Deshalb war es schwierig, das in den Lebensqualitätsfragebögen darzulegen. – Zur Frage mit den Kindern würde ich an Frau Dr. Michels weitergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Michels, bitte.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich würde hier gern ergänzen. Wie mein Kollege schon sagte, war gerade die Erfassung der Lebensqualität in der SUSTAIN-Studie wirklich rein explorativ. Wir schließen uns Ihrer Auffassung absolut an, dass wir davon ausgehen, dass sich der Einsatz von Crizanlizumab perspektivisch auch in einer Verbesserung der Lebensqualität widerspiegeln wird, weil die Reduktion der VOC-Ereignisse um fast die Hälfte – bzw. ein Drittel der Patienten hat gar keine VOC mehr erlebt – unmittelbar patientenrelevant ist und unmittelbaren Einfluss auf die Lebensqualität hat, da wir wissen, dass jede VOC mit schwersten Schmerzen einhergeht und in dem Moment der vaso-okklusiven Krise die Lebensqualität ganz akut und stark einschränkt und die Teilnahme am normalen Leben nicht möglich ist in dem Moment.

Zu den Studien bei Kindern würde ich gern ergänzen, dass hier die klinischen Studienprogramme bereits laufen. Wir haben die SOLACE-Kids-Studie, die die Wirksamkeit von Crizanlizumab in verschiedenen Altersgruppen untersucht. Das wird in drei Gruppen gemacht von den ganz kleinen ab sechs Monaten bis zu den 18-Jährigen. Hier werden wir weitere Daten erwarten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Michels. – Herr Jeratsch, Sie hatten sich auch gemeldet, oder ist das überholt?

Herr Jeratsch (Novartis Pharma): Ich wollte nur ergänzen, weil Herr Mejda nach den Zahlen gefragt hat, da könnte ich jetzt kurz nachschauen. – Einen Moment bitte. – Wir haben im Median bei der Negativ-Binomial-Regression ohne Imputation im Mittel 4,93 Schmerzkrisen unter Placebo versus 3,14 unter Crizanlizumab. Das ist etwa das Eineinhalbfache unter Placebo. Wenn man die multiple Imputation macht, dann wäre unter Placebo der Wert bei 4,95, also fast gleich, weil er aus den gleichen Daten desselben Arms gezogen wird. Bei Crizanlizumab dagegen würde sich die mittlere Rate auf 3,62 Krisen erhöhen, also um Punkt 0,5. Das wäre schon ein wesentlich großer Unterschied. Das ist das arithmetische Mittel, wie ich vorhin gesagt habe, aus diesen Tausenden Imputationen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, Ihre Fragen waren beantwortet?

Frau Teupen: Beantwortet ja, aber nicht ganz zufriedenstellend. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Eyding, dann Herr Jantschak, dann Herr Kulig.

Herr Eyding: Ich habe noch zwei kurze Fragen, die sich wieder auf das Thoraxsyndrom beziehen. Wir sehen keinen Unterschied bei dieser Subentität der vasookklusiven Krisen. Warum sehen wir das eigentlich nicht? Warum spiegelt sich das nicht wider? Dann noch die Frage an die Kliniker: Welchen Stellenwert will man dem zumessen, dass wir hier keine Unterschiede sehen? Schränkt das die Verwendbarkeit im Sinne der Wirksamkeit irgendwie groß ein, oder wie muss man das beurteilen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu? Kliniker? – Bitte schön, Herr Dr. Kunz.

