

Mündliche Anhörung



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

Hier: Wirkstoff Ravulizumab

Sitzung im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 10. Dezember 2019
von 11:00 Uhr bis 12:17 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmer der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Dr. Arnold
Frau Emmermann
Herr Dr. Derwand
Frau Dr. Frick

Angemeldete Teilnehmer für die Firma **Roche Pharma AG**:

Frau Dr. Hofstetter
Herr Dr. Lux

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

Herr Skarnvard
Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmer für die **Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie e. V. (DGHO)**:

Herr Prof. Dr. Wörmann

Angemeldeter Teilnehmer für die **Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Palliativmedizin des Elbland-Klinikums Riesa**:

Herr Prof. Dr. Schubert

Angemeldete Teilnehmerin für das **Universitätsklinikum Ulm**:

Frau Dr. Höchsmann

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

Herr Dr. Rasch
Herr Dr. Werner

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

(Die angemeldeten Teilnehmer betreten den Raum)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses im Stellungnahmeverfahren zu Ravulizumab zur Behandlung der PNH. Wir befinden uns im mündlichen Anhörungsverfahren, dessen Basis die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Oktober 2019 ist, zu der Stellungnahmen zum einen vom pharmazeutischen Unternehmer, der Alexion Pharma Germany GmbH, eingegangen sind, zum anderen von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie, von der Deutschen Gesellschaft für Transfusionsmedizin und Immunhämatologie, dann von Herrn Dr. Panse, Klinik für Hämatologie am der Rheinisch-Westfälischen Technischen Hochschule Aachen, von Herrn Professor Dr. Schubert, Klinik für Innere Medizin, Hämatologie, Onkologie, Gastroenterologie und Palliativmedizin, Elbland-Klinikum Riesa, von Frau Dr. Höchsmann, von Roche Pharma, vom Verband der forschenden Arzneimittelhersteller und vom Verband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss jetzt für unser Wortprotokoll die Anwesenheit feststellen. Deshalb gebe ich zugleich folgenden Hinweis: Bitte nennen Sie, wenn Sie sich nachher zu Wort melden, jeweils Ihren Namen und das entsendende Unternehmen und benutzen Sie das Mikrofon. Für Alexion, also für den pharmazeutischen Unternehmer, müssten Frau Dr. Arnold, Frau Emmermann, Herr Dr. Derwand und Frau Dr. Frick da sein – jawohl. Für die DGHO ist Herr Professor Wörmann anwesend, der eben schon da war. Weiter müssten Herr Professor Schubert und Frau Dr. Höchsmann vom Universitätsklinikum Ulm da sein – ja –, dann Frau Dr. Hofstetter und Herr Dr. Lux von Roche – jawohl – sowie Herr Skarnvard und Herr Dr. Wilken vom BPI; Herr Dr. Rasch und Herr Dr. Werner sind auch noch da. – Ist jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte zur Dossierbewertung des IQWiG und zu weiteren aus seiner Sicht relevanten Gesichtspunkten darzustellen, um anschließend in eine Frage-Antwort-Runde einzutreten. – Wer macht das? – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich freue mich, dass wir heute die Gelegenheit haben, über Ultomiris in der Behandlung der PNH zu sprechen. Ich würde Ihnen gerne mein Team vorstellen. Neben mir sitzt Frau Dr. Jana Arnold, die bei uns die Hämatologie leitet, auf der anderen Seite neben mir Herr Dr. Roland Derwand, der den Bereich Medizin für Deutschland, Österreich, Schweiz leitet, und auf der linken Seite von mir Frau Dr. Lydia Frick von der SKC-Beratungsgesellschaft, die uns maßgeblich bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, kurz PNH, ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche hämatologische Erkrankung, die durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen gekennzeichnet ist. PNH kann in jedem Alter auftreten, wird jedoch im jungen Erwachsenenalter am häufigsten diagnostiziert. Verursacht wird die PNH durch eine somatische Mutation, die entweder zu einem partiellen oder einem absoluten Mangel an komplementinhibierenden Proteinen führt. Dadurch kommt es bei PNH-Patienten infolge der weiter ablaufenden terminalen

Komplementkaskade zu einer komplementvermittelten intravaskulären Hämolyse. Unbehandelt versterben ungefähr 20 Prozent aller PNH-Patienten trotz supportiver Therapie innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose.

