



Mündliche Anhörung

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Sutimlimab (D-897)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 2. Mai 2023
von 10:00 Uhr bis 10:39 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Sanofi-Aventis Deutschland GmbH:**

Herr Dr. Wimmer

Herr Dr. Kienitz

Frau Dr. Lampert

Herr Dr. Schnitzer

Angemeldete Teilnehmende des **Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und
Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH:**

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Herr Dr. Körper

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und
Medizinische Onkologie e. V.:**

Herr Prof. Dr. Wörmann

Herr Prof. Dr. Röth

Angemeldeter Teilnehmender 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! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute Anhörungen und beginnen mit Sutimlimab, Markteinführung Orphan. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 3. April 2023. Es geht um die Behandlung der hämolytischen Anämie bei erwachsenen Patienten mit CAD. Stellung genommen haben der pharmazeutische Unternehmer Sanofi-Aventis Deutschland GmbH, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, Herr Prof. Dr. Schrezenmeier, Frau Dr. Höchsmann und Herr Dr. Körper vom Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm und vom Institut für Transfusionsmedizin der Universität Ulm sowie als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Sanofi müssten anwesend sein Herr Dr. Wimmer, Herr Dr. Kienitz, Frau Dr. Lampert und Herr Dr. Schnitzer, für das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm gemeinnützige GmbH Herr Prof. Dr. Schrezenmeier – Fragezeichen –, Herr Dr. Körper – Fragezeichen –, von der DGHO Herr Prof. Dr. Wörmann und Herr Prof. Dr. Röth sowie vom vfa Herr Rasch. Ich frage noch einmal nach Herrn Schrezenmeier und Herrn Körper. Beide sind nicht anwesend.

Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, auf die Dosierbewertung und den Wirkstoff einzugehen. Danach treten wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für Sanofi?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Das mache ich, Herr Prof. Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Kienitz, bitte.

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst einmal vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, heute die Nutzenbewertung von Sutimlimab im Anwendungsgebiet der Behandlung der Kälteagglutinin-Krankheit, im Folgenden kurz CAD für die englische Bezeichnung Cold Agglutinin Disease genannt, mit Ihnen erörtern und auf offene Fragen eingehen zu können. Vor meinen weiteren Ausführungen möchte ich Ihnen zunächst das anwesende Team von Sanofi vorstellen: Frau Dr. Annette Lampert aus meiner Abteilung zeichnet verantwortlich für die Erstellung des Nutzendossiers, das unserer heutigen Diskussion zugrunde liegt. Der Bereich Medizin ist durch Herrn Dr. Wolfram Wimmer vertreten, und Herr Dr. Steffen Schnitzer ist für den Bereich Value und Access zuständig. Mein Name ist Dr. Karsten Kienitz, und ich leite bei Sanofi in der Abteilung Evidenzbasierte Medizin den Bereich für onkologische und seltene Erkrankungen.

Im Folgenden möchte ich nochmals darlegen, warum wir von der hohen Relevanz von Sutimlimab und vom Nachweis seiner positiven Effekte für die betroffenen Patienten im Anwendungsgebiet CAD überzeugt sind und die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für gerechtfertigt halten.

Zum Ersten besteht im Anwendungsgebiet ein hoher ungedeckter medizinischer Bedarf, dem bisher jedoch ein Mangel an zugelassenen und insbesondere dauerhaft wirksamen Behandlungsoptionen gegenübersteht. Bei der CAD handelt es sich um eine seltene Autoimmunerkrankung, von der in Deutschland schätzungsweise zwischen fünf und 20 Personen pro einer Million Einwohner betroffen sind. Die CAD ist eine Form der autoimmunhämolytischen Anämie, bei der das Immunsystem der Betroffenen die eigenen

Erythrozyten angreift. Dadurch werden die Erythrozyten zerstört und es kommt zu einer chronischen Hämolyse.

Dementsprechend sind die Symptome der CAD typisch für eine Anämie und umfassen Blässe, starke chronische Müdigkeit, Kopfschmerzen, Belastungsdyspnoe, Tachykardie oder Schwindel. Des Weiteren treten Ikterus und Urtikaria bei den Patienten auf. Die Erkrankung fluktuiert intraindividuell in ihrer Ausprägung, was sich darin äußert, dass es im Krankheitsverlauf immer wieder zu hämolytischen Krisen kommt. Diese sind charakterisiert durch ein starkes Absinken der Hb-Werte. Verschiedentlich kann sich dadurch die krankheitstypische Anämie zu einem lebensbedrohlichen Zustand entwickeln oder sogar zum Tod führen.