Herr Dr. Kunz (GPOH): Die Thoraxsyndrome sind letztlich von allen Schmerzkrisen ungefähr – schätze ich – ein Zehntel. Das heißt, ich gehe davon aus, dass die Zahl der Thoraxsyndrome zu gering war, um irgendeine sinnvolle Aussage treffen zu können. Der Vergleich Thoraxsyndrom war auch nicht der primäre Endpunkt. Ich würde aber davon ausgehen, dass sich, wenn man die Zahl entsprechend erhöhen würde, die Reduktion der vasookklusiven Krisen insgesamt auch in einer Reduktion der Thoraxsyndrome niederschlägt. Das kann ich mir kaum anders vorstellen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Das ist ganz ähnlich. Wir sehen deutlich weniger akute Thoraxsyndrome als jedes andere Schmerzereignis. Deshalb würden wir einen Wert sehen, auch wenn die akuten Thoraxsyndrome sich nicht so reduzieren lassen würden. Aber wie Herr Kunz sagt, es wäre wunderbar, wenn das ATS auch reduziert wird, aber die anderen Schmerzkrisen zu verhindern, ist mindestens so wertvoll, gerade zum Beispiel den Knochenschmerz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Herr Eyding, okay?

Herr Eyding: Ja, danke, okay.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Herr Jantschak und dann Herr Kulig. – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Welche Daten werden bis Dezember 2025 aus dieser STAND-Studie vorliegen? Ist das die primäre Analyse, oder sind das schon weitergehende Daten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte für den pU? – Frau Dr. Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Vielen Dank für die Frage. – In der STAND-Studie ist das so geplant, dass es ab dem Zeitpunkt, an dem alle Patienten das erste Jahr ihrer Therapie abgeschlossen haben, eine primäre Analyse der Ergebnisse gibt. Zu diesem Zeitpunkt wird auch entblindet, sodass die Patienten dann in einen anderen Therapiearm wechseln können. Das heißt, da werden die Ergebnisse der ersten Analyse entstehen. Das, was wir 2025 erwarten, ist der finale Studienbericht. Dort werden sämtliche Ergebnisse zur Wirksamkeit, aber auch zu den sekundären Endpunkten sowie zur Lebensqualität und Erfassung von Schmerzen publiziert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Michels. – Beantwortet das Ihre Frage, Herr Jantschak?

Herr Dr. Jantschak: Also, 2025 die finale Analyse. Gibt es Daten zur Lebensqualität sozusagen nach diesem einen Jahr? Oder wann liegen diese Ergebnisse vor?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich müsste dazu noch mal ins Studienprogramm hineinschauen. Ich meine, dass für die Lebensqualitätsdaten keine Analyse nach einem Jahr präspezifiziert war, aber ich schaue gern noch mal hinein und gebe ihnen dann die Rückmeldung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Okay, Herr Jantschak. – Dann Herr Kulig.

Herr Kulig: Meine Frage schließt sich an die Fragen von Herrn Eyding an, die ich eigentlich auch so stellen wollte. Aber ich möchte sie etwas pointierter stellen; denn bei den Thoraxsyndromen fällt numerisch auf, dass die Anzahl der akuten Thoraxsyndrome sowohl in der Sicherheitspopulation als auch in der primären Analyse häufiger unter Crizanlizumab auftreten, numerisch häufiger, aber deutlich häufiger, als unter Placebo. Eingangs hatten Sie als pU gesagt, dass Sie Vorteile sehen. Aber noch mal die Frage: Sollte dann dieser kombinierte Endpunkt überhaupt gemeinsam ausgewertet werden bzw. das Thoraxsyndrom subsummiert werden, wenn die Effektrichtung dort numerisch unterschiedlich ist? Dazu hätte ich gern Ihre Einschätzung. Haben Sie sich das angesehen? Haben Sie da Interpretationen? Aber, wie gesagt, die Zahlen zeigen, dass das zum Nachteil von Crizanlizumab ist, nicht statistisch signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Frau Michels.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich denke, hier kann ich mich nur den Klinikern anschließen, die eben eine Einschätzung abgegeben haben. Die Fallzahlen waren einfach zu gering, um wirklich eine Aussage treffen zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Kliniker nehmen auch darauf Bezug, weil Sie eben gesagt haben, die 10 Prozent. – Herr Kulig.