Die klinische Präsentation ist durch eine Trias aus hämolytischer Anämie, Thrombophilie und Zytopenie gekennzeichnet. Zu den häufigsten auftretenden Symptomen gehören Fatigue, Dyspnoe, Kopfschmerzen, Hämoglobinurie, erkennbar an der typischen dunklen Färbung des Morgenurins, abdominale Schmerzen und Brustschmerzen. Weitere PNH-assoziierte Symptome sind erektile Dysfunktion und Dysphagie sowie Thoraxschmerzen und Übelkeit. Thrombosen stellen die klinisch relevantesten Komplikationen für Patienten mit PNH dar. 29 bis 44 Prozent der Patienten erleiden im Krankheitsverlauf mindestens ein thromboembolisches Ereignis. Eine Thromboembolie ist die häufigste Todesursache bei Patienten mit PNH.

Im Jahr 2007 wurde mit Soliris bzw. Eculizumab von Alexion der erste terminale Komplementinhibitor auf den Markt gebracht und damit die Behandlung von PNH transformiert. Durch die Behandlung mit Eculizumab haben Betroffene heute eine annähernd normale Lebenserwartung und zeigen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome. Eculizumab ist heute der empfohlene Standard für hämolytische und symptomatische PNH-Patienten.

Trotz der Erfolge, die in der Behandlung der PNH durch Eculizumab erzielt werden konnten, zeigt die Behandlungsrealität, dass es Bereiche gibt, die eine Weiterentwicklung der Therapie notwendig machen. Zum einen ist, bedingt durch die relativ kurze terminale Halbwertszeit des Antikörpers, eine intravenöse Gabe alle zwei Wochen notwendig. Das Dosierungsschema kann für Patienten und Angehörige eine große Belastung darstellen. Es schränkt die Planung alltäglicher Aktivitäten und die Lebensqualität der Patienten stark ein.

Zum anderen droht bei einigen Patienten am Ende des Dosierungsintervalls ein Verlust der C5-Komplementinhibition und in der Folge eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse. Diese ist durch die Rückkehr der Hämolyse und damit der PNH-bedingten Symptome gekennzeichnet, die mit einer hohen Krankheitslast und einem erhöhten Risiko für Thrombosen einhergeht. Deshalb wurde Ultomiris gezielt entwickelt. Ultomiris bzw. Ravulizumab wirkt ebenfalls als C5-Komplementinhibitor, wird allerdings intrazellulär recycelt, um eine mehr als vierfach längere Halbwertszeit zu erreichen, und wird gewichtsabhängig dosiert. Ravulizumab führt zu einer sofortigen vollständigen und anhaltenden C5-Inhibition. Die Anzahl der Infusionen in der Erhaltungstherapie kann unter Ravulizumab so um 75 Prozent von 26 Infusionstagen auf nur noch sechs bis sieben Infusionstage pro Jahr reduziert werden.

Schließlich weist Ravulizumab ein sehr gutes Sicherheitsprofil auf. Trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl wurden zwei randomisierte, aktiv kontrollierte Phase-III-Studien über 26 Wochen mit insgesamt 441 Patienten durchgeführt, die einen direkten Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab ermöglichten. In diesem größten Studienprogramm in der PNH wurde für alle primären und sekundären Endpunkte die statistisch signifikante Nichtunterlegenheit gezeigt. Punktschätzungen sprechen bei allen Endpunkten für Ravulizumab. Nach Empfehlung des G-BA wurden zusätzlich Daten zur Beurteilung von Langzeiteffekten der Behandlung mit Ravulizumab für einen Behandlungszeitraum von weiteren 26 Wochen vorgelegt.

Im Folgenden möchte ich auf vier wichtige Punkte in der Bewertung des IQWiG eingehen. Zum Ersten ist der Bereich der verbesserten Krankheitskontrolle zu nennen. Bei nicht vorbehandelten Patienten war die Prävalenz von potenziell lebensbedrohlichen Durchbruchhämolysen pro 100 Patiententjahre unter Ravulizumab statistisch signifikant geringer als unter Eculizumab. Auch bei der Zeit bis zum erstmaligen Auftreten einer Durchbruchhämolyse zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Ravulizumab. Bei vorbehandelten stabilen Patienten kam es unter Ravulizumab bei

keinem der Patienten zu einer Durchbruchhämolyse, während unter Eculizumab-Behandlung über 5 Prozent der Patienten eine Durchbruchhämolyse erlitten.