In solchen Fällen sind Notfallbehandlungen zum Beispiel mit Erythrozytenkonzentrattransfusionen, kurz EKT, erforderlich. Diese Notfallepisoden sind mit progredienten Symptomen der Anämie verbunden und stellen für viele Patienten insgesamt eine traumatische Erfahrung dar. Im Wiederholungsfall bergen diese Erlebnisse das Risiko erheblicher psychischer Traumata, die sich zum Beispiel in Form von posttraumatischen Belastungsstörungen äußern können und dementsprechend mit erhöhter Depressivität bis hin zur Suizidalität einhergehen. Darüber hinaus weisen wiederholte notfallmäßig durchgeführte Bluttransfusionen auf lange Sicht patientenrelevante pathophysiologische Gefahren auf, wie es der G-BA in einer früheren Nutzenbewertung bereits selbst formuliert hat – Stichwort Eisenüberladung durch EKT. Darauf basierend wurde die Vermeidung von EKT als eine patientenrelevante Verbesserung eingestuft.

Aus diesen Ausführungen wird deutlich, dass die CAD für die Patienten nicht nur eine hohe Krankheitslast mit sich bringt, sondern sie in ihren täglichen Verrichtungen sehr spürbar beeinträchtigt. Ein selbstbestimmter Tagesablauf ist unter dieser Erkrankung kaum möglich, was sich naturgemäß negativ auf das generelle Wohlbefinden auswirkt.

Die bisher bei CAD eingesetzten Therapien dienen ausschließlich einer reinen Symptomkontrolle der mit der CAD verbundenen hämolytischen Anämie und müssen obendrein in der Regel Off-Label eingesetzt werden. Eine zielgerichtete Behandlung mit einem zugelassen und nachweislich wirksamen und sicheren Medikament ist hier daher dringend erforderlich. Diese Lücke wird nun durch Sutimlimab geschlossen. Als first in class C1-Komplementinhibitor erreicht Sutimlimab das primäre Ziel einer kausalen und nicht nur symptomorientierten CAD-Behandlung, nämlich die chronische Hämolyse als Ursache der Anämie schnell und anhaltend zu stoppen.

Sutimlimab ist damit erstmalig in der Lage, den zuvor skizzierten ungedeckten medizinischen Behandlungsbedarf zu decken. Der Nachweis der bereits angesprochenen positiven Effekte von Sutimlimab in der Behandlung der CAD konnte anhand der beiden Zulassungsstudien CADENZA und CARDINAL zweifelsfrei erbracht werden. Die Ergebnisse dieser Studien wurden im zugehörigen Nutzendossier ausführlich dargestellt.

An dieser Stelle sei aber kurz noch einmal auf die positiven Ergebnisse in den zentralen Endpunkten Therapieansprechen und Fatigue eingegangen, da diese für die Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens maßgeblich sind. Das Therapieansprechen war sowohl in der CADENZA- als auch in der CARDINAL-Studie der primäre Wirksamkeitsendpunkt. Es handelt sich dabei um einen kombinierten Endpunkt, der die folgenden Komponenten umfasst: Verbesserung des Hb-Wertes, Vermeidung der Notwendigkeit von EKT-Gaben und Vermeidung von Notfall-CAD-Behandlungen außerhalb der im Studienprotokoll erlaubten Optionen.

Aufgrund der vorausgegangenen Ausführungen zum Krankheitsbild und den klinischen Manifestationen der CAD ist es aus unserer Sicht evident, dass sowohl der Endpunkt Therapieansprechen als Ganzes als auch jede einzelne seiner Komponenten sehr gut geeignet sind, den therapeutischen Erfolg von Sutimlimab sicher zu erfassen bzw. nachzuweisen.

Insofern sind wir nach wie vor der Auffassung, dass dieser Endpunkt und seine Komponenten von unmittelbarer Patientenrelevanz sind und plädieren daher an dieser Stelle noch einmal dafür, diese zur Nutzenbewertung von Sutimlimab heranzuziehen.

Für das Therapieansprechen zeigte sich in der randomisierten kontrollierten CADENZA-Studie ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Sutimlimab. Dieser Vorteil wird durch die Ergebnisse der offenen einarmigen CARDINAL-Studie untermauert, in der die Mehrheit der Patienten ebenfalls ein Therapieansprechen aufwies.