Herr Kulig: Ja, für mich bleibt natürlich weiterhin diese numerische. Es sind zwar 10 Prozent, aber von den Ereigniszahlen sind die Unterschiede schon recht häufig. Man muss sich das noch mal in unserer Beratung ansehen. Von daher ist bei so einem kombinierten Endpunkt trotzdem immer die Frage, welche Komponenten man dann wirklich subsummiert. Gerade wenn eine Endpunkthäufigkeit so viel geringer ist, muss man sich das noch mal ansehen.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich glaube, der Punkt von Frau Hoferer war wichtig, dass wir pathophysiologisch von etwas unterschiedlichen Konditionen für das akute Thoraxsyndrom ausgehen. Insofern ist, glaube ich, ein kombinierter Endpunkt etwas problematisch für uns. Ich glaube, die Aussagen, die wir gemacht haben, bezogen sich weitgehend auf die vasookklusiven Krisen und die Belastung für die Patienten.

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

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Ich weiß nicht, ob sich die Frage schon beantwortet hat. Ich verstehe gerade nicht ganz den genauen Unterschied. Deskriptiv waren es, glaube ich, 14 Patienten im Crizanlizumabarm, die ein akutes Thoraxsyndrom hatten, und 13 im Placeboarm. Das ist für uns kein signifikanter Unterschied.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Kulig.

Frau Dr. Michels (Novartis Pharma): Sie sind, glaube ich, auf mute.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich bin zu hören. Herr Kulig? – Versteht man mich? Ich verstehe Sie nicht, Herr Kulig.

Herr Kulig: Wenn wir uns die Ereignisse der Sicherheitspopulation zum Beispiel ansehen, finde ich es nicht mehr ganz so selten, so unterschiedlich. Da haben wir zum Beispiel 22 Prozent im Crizanlizumabarm Personen und 8 Prozent im anderen, nein 16 Prozent, also da sind für mich schon ein paar Ereignisse unterschiedlich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber nicht statistisch signifikant.

Herr Kulig: Nein. Das habe ich von Anfang an gesagt.

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

Herr Kulig: Aber die Effektrichtung, genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, ist klar. – Weitere Fragen? – Keine. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, die letzten fast anderthalb Stunden nachzuspielen. Herr Dr. Stemmer, ich beglückwünsche Sie zu diesem Auftrag. Ich nehme an, Sie machen das. – Herr Stemmer, geben sie uns alles!

Herr Dr. Stemmer (Novartis Pharma): Vielen Dank für die Gelegenheit. – Ich möchte Ihnen sehr herzlich für die Zeit danken, die Sie sich für unser Produkt und die intensive Diskussion genommen haben. Vor allem möchte ich den medizinischen Experten für die sehr eindeutige Darstellung des hohen Leidensdrucks dieser Patienten danken. Wir haben viel über die Bedeutung des primären Endpunktes der vasookklusiven Schmerzkrisen diskutiert. Wir wissen, dass es die primäre Krankheitsmanifestation der Sichelzellerkrankung ist. Sie ist die zentrale Ursache für die hohe Morbidität und Mortalität dieser Patienten und stellt auch für sich betrachtet schon eine erhebliche Krankheitslast dar. In der Literatur findet man oft den Satz, dass eine solche Schmerzkrise einer der schwersten Schmerzen ist, die man überhaupt erleben kann. Wir sehen in unseren Studien, dass Crizanlizumab diese Schmerzkrisen reduziert bzw. verhindert, ohne dabei den Patienten durch relevante Nebenwirkungen zu belasten. Deswegen

ist aus unserer Sicht ein beträchtlicher Zusatznutzen für unser Arzneimittel gerechtfertigt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Stemmer. – Herzlichen Dank an die klinischen Experten. Herzlichen Dank an die Fragestellerinnen und Fragesteller. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, in unsere Bewertung einbeziehen und entsprechend berücksichtigen. Wir können damit diese Anhörung beenden und machen in zwei Minuten mit Niraparib weiter. Herr Wörmann, wir sehen uns dann wieder. Herr Rasch ist auch dabei. Der Rest wechselt, glaube ich, von den Sachverständigen, von den Firmen. Denjenigen, die uns verlassen, noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 11:22 Uhr