Zum Zweiten ist der Endpunkt Transfusionsvermeidung als besonders patientenrelevant einzuschätzen. Durch die Vermeidung von Transfusionen kann auch das Auftreten von schwerwiegenden Transfusionsreaktionen aufgrund der Exposition mit Fremdblut vermindert werden. Unter Ravulizumab konnte die Anzahl der benötigten Transfusionen um 25 Prozent reduziert werden. Die Anzahl der Erythrozytenkonzentrate-Einheiten wurde um 30 Prozent reduziert. In der Gruppe der vorbehandelten stabilen Patienten blieben unter Ravulizumab-Therapie mehr Patienten transfusionsfrei als unter der Behandlung mit Eculizumab.

Zum Dritten weisen wir auf die im Rahmen der Studien erhobenen Daten zur Lebensqualität hin. In Abwesenheit eines validierten krankheitsspezifischen Instruments wurde der EORTC-QLQ-C30 eingesetzt, der zum einen im internationalen PNH-Register eingesetzt wird und zum anderen vom G-BA im Beratungsgespräch als grundsätzlich geeignet eingeschätzt wurde. In der Studie der vorbehandelten Patienten zeigte sich unter Ravulizumab jeweils eine statistisch signifikant stärkere Verbesserung der Fatigue sowie des globalen Gesundheitsstatus als unter der Behandlung mit Eculizumab. Auch die Zahl der Responder war mit einer Differenz von mehr als zehn Punkten in beiden Skalen unter Ravulizumab größer.

Als vierten Punkt gehen wir auf die Bedeutung der Daten zur Patientenpräferenz ein. In einer Substudie mit Patienten in der Extensionsphase, die vor Studienbeginn mit Eculizumab vorbehandelt waren, wurden beide Arzneimittel aus Patientensicht verglichen. Dabei bevorzugte mit fast 93 Prozent der Patienten ein signifikant höherer Anteil von ihnen Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Als Gründe für die Präferenz wurde von den Patienten vor allem die geringere Infusionshäufigkeit, die Möglichkeiten, Aktivitäten zu planen, die bessere Lebensqualität und die bessere Wirksamkeit bis zur nächsten Infusion angegeben.

Das IQWiG schätzt in seiner Bewertung das endpunktübergreifende Verzerrungspotenzial beider Phase-III-Studien als niedrig ein. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext ist gegeben, da alle untersuchten Patienten in vergleichbarem Umfang supportive Therapien gemäß den Empfehlungen der DGHO erhielten und nach Fachinformation mit Eculizumab oder Ravulizumab behandelt wurden.

Insgesamt legte Alexion trotz der Seltenheit der Erkrankung umfassende und robuste Daten der höchsten Evidenzstufe von 441 Patienten vor, die zeigen, dass Ultomiris in patientenrelevanten Bereichen Vorteile gegenüber Soliris hat. – Damit freuen wir uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmemann, für diese Einführung. – Die erste Frage, die sich mir stellt, richte ich an die Fachgesellschaften und an die Praktiker: Sehen Sie die Operationalisierungen zur Erfassung einer Hämolyse oder Durchbruchhämolyse als sinnvoll an? Ist die Bestimmung des LDH-Wertes – dazu hat die DGHO Stellung genommen – als Hämolyseparameter aus Ihrer Sicht ausreichend, sinnvoll, zweckmäßig?

Zum zweiten Punkt hat auch die DGHO Stellung genommen: Sehen Sie die Aufteilung in therapie-naive Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität einerseits sowie klinisch stabile vorbehandelte Patienten andererseits als sinnvoll an?

Auf den dritten Punkt hat Frau Emmemann gerade in ihrer Einleitung hingewiesen: Was halten Sie von dem EORTC-QLQ-C30-Fragebogen als Lebensqualitätsmessinstrument? Wir haben das in der Beratung in der Tat empfohlen. Das IQWiG sieht das ein bisschen kritischer und stellt es nur im Anhang dar. Deshalb hätte ich dazu gern eine Aussage von Ihnen. – Wer möchte beginnen? – Herr Wörmann, bitte.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich habe in der vorhergehenden Anhörung schon angekündigt, dass wir ein bisschen stolz sind auf die jetzige evaluationsrechtliche Anhörung. Es ist offensichtlich doch möglich, auch bei seltenen Entitäten randomisierte Studien von guter Qualität vorzulegen. Ich kann auch Frau Emmermann grundsätzlich zustimmen, abgesehen von dem allerletzten Satz, der ein bisschen firmengeprägt war.