Aus den eingangs beschriebenen psychischen Auswirkungen der CAD auf die Patienten ergibt sich ebenfalls unmittelbar die Patientenrelevanz des Endpunktes Fatigue und damit auch diesbezüglicher Verbesserungen. Die Fatigue wurde im Rahmen der beiden Zulassungsstudien mittels der FACIT-Fatigue-Skala ermittelt, einem dahin gehend international anerkannten, etablierten und validierten Instrument. Auch für die Fatigue ließ sich in der CADENZA-Studie eine statistisch signifikante Verbesserung durch die Behandlung mit Sutimlimab nachweisen. Dieses signifikante Ergebnis ist darüber hinaus deshalb von besonderer klinischer Relevanz, weil eine Wiederherstellung auf Normalniveau erreicht werden konnte. Auch in diesem Fall wurde das Resultat durch die Ergebnisse der CARDINAL-Studie gestützt.

Abschließend möchte ich noch einmal die zur Nutzenbewertung im Dossier vorgelegte Evidenz für Sutimlimab im Anwendungsgebiet CAD beleuchten. Wie eingangs erwähnt, handelt es sich bei der CAD um eine seltene Erkrankung, für die es bislang weder im Rahmen wissenschaftlicher Studien untersuchte noch zugelassene Medikamente gibt. Demgegenüber konnten für Sutimlimab sogar Ergebnisse aus zwei Studien – CARDINAL und CADENZA – zum Nachweis des Nutzens und Zusatznutzens vorgelegt werden. Bei der Studie CADENZA handelt es sich zudem um eine randomisierte kontrollierte doppelblinde parallele Phase-III-Studie, die eigens zum Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit von Sutimlimab konzipiert und durchgeführt wurde. Die Aussagen dieser pivotalen Phase-III-Studie werden durch die Ergebnisse der einarmigen CARDINAL-Studie gestützt. Wie bereits im Dossier dargelegt, sind die Ergebnisse in beiden Studien gleichgerichtet und in wesentlichen Punkten auch im Ausmaß vergleichbar.

Zusammenfassend möchte ich feststellen, dass aus unserer Sicht die Behandlung der CAD mit Sutimlimab bei den betroffenen Patienten zu einer erheblichen, bisher nicht erreichten Verbesserung der Erkrankung führt. Dies konnte durch die im Dossier dargestellten Ergebnisse sowie die in der Stellungnahme zusätzlich gezeigten Analysen der Zulassungsstudien belegt werden. Die patienten- und damit nutzenbewertungsrelevanten positiven Effekte von Sutimlimab bei CAD umfassen wie ausgeführt das Therapieansprechen einschließlich der zugehörigen Einzelkomponenten, die Verbesserung der Fatigue sowie die Vermeidung schwerwiegender Nebenwirkungen und Risiken von Off-Label-Therapien oder notfallmäßigen Bluttransfusionen. Daher sind wir unter zusätzlicher Berücksichtigung des bislang ungedeckten therapeutischen Bedarfs bei der CAD-Behandlung, der nun durch Sutimlimab gedeckt wird, nach wie vor von einem quantifizierten Zusatznutzen vom Ausmaß „beträchtlich“ überzeugt. Damit bedanke ich mich für Ihre Aufmerksamkeit und stehe mit meinem Team für Ihre Fragen zur Verfügung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Kienitz, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die beiden Experten, Herrn Wörmann und Herrn Röth. Sie haben näher erläutert, was Sie unter dem kombinierten Endpunkt Therapieansprechen definiert haben. Deshalb meine erste Frage an die Experten: Welche Therapieziele sehen Sie regelhaft bei der CAD als relevant an und welche werden verfolgt? Wie wird in diesem Zusammenhang die Relevanz des kombinierten primären Studienendpunkts „Therapieansprechen“ aus Ihrer Sicht eingeschätzt? Sind die darin enthaltenen Parameter aus Ihrer Sicht geeignet, belastbare Aussagen zu treffen? Über Fatigue brauchen wir uns, glaube ich, nicht zu unterhalten. Das ist klar.

Zweite Frage: Dazu hat Herr Kienitz auch schon etwas gesagt, insbesondere zu Notfallinterventionen und damit einhergehenden Traumata. Wie stellt sich der typische Krankheitsverlauf der CAD dar? Gibt es Auswirkungen von saisonalen Schwankungen durch Temperaturunterschiede im Sommer- und Winterhalbjahr auf den Krankheitsverlauf bzw. die Krankheitslast? Das wären zwei Dinge, die wir am Anfang diskutieren sollten. – Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht um es kurz einzuordnen: Es ist eine seltene Erkrankung und ganz ungewöhnlich in unserem Fachgebiet eine Erkrankung, für die es kein einziges gelassenes Arzneimittel gibt. Deshalb ist es für uns noch höher zu bewerten, dass sich der pharmazeutische Unternehmer trotz der kleinen Patientenzahl auch international zu einer randomisierten Studie entschieden hat. Das ist hoffentlich exemplarisch für andere seltene Erkrankungen.

Der kritische Punkt bei der CAD ist für uns: Die Krankheit hat eine hohe Morbidität. Die Hämolyse wurde beschrieben, aber auch die Kältesymptome. Die Patienten leiden sehr unter der Erkrankung, sterben aber nicht kurzfristig daran. Das heißt, für uns ist es sehr wichtig, hier Parameter der Morbidität zu berücksichtigen, weniger die der Mortalität. Da wird man viele Jahre warten müssen. Erstautor des New England Journal-Papers zu Sutimlimab war Professor Röth. Deshalb darf ich mich jetzt leise zurückziehen und das meiste ihm überlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röth, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich kann mich nur dem anschließen, was Prof. Wörmann sagte. Das ist sicherlich eine seltene Erkrankung. Man kann nur unterstreichen, wie wichtig Studieninitiativen sind, hier ein Medikament aufzulegen. Ich denke, die kombinierten Endpunkte wurden gewählt, um aufgrund der Seltenheit der Erkrankung und der kleineren Fallzahl sicher nachzuhalten, dass die Therapie mit Sutimlimab hochwirksam ist. Man muss sich vor Augen führen, dass alle bislang möglicherweise eingesetzten Therapiemaßnahmen, die alle Off-Label sind, eine deutliche Zeit bis zum Ansprechen benötigen. Die bisherigen Therapien dauern Wochen und Monate, bis wir eine Verbesserung sehen, die dann meist nur begrenzt ist.

Wir haben hier erstmals eine Therapie an der Hand, die sofort, quasi innerhalb von Stunden, zu einer Verbesserung führt. Der Bilirubinwert hilft dies zu beurteilen. Er geht innerhalb von Stunden nach unten und normalisiert sich. Parallel sehen wir eine Verbesserung des Hämoglobinwertes, den wir, glaube ich, sicherlich als messbare Größe als relevant ansehen, der mit der Erkrankung, mit der Krankheitsaktivität korreliert, parallel aber auch die Fatigue, die anzeigt, wie stark die Krankheitsintensität und -aktivität ausgeprägt ist. Das ist, glaube ich, ein sehr wichtiger Punkt.

Der Begriff „Kälteagglutinin-Erkrankung“ lässt darauf schließen, dass die Klinik dadurch betroffen und von der Kälte geprägt ist. Es ist eigentlich eine Erkrankung, die 24 Stunden durchgehend vorhanden ist, unabhängig von den Temperaturen oder der Saison. Natürlich können wir das Ganze verschlechtern, indem wir die Patienten einer Kälteexposition aussetzen, aber das ist nicht der Regelfall. Die meisten Patienten haben eine kontinuierliche Hämolyse und gegebenenfalls eine hämolytische Anämie. Ich glaube, das ist ganz wichtig. Wir würden bei der Autoimmunhämolyse vom Wärmetyp auch nicht davon ausgehen, dass es durch Wärme schlechter wird. Das ist sicherlich ein wichtiger Vergleich: Also eine chronische Hämolyse, die hinsichtlich der Saison wenig Varianzen zeigt. Das konnten wir vor Kurzem aus einer größeren Datenbank auswerten und publizieren. Wir haben auch viele Patienten, die im Hochsommer Probleme hatten, Krisen entwickelt haben und unter Umständen transfusionspflichtig wurden. Das ist ein wichtiges Verständnis für diesen Begriff der Kälteagglutinin-Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Ich schaue in die Runde. Fragen, bitte. Frau Krumbiegel vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Krumbiegel: Wir haben eine Frage zu den saisonalen Schwankungen. In den schriftlichen Stellungnahmen wurde erwähnt, dass Infektionen Krisen auslösen können. Hier wäre die Frage an die Kliniker, ob Infektionen, die im Winter häufiger auftreten, einen Einfluss auf eine erhöhte Krankheitslast haben.