Grundsätzlich denken auch wir, dass Ravulizumab eine hochwirksame Substanz ist, aber die Studien waren auf Nichtunterlegenheit angelegt. Dass jetzt herauskommt, dass es in einzelnen Punkten eine Überlegenheit gibt, ist grundsätzlich denkbar. Trotzdem: Es war alles logisch in der Studie, aber erst einmal ganz formal: Es ist eine Nichtunterlegenheitsstudie. In der ganz aktuellen Onkopedia-DGHO-Empfehlung, die Herr Schubert als Erstautor koordiniert hat, haben wir als Empfehlung Eculizumab oder Ravulizumab geschrieben. Wir sehen beide Optionen.

Nun zu den konkreten Fragen: LDH ist *der* typische Hämolyseparameter, aber LDH kommt in fast jedem Gewebe vor. Es gibt fünf Isoenzyme, wir machen die Isoenzymbestimmung nicht immer. Insofern: Ja, LDH ist ein guter Parameter, um Hämolyse zu überwachen; aber es gibt tausend Gründe, dass die LDH ansteigt, und deswegen ist es erst einmal nur ein Laborparameter. Für uns als Kliniker ist es ganz wichtig: Wir messen an der LDH, ob jemand anspricht. Die Patienten merken das auch, weil die Fatigue weniger wird, aber LDH ist der Parameter. Trotzdem hat es als Studienendpunkt dieselbe Validität, die wir ja schon oft im Hinblick auf Laborparameter diskutiert haben. Es ist erst einmal interessant.

Dann zur Frage der Lebensqualität: Ja, es gibt zwei verschiedene Erhebungen zur Lebensqualität, zum einen das, was im Rahmen der Studie gemacht wurde – das ist der EORTC-Fragebogen –, und zum anderen gibt es anschließend noch Präferenzstudien. Ganz grundsätzlich fällt durchaus auf, dass im EORTC-Fragebogen nicht herauskommt, dass die Verlängerung der Therapieintervalle die Lebensqualität der Patienten grundsätzlich verbessert. Das wirkt wie ein Kuriosum, aber das liegt auch daran, weil dies im EORTC-Fragebogen nicht gut genug erfasst wird. Insofern sehen wir: Ja, der EORTC-Fragebogen passt, aber offensichtlich fasst er nicht alles an oder fragt er nicht alles ab, was diese Patienten ausmacht.

Die Charité gehört wie die Zentren der beiden Kollegen zu denen, die relativ viele dieser Patienten haben. Für die Mehrzahl der Patienten ist es im Moment eine große Erleichterung, nur noch alle acht Wochen statt alle zwei Wochen kommen zu müssen; nicht, dass sie uns nicht gerne sehen würden. Trotzdem ist die Lebensqualität nicht automatisch besser, wenn man den Arzt nicht sieht. Man freut sich auch, man kriegt mit einer solchen Krankheit auch ein Stück Sicherheit, wenn man den Arzt alle zwei Wochen sieht. Insofern kann ich nicht grundsätzlich erwarten, dass es in der Lebensqualität besser aussieht, auch wenn wir gefühlt, wenn wir Patienten fragen, sehen: Die Präferenz geht in Richtung Ravulizumab.

Das heißt, die Antwort auf die Fragen wäre jetzt: Ja, randomisierte Studie, hoher Wert, Nicht-Inferiorität, deswegen erst einmal grundsätzlich Gleichwertigkeit. Wir sehen in einigen Parametern genauso, dass es einen Gewinn für Ravulizumab gibt, aber es ist so in der ursprünglichen Frage nicht gewesen. LDH würden wir nicht höher bewerten, als wir das in der Stellungnahme gesagt haben.