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

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Potenziell ist klar, jede Infektion führt zu einer Komplementamplifikation und kann in der Situation zu einer Verschlechterung der Symptomatik führen. Aber das ist auch im Frühjahr oder Sommer der Fall, sodass es nicht wirklich auf die Saison ankommt. Die Empfehlung, dass man in wärmere Gefilde zieht, ist sicherlich nur begrenzt ein Ansatz, zumal die Patienten auch bei anderer Kälteprovokation – Kühlschrank, Eis essen, kalte Getränke etc. – Probleme bekommen und hier auch Krisen ausgelöst werden können. Ich glaube, das ist sehr wichtig für das Verständnis der Erkrankung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Frau Krumbiegel, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Dr. Krumbiegel: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, PatV, bitte.

Frau Teupen: Wir haben gelernt, dass es für die Lebensqualität der Patienten wahrscheinlich wichtig ist. Jetzt haben wir den SF-12 eingesetzt, und es zeigen sich keine signifikanten Unterschiede. Die Frage an die Experten: Ist das Instrument nicht sensitiv genug? Wir haben große Effekte bei der Fatigue. Vielleicht können Sie zu diesem Instrument noch etwas sagen. Das müsste sich letztlich widerspiegeln, aber vielleicht ist es für die Erkrankung nicht ausreichend sensitiv.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Wer kann dazu antworten? – Herr Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, die Sensitivität ist vielleicht nicht gegeben. Gerade bei diesen seltenen Erkrankungen mit einem speziellen Krankheitsprofil wären mittelfristig eigene Instrumente sinnvoll, die speziell für diese Erkrankung entwickelt werden. Aber die Verbesserung der Fatigue war doch sehr ausgeprägt und dramatisch, auch innerhalb des zeitlichen Ablaufs, dass sich die Patienten innerhalb einer Woche fast normalisiert hatten – von einem Zustand, der mit einer fortgeschrittenen Krebserkrankung vergleichbar ist. Es war also sehr beeindruckend. Das haben mir meine Patienten widerspiegelt, die sich unter dieser Therapie befinden.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht zur Erklärung: Wir haben eine Gruppe von Patienten mit einer chronischen Krankheit, die enorm eng und in der Regel in Zentren geführt wird. Wir sehen Patienten über Jahre. Die Patienten sind hochsensibel für Veränderungen. Sie laufen mit Schals herum. Sie gehen im Winter nie ohne Handschuhe, damit die Akrozyanose, die Verengung der Gefäße in den Fingern, nicht eintritt. Die Patienten sind hoch eingestellt, wie bei einer chronischen Erkrankung auch. Deshalb glaube ich, dass das Instrument bei solchen Patienten nicht so sensitiv ist. Wenn die Erkrankung am Anfang stünde, wäre das etwas anderes, aber viele sind schon über Jahre krank gewesen, bevor sie in die Studie gegangen sind. Deshalb glaube ich, dass dieses Instrument bei der kleinen Zahl von Patienten dafür nicht ausreicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Frau Hartwig von der FB Med.

Frau Hartwig: Schönen guten Tag! Ich habe eine Frage an die Experten, danach eher an den pU. Ich beginne mit der Frage an die Experten: Sie haben schon einiges zum Hb-Wert gesagt.

Zwischendurch habe ich auch etwas von fluktuieren gehört. Mich würde interessieren, wie stark diese Hb-Werte bei den Patienten schwanken. Haben Sie dazu eine Einschätzung für mich?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Es ist eine typischerweise eine chronische hämolytische Anämie, Hb-Werte von 10. Ich hatte vor Kurzem erst einen Fall, wo eine Patientin einen chronischen Hb von 10 hatte. Dann kam eine Infektion hinzu, und es kam zum Abfall auf 5 g/dl mit einem Transfusionsbedarf, zumindest, was wir gemessen haben. Vielleicht war er auch noch schlechter gewesen. Das zeigt vielleicht den Verlauf. Viele Patienten haben eine chronische hämolytische Anämie mit Werten von 8 bis 10, 12 g/dl. Das ist in der Literatur auch dokumentiert. Es gibt auch Patienten – das ist eher ein geringerer Anteil –, die als normwertig kommuniziert sind, aber immer noch hämolysieren und dadurch eine Symptomatik von der Hämolyse hinsichtlich der Fatigue haben.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht kurz: Erythropoese ist langsam. Hämolyse und Blutungen sind schnell. Man verliert schnell Hb. Bei der Hämolyse können ein, zwei Punkte heruntergehen. Das Beispiel von Herrn Röth war gerade, in der schweren hämolytischen Krise geht es um drei bis fünf Punkte. Der Patient baut die Erythropoese dann ganz langsam selbst wieder auf, weil Erythrozyten 100 bis 120 Tage leben. Das heißt, anders als bei weißen Blutkörperchen, die morgen ansteigen, oder Thrombozyten, die heute Abend ansteigen, ist die Erythropoese so langsam. Wir sehen diese Schwankungen nur in sehr langen Wellen. Die Studie lief über 26 Wochen, deshalb ist es nicht erstaunlich, dass wir in dem Zeitraum auch im Kontrollarm keine großen Schwankungen gesehen haben.

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

Frau Hartwig: Vielen Dank. Wir haben noch eine Frage zu den unterschiedlichen Schweregraden zwischen den Studienpopulationen in der CADENZA- und der CARDINAL-Studie. Wie ist das einzuordnen? Könnten Sie dazu – die Frage geht an den pU und die Experten – vielleicht eine Einschätzung geben?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte? – Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, die Aufteilung in zwei Patientengruppen mit Patienten mit Transfusionsbedarf und Patienten ohne Transfusionsbedarf und den entsprechenden Werten wurde für die Studie gewählt, aber ich denke, dass sie das Gesamtkollektiv der Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung abbildet. Es gibt Patienten, die chronisch anämisch sind und intermittierend Transfusionen brauchen oder nur selten bei entsprechenden Krisen. Es gibt auch Patienten, bei denen das häufiger der Fall ist. Ich glaube, das ist keine andere Erkrankung oder Gruppe innerhalb der Erkrankung.

Wir sind mit den Transfusionen zurückhaltend geworden. Das ist, glaube ich, auch ein wichtiger Punkt. Transfusionen bei Kälteagglutinin-Erkrankung sind schwierig. Es muss entsprechend warm diagnostiziert werden. Die Konserven müssen entsprechend warm vorbereitet und appliziert werden. Das ist nur begrenzt möglich, sodass der Transfusionsbedarf im Vergleich zu anderen Erkrankungen eher geringer ausgeprägt ist, zumal wir aufgrund des Aufwandes und der damit verbundenen Kosten mit Transfusionen heute immer mehr zurückhaltend werden. Ich glaube, dass das Kollektiv, das in diesen beiden Studien untersucht wurde, eine einheitliche Gruppe der Patienten mit Kälteagglutinin-Erkrankung widerspiegelt, um diese Daten gut auszuwerten. Das war, glaube ich, der Hintergrund für die Aufteilung.

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

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Bei uns bestimmen die Patienten weitestgehend den Transfusionsbedarf. Die Patienten sind wirklich hochversiert. Sie kommen in die Ambulanz und sagen, heute 6,9. Dann ist es 6,9 oder 7,0. Die wissen das über die Zeit und bestimmen, ob sie es nötig haben oder nicht. Das hängt auch vom Alter ab oder davon, wie belastbar die Leute sind. Deshalb wundert es mich nicht, dass der EK-Bedarf in der randomisierten Studie nicht so sehr herauskam, sondern dass der Hb-Anstieg der bessere Parameter war, weil es durch patientenindividuelle Faktoren mitbestimmt wird, ob man transfundiert wird oder nicht. Die Transfusionsbedürftigkeit ist wesentlich vom Patienten bestimmt. Ich glaube, das machen die meisten Zentren inzwischen so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wörmann. – Möchte der pU noch ergänzen? Die Frage ging auch an Sie. Herr Wimmer, bitte.

Herr Dr. Wimmer (Sanofi-Aventis): Wichtig ist, dass wir im Hinterkopf haben, dass es sich bei dem zugelassenen Anwendungsgebiet hauptsächlich um Patienten mit hämolytischer Anämie handelt. Das steht im Kernpunkt. Unabhängig von der Transfusionshistorie – das möchte ich noch einmal betonen – kommen für die Behandlung mit Sutimlimab alle beiden Patientengruppen, also mit und ohne Transfusionshistorie, in Betracht. Das zeigt sich in dem von uns angestrebten Label. Das möchte ich noch einmal unterstrichen haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Wimmer. – Frau Hartwig, ist Ihre Frage beantwortet?

Frau Hartwig: Die Frage ist beantwortet. Vielen Dank. – Ich habe noch eine letzte Frage, würde Frau Teupen erst einmal vorlassen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Dann haben wir jetzt Frau Teupen, PatV, anschließend Frau Hartwig, FB Med. Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage, die uns interessiert. In Ihrer Nutzenbewertung steht, dass in der Studie der Anteil der Frauen mit 60 Prozent überrepräsentiert ist, die Männer also unterrepräsentiert sind und die Studienlage dazu unterschiedlich ist. Vielleicht können die Experten sagen, wie der Anteil von Frauen und Männern bei der primären CAD ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Teupen. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Bitte schön, Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Es gibt bei der Erkrankung einen höheren Anteil von Frauen. Das schließt aber nicht aus, dass die Therapie bei betroffenen Männern genauso wirksam ist.