Dann würde ich gerne noch an die beiden Kollegen weitergeben. Herr Schubert hat die Leitlinien koordiniert, und Frau Höchsmann war mit ihrer Institution an den Zulassungsstudien beteiligt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, danke schön. – Dann machen wir weiter mit Herrn Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte mit dem komplexen Hämolysebild beginnen, das es bei der PNH gibt. Das ist eine Sache, die man nicht einfach so als ein einzelnes Symptom verstehen kann; vielmehr ist das ein komplexer Zusammenhang. Es gibt verschiedene

Symptome, auf die sich das niederschlägt. Auf der einen Seite haben wir zum Beispiel die Hämoglobinurie; allerdings ist sie nicht bei jedem dieser Patienten vorhanden, sondern nur bei 30 bis 40 Prozent. Wir haben auf der anderen Seite die bei diesen Patienten vorhandene Fatigue, die viele von ihnen, wenn sie unbehandelt sind, gar nicht so richtig wahrnehmen, sondern dies erst dann richtig relevant wird, wenn sie merken: Mensch, jetzt bin ich behandelt, und jetzt ist es plötzlich besser geworden. Da sagen viele Patienten: Unter dieser Behandlung jetzt habe ich überhaupt erst gesehen, was Lebensqualität ist.

Ansonsten kann man dazu sagen, dass es bestimmte Dinge gibt, die durchaus als sehr komplex bezeichnet werden können, zum Beispiel die Thrombophilie, die viele verschiedene Parameter hat, aber sicherlich damit in Zusammenhang zu bringen ist, dass diese intravasale Hämolyse überhaupt stattfindet.

Zudem gibt es diese Erkrankungen, die man als Pulmonale Hypertonie bezeichnet. Auch Pulmonale Hypertonie ist nicht ein einzelnes pathophysiologisches Ding, sondern dabei muss man im Prinzip davon ausgehen, dass es zumindest zwei Faktoren sind: Auf der einen Seite bedeuten die thromboembolischen Ereignisse – das ist in einer Publikation aus England sehr schön zusammengestellt –, dass einzelne Patienten solche thromboembolischen Ereignisse, also diese Perfusionsdefekte, haben.

Auf der anderen Seite gibt es aber auch den Einfluss der Hämolyse auf die glatte Muskulatur. Wir alle wissen, dass die glatte Muskulatur eben die Gefäße auskleidet, und diese Gefäße sind im Prinzip darauf sensibel, dass der Hämolysemechanismus, also die NO-Depletion, dazu führt, dass sich diese Gefäße kontrahieren. Wir sehen bei diesen Patienten oft, dass selbst diejenigen, die keine Perfusionsdefekte haben, eine pulmonale Hypertonie und eine Rechtsherzbelastung aufweisen, die eben dann auch klinisch als Symptom hervortritt. Was die Krankheitsaktivitäten angeht, so spielen dabei eigentlich alle diese Parameter eine wesentliche Rolle, sodass man das zusammenfassen kann, weil man nicht nur sagen kann, okay, wir nehmen jetzt das Bild Thromboseneigung und LDH und was auch immer sonst; vielmehr muss man es im Prinzip als einen komplexen Zusammenhang verstehen.

Was wir von der LDH selber wissen, ist Folgendes: Wenn bei den Patienten der Wert um 1,5 des oberen Normwertes nach oben hin abweicht, dann tritt die Neigung zu doch deutlich vermehrten Thromboseereignissen ganz signifikant hervor. Das ist nun nicht nur in einem fernen südkoreanischen Register erhoben worden, sondern es ist auch im PNH-Register selber bestätigt worden, so dass uns diese Daten eigentlich vorliegen. Insofern muss man den Laborwert LDH – darin stimme ich Herrn Wörmann komplett zu – natürlich auch als Laborwert stehen lassen; aber er hat natürlich im Zusammenhang mit diesem sehr komplexen Geschehen einen sehr relevanten Wert. Die NO-Depletion selber zu messen, ist eine sehr komplexe und aufwendige Angelegenheit. Daher wird es also in dem Fall gar nicht zum Ersatz kommen können.

Hinsichtlich der Lebensqualität kann man meines Erachtens aus der klinischen Erfahrung sagen, dass wir sogar eher überrascht sind, wie positiv sich die Konstanz, die dieser neue Antikörper bringt, auf die Patienten auswirkt, also sprich, dass dadurch die Hämolyse unter Kontrolle ist. Da kommen eben keine Durchbruchhämolysen zustande, da kommen die Patienten alle acht Wochen her und sind im Prinzip komplett stabil.