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

Frau Teupen: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann Frau Hartwig und anschließend Frau Wenzel-Seifert, DKG. Zunächst Frau Hartwig, FB Med.

Frau Hartwig: Ich habe noch eine Frage zu den unerwünschten Ereignissen. Sie haben die Ereignisse der Grunderkrankung nicht herausgerechnet. Wir würden gern wissen, warum Sie dafür nicht korrigiert haben, und darum bitten, dass Sie uns die Effektschätzer für die unerwünschten Ereignisse nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte vom pU dazu etwas sagen?

Frau Dr. Lampert (Sanofi-Aventis): Wie Sie schon sagten, haben wir keine getrennte Auswertung zu unerwünschten Ereignissen vorgelegt, die auf die Grunderkrankung oder die Arzneimittelgabe zurückzuführen sind, weil das aus unserer Sicht methodisch nicht machbar und im CSR, also im Studienbericht, nicht vorgesehen war. Was die Effektschätzer angeht, ist es so, dass es laut statistischem Analyseplan nicht präspezifiziert war, hier Effektschätzer einzureichen, sondern lediglich eine deskriptive Analyse anzufertigen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Lampert. – Eine Nachfrage, Frau Hartwig?

Frau Hartwig: Ja. Wir haben lediglich die P-Werte teilweise vorliegen. Deshalb wollten wir gern rückfragen, ob wir die Effektschätzer bekommen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das müssen wir so zur Kenntnis nehmen, Frau Hartwig. – Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte kurz auf die Bemerkung von Herrn Professor Röth zur Notfalltransfusion zurückkommen. Ich habe die Problematik vielleicht nicht ganz verstanden. Das war mir relativ neu, ist aber nachvollziehbar. Die Transfusionen müssen unter bestimmten Bedingungen ablaufen. Wenn diese nicht eingehalten oder nicht eingehalten werden können – das Blut muss erwärmt werden, so habe ich es verstanden, und die Testung vorher muss entsprechend sauber gemacht werden –, gehen die dann per se mit einem Sicherheitsrisiko einher, wenn das aus irgendwelchen Gründen nicht so funktioniert? Vielleicht können Sie das noch etwas genauer erklären; denn das ist eine Besonderheit. Diese Erkrankung kennt man sonst nicht so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Professor Röth.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Das ist, glaube ich, eine ganz praktische Sache. Wie gesagt, diese Kälteagglutination findet statt. Sie ist das Read-out bei der Vorbereitung und der Suche der Erythrozytenkonzentrate, ebenso bei der Durchführung des Bedside-Tests, um die Blutgruppe zu bestimmen, sodass es strikt unter warmen Bedingungen durchgeführt werden muss. Das ist eine Sache, die man wissen muss und die jedes Zentrum, jeder Hämatologe oder jemand, der transfundiert, durchführen kann. Aber es ist ein zusätzlicher Aufwand. Die Blutwärmegeräte sind sicherlich nicht in allen Zentren vorhanden, aber auch hier ist es unter Umständen völlig ausreichend, weil der Patient natürlich transfundiert werden muss, dass der Patient gewärmt wird und die Erythrozytenkonzentrate dann bei Raumtemperatur transfundiert werden, ist auch eine Möglichkeit. Bei seltenen Erkrankungen ist manchmal die Unerfahrenheit der Zentren das Problem, das die Sache für die Patienten erschwert und problematisch macht. Jede Transfusion, die ich in dieser Situation vermeiden kann, was uns Sutimlimab ermöglicht, ist ein wesentlicher Schritt, das Ganze sicher durchzuführen und die Patienten sicher zu betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert, eine Nachfrage?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ja, bitte. Ich kann mir vorstellen, dass man die Erythrozytenkonzentrate aufwärmen oder vorher auf Raumtemperatur bringen kann, aber wie man den Bedside-Test – Kommt es zu Fehlern beim Kreuztest vorher bzw. bei der Transfusion, und wenn sie auftreten, welche Folgen haben sie?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Das sind praktisch Antikörper, die im Kühlschrank gelagert werden. Dieses Testsystem sollten Sie vorher herausnehmen und bei Raumtemperatur oder gewärmt durchführen. Das ist eine Kautele, die man berücksichtigen muss. Man muss es wissen. Das spielt bei den anderen Blutgruppenbestimmungen meist keine Rolle. Bei den Blutkonserven wird typischerweise das Schlauchsystem erwärmt und ermöglicht so die unproblematische Transfusion für diese Patienten. Es sind noch nicht die optimalen Voraussetzungen, so etwas durchzuführen, aber es gibt Möglichkeiten, das anders durchzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Wenzel-Seifert, noch eine praktische Nachfrage? Wie machen wir es?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ganz ins Detail wollte ich nicht gehen, aber wissen, was mit den Patienten passiert, wenn man es nicht richtig macht. Welche Probleme entstehen dann?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Sie haben dann die Blutgruppe AB, die der Patient vielleicht nicht hat. Dann kann ich die Konserve nicht transfundieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Vielleicht ganz kurz: Bei Kälte agglutiniert es. Der Tropfen Blut, den wir dem Patienten entnehmen und auf das kalte System eintragen, agglutiniert bei Blutgruppen, die eigentlich sonst nicht agglutinieren sollten, nur weil diese Antikörper darin sind. Das ist das Problem.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Das hat dann auch klinische Auswirkungen auf den Patienten, nehmen ich an.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ja. Einmal ist das, dass wir eine Fehlbestimmung machen, weil es agglutiniert, obwohl es nicht A und nicht B ist. Deshalb sagte Herr Röth gerade, er hat immer AB, weil es nicht bei Wärme ist. Das andere ist: Die kalten Erythrozyten agglutinieren beim Patienten. Sie werden, wenn es direkt vom Blutspendedienst oder wo auch immer her geliefert wird, kalt transportiert. Sie müssen erwärmt werden, damit es nicht beim ersten Tropfen im Blut des Patienten sofort agglutiniert, weil die mit den kalten Erythrozyten und den Kälteagglutininen reagieren. Das ist die ganze Geschichte dahinter. Das ist hoffentlich nicht zu platt erklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Mayer, GKV, dazu.