Man muss wissen, dass dieser Zwei-Wochen-Rhythmus bei Eculizumab einige Patienten ziemlich in die Bredouille bringt. Zum einen wollen die Patienten gerne arbeiten. Es sind ja oft junge Patienten. Sie müssen sich dann alle 14 Tage einen Tag freinehmen bzw. krankschreiben lassen. Es ist ein durchaus erwähnenswerter Punkt, ob man das alle 14 Tage oder alle acht Wochen macht; ist das ein gewaltiger Unterschied.

Zum anderen muss es nicht wer weiß wie gedeichselt werden, wenn zum Beispiel so etwas wie Urlaubsplanung, Feiertagsplanung und sonstige Dinge anstehen, wenn die Praxis geschlossen hat oder was auch immer sonst, sondern man kann sagen: Okay, Sie kommen im Januar entsprechend wie-

der, und dann kommt die nächste Infusion dran. Aus der Wahrnehmung des Behandlers können wir also sagen: Ravulizumab ist ein Gewinn für die Patienten. So kann man es sicherlich sagen, und das ist auch das, was in den Studien abgebildet worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Schubert. – Ergänzend Frau Höchsmann. – Ich habe Sie, Frau Frick, dann als Nächste.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Herr Professor Schubert hat die wesentlichen Dinge bereits aufgeführt. Meines Erachtens muss man noch einmal betonen, dass die LDH für uns eine andere Wertigkeit hat als jeder x-beliebige Laborwert. Das ist auch gerade deutlich gesagt worden. Die PNH als komplexe Erkrankung hat viele verschiedene Symptome; aber der grundlegende Pathomechanismus ist einfach diese intravasale Hämolyse. Da gibt uns die LDH wirklich einen sehr guten Anhaltspunkt, wie aktiv die Erkrankung im Moment ist und wie wir sie zu steuern haben. Dies hat sich in den großen Registerstudien bestätigt, in denen wir deutlich sehen: Ab einer gewissen Erhöhung der LDH – das ist dieses 1,5-Fache des oberen Normbereiches – haben die Patienten ein deutlich erhöhtes Risiko für thrombembolische Ereignisse.

Das Ganze ist natürlich nicht allein ohne die Klinik zu sehen. Diese Daten zeigen auch: Sobald dann eben noch ein klinisches Symptom hinzukommt, steigert sich das Risiko noch einmal deutlich. Ich denke, wir haben das auch in den Leitlinien entsprechend abgebildet, worin wir sagen: Zu einer Therapieindikation brauchen die Patienten eine chronische Hämolyse plus klinische Symptomatik. Die LDH allein qualifiziert also weder für eine Therapie mit Eculizumab noch für Ravulizumab. Das muss man am Anfang einmal ganz deutlich sagen. Ansonsten ist es für uns ein wesentlicher Punkt zur Lenkung.

Hinsichtlich des Fragebogens muss man wirklich betonen, dass der EORTC und der Fatigue-Lebensqualitätsfragebogen nicht für diese Situation gemacht wurden. Es sind Fragebögen, die hauptsächlich für Patienten mit malignen Erkrankungen gemacht wurden, vor allem für Patienten mit zytostatischer Therapie, aber nicht für Patienten mit einer chronischen lebensbedrohlichen Erkrankung. Das ist eine ganz andere Situation.

Inzwischen gibt es einen Fragebogen, der dahin gehend entwickelt wurde. Er war aber noch nicht entsprechend validiert und konnte daher für diese Studien auch nicht eingesetzt werden. Das ist ein Fragebogen, der maßgeblich von Herrn Panse in Aachen entwickelt wurde. Wir hoffen, dass zukünftige Studien diesen auch eher berücksichtigen, weil er wirklich die grundlegenden Fragestellungen unserer Patienten nochmals besser abbildet.

Dazu gehört natürlich, so wie eben auch von Herrn Professor Schubert erwähnt, dass dies eine andere Situation ist. Wie gesagt, das sind chronische Erkrankungen, die dann auch mit dem normalen Leben in Einklang zu bringen sind, mit einer Berufstätigkeit, die prinzipiell bei einer guten Therapie möglich ist. Aber es stellen sich dann natürlich immer solche Fragen: Macht es Sinn, wenn ich im Prinzip meinem Arbeitgeber vorweg sage, wenn ich entsprechend einen Behindertenstatus erwerbe, um da keine Nachteile zu haben? Das sind die Dinge, die die Patienten bewegen und die Lebensqualität auch maßgeblich beeinflussen. Von daher: Ja, ich glaube, dass dieses Acht-Wochen-Intervall eben nicht nur die Kosten für die Arztbesuche reduziert, sondern gerade hinsichtlich dieser sozialen Teilhabe ein wesentlicher Punkt für Patienten mit dieser chronischen Erkrankung ist.

Die letzte Frage bezog sich auf die Wertigkeit der Studien. Ganz wesentlich ist tatsächlich, dass es eine randomisierte Studie ist. Meines Erachtens muss man der Firma noch einmal Dank aussprechen, dass sie diesen Aufwand einer internationalen Studie bei dieser seltenen Erkrankung betrieben und damit auch wirklich statistisch signifikant mit hinreichender Power die Nichtunterlegenheit nachgewiesen haben. Aber es ist natürlich schwierig, für Ihre Fragestellung, die eigentlich die Überlegenheit bewiesen haben will, dann allein diese Daten heranzuziehen.

Ich möchte noch einmal aufgreifen, was Herr Professor Schubert gesagt hatte. Es ist auch mein Gefühl, dass in der Realität die Steigerung der Lebensqualität, aber auch in der Kontrolle der Komplikationen und Symptome der Erkrankung, deutlich besser ist als das, was ich persönlich bei einer Substanz erwartet hätte, die ebenfalls ein C5-Inhibitor ist. Zu diesem Stadium kann ich nur Folgendes sagen, und dies habe ich gestern noch einmal nachgeschaut: Ich persönlich habe 56 Patienten auf Ravulizumab eingestellt, von denen ich Rückmeldung habe. Es sind mehr Patienten, über die im Prinzip über telefonische Empfehlung, ohne sie gesehen zu haben, mit den Kollegen gesprochen wurde. Da sind die Rückmeldungen wirklich deutlich positiver, als ich erwartet hätte. – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. – Jetzt habe ich noch ergänzend Frau Frick und dann als Fragesteller Herrn Lack.

Frau Dr. Frick (Alexion): Ich weise ergänzend zur Lebensqualität noch einmal auf die Studiendaten hin, weil wir in dem EORTC-Fragebogen tatsächlich auch signifikante Ergebnisse gesehen haben, wie man im Anhang B der IQWiG-Nutzenbewertung sehen kann, insbesondere bei denjenigen Patienten, die bereits auf Eculizumab-Vorbehandlung waren. Sie zeigen nach Umstellung signifikante Ergebnisse im Bereich Fatigue und globaler Gesundheitsstatus. Da sehen wir eine signifikante Überlegenheit von Ravulizumab. Wir sehen auch in unserer Patientenpräferenzstudie eine ganz klare Präferenz bei Patienten, die von Eculizumab auf Ravulizumab umgestellt wurden: Über 90 Prozent der Patienten bevorzugen Ravulizumab aufgrund der geringeren Infusionshäufigkeit und auch aufgrund der Möglichkeit, Aktivitäten zu planen.

Zur Messung der Lebensqualität füge ich noch hinzu, dass die Patienten in der primären Evaluationsphase der Studien, die eben randomisiert war, trotzdem alle zwei Wochen zur Visite ins Studienzentrum kommen mussten. Das heißt, zu diesem Zeitpunkt war der Vorteil dieser achtwöchigen Infusionsintervalle nicht konkret abbildbar, weil die Patienten eben trotzdem alle zwei Wochen einen Arztkontakt hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön für diese Ergänzung. – Jetzt noch einmal zur Klarstellung: Herr Lack, Sie hatten sich nicht gemeldet? – Dann ist es Frau Wenzel-Seifert; anschließend erhalten Frau Teupen und Herr Vervölgyi das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Rückfrage zur Durchbruchhämolyse. Das ist ja in gewisser Weise eine Art Exazerbation oder ein Rezidiv, also ein Ereignis, das, wenn ich es jetzt richtig verstanden habe, nicht nur am LDH-Wert festgemacht wird. Er wird auch nicht ständig kontrolliert; es wird wahrscheinlich irgendeinen Anlass dazu geben, dass man ihn außerhalb regelmäßiger vorgesehener Abstände kontrolliert, sodass er immer im Zusammenhang mit Symptomen in einer bestimmten Situation diagnostiziert wird. Nun ist es hier in diesen Studien auch so operationalisiert worden. In diesem Zusammenhang will ich gerne wissen, ob die hier angeführten Symptome da herangezogen werden, die ja nicht nur Symptome sind. Vielmehr ist auch noch die Hämoglobinurie und die Anämie mit HB unter 10 dabei; außerdem waren es Fatigue, abdominelle Schmerzen, Dyspnoe, MAVE-Events, Dysphagie und erektile Dysfunktion. Das sind auch die Ereignisse, die da herangezogen werden. Das ist vollständig?