Herr Dr. Mayer: Um das richtigzustellen: Bei bekannten Kälteagglutininen ist eine Transfusion von kaltem Blut oder vom Bedside-Test so durchzuführen, dass er kalt durchgeführt wird, meines Erachtens ein Kunstfehler. Wenn es dann zu Reaktionen kommt, ist das nicht schicksalhaft. Kann ich das so unterschrieben haben?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, das war jetzt ganz klar von Herrn Röth, Herr Mayer. Er hat virtuell unterschrieben.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Wir wollen Transfusionen vermeiden. Darum geht es.

Herr Dr. Mayer: Klar. Vorher ging es darum, wenn man das falsch bestimmt, ist es im Endeffekt nicht der Krankheit oder der Transfusion an sich, sondern der nicht sachgerechten Durchführung von eigentlichen Standards zuzuschreiben.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gibt es weitere Fragen? – Keine. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit, die letzten 36 Minuten zusammenzufassen und aus seiner Sicht ein Fazit zu ziehen. Machen Sie das wieder, Herr Kienitz?

Herr Dr. Kienitz (Sanofi-Aventis): Ja, ich mache das, Herr Professor Hecken. – Ich glaube, wir haben insbesondere durch die Ausführungen der Experten einen guten Überblick über die Erkrankung gewinnen können, auch ein tieferes Verständnis dazu. Ich glaube, es ist auch deutlich geworden, welchen Stellenwert Sutimlimab als erste zugelassene und kausal ansetzende Therapie für diese Patienten für die Behandlung der Erkrankung hat. Aus unserer Sicht unterstreicht das die Wichtigkeit und Bedeutung von Sutimlimab. Deshalb sind wir weiterhin der Ansicht, dass das die Zuerkennung eines beträchtlichen Zusatznutzens für Sutimlimab rechtfertigt. – Das wäre aus meiner Sicht kurz und knapp die Zusammenfassung der Diskussion. Ich bedanke mich für die rege Diskussion und die Unterstützung durch die Fachleute, die uns zu einer tieferen Erkenntnis des Krankheitsbildes geführt haben. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herzlichen Dank an Herrn Professor Röth und Herrn Professor Wörmann, dass Sie uns als klinische Experten zur Verfügung standen. Danke auch an alle, die Fragen gestellt haben. Damit können wir die Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich in unsere Entscheidung einfließen lassen, was heute diskutiert wurde. Ich wünsche Ihnen, sofern Sie uns verlassen, einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:39 Uhr