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Das ist genau so, wie Sie ausführen. Das heißt, was wir da sehen, ist nicht alleine die LDH am Ende des Intervalls, sondern das sind eben genau die Symptome. Klassischerweise – das hatten Sie auch schon ausgeführt – ist es so, dass der Patient sagt: Ich habe wieder den bierbraunen Urin. – Das ist natürlich das eindrucksvollste Symptom, was man in diesem Fall aufführen kann und was die Patienten auch selber schnell bemerken. Aber es gibt auch diese Sachen wie Bauchschmerzen oder Dyspnoe oder sonstige Dinge, die die Patienten bemerken.

In Bezug auf die Dyspnoe könnte ich vielleicht noch einen Punkt ergänzen: Es ist auch nicht alleine am HB-Wert abzulesen. Vielmehr scheinen die Patienten, die dyspnoisch sind, eben auf dem Weg, den ich gerade mit der pulmonalen Hypertonie schon genannt habe, offensichtlich auch noch eine andere Komponente zu haben, was dann dazu beiträgt, dass diese Symptome auftreten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzende Frage, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Wenn also ein Patient kommt, der sagt, ich habe jetzt wieder den bierbraunen Urin, und Sie daraufhin den LDH-Wert messen, der dann auch erhöht ist, so wäre dies eine Behandlungsindikation oder dann wäre diese Durchbruchhämolyse sozusagen diagnostiziert. Verstehe ich das richtig? Behandeln Sie das gegebenenfalls dadurch, dass er vorzeitig die nächste Dosis von Eculizumab bzw. Ravulizumab bekommt, oder gibt es da noch andere Maßnahmen? Und vielleicht noch folgende Frage: Wie lebensbedrohlich ist diese Situation dann einzuschätzen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Folgendes kann man dazu sagen: Die Lebensbedrohlichkeit besteht eigentlich darin, dass diese Hämolyse wieder stattfindet. Sie müssen sich das so vorstellen: Bei einem Patienten, der diese chronische Hämolyse hat, ist der Anteil der GPI-defizienten Erythrozyten, also dieser defekten Zellen, die komplementsensibel sind und entsprechend hämolysieren, relativ niedrig, weil das eben eine chronische, dauerhafte Hämolyse ist. Wenn Sie nun mit einem C5-Inhibitor behandeln, dann steigt dieser Anteil an. Das heißt, da sind Sie quasi schon fast auf dem Level, wie wir das an den Granulozyten messen können. Das ist dem Bild des Klons im Knochenmark mehr identisch, sodass diese Hämolysen dann natürlich auch entsprechend stark stattfinden, wenn sie denn stattfinden. Dementsprechend sind die Symptome, und auch die Gefährlichkeit dieser Symptome ist dann wieder gegeben, sodass natürlich in einem solchen Fall gehandelt werden muss.

Wie Sie selber sagen, ist im Zulassungstext die Möglichkeit vorhanden, dass die Behandler das Dosisintervall verkürzen. Beim Eculizumab sind es ein paar Tage, bei Ravulizumab ist es eine ganze Woche. Das können Sie so machen, und dementsprechend haben Sie den größten Teil dieser Patienten damit eingefangen; nicht alle. Es gibt also auch Patienten, die allerdings nicht in meinem eigenen Erfahrungskreis sind, aber über die die Kollegen berichtet haben, bei denen man dann die Dosis des Medikamentes anheben muss.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend dazu Frau Höchsmann und dann Frau Arnold.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Danke. – Ich komme zum profan Klinischen zurück. Es ist wirklich so, dass die Patienten, wenn sie eine solche Durchbruchhämolyse haben, je nach Stärke im Prinzip wieder das gleiche Risiko für thrombembolische Ereignisse, aber zum Beispiel auch für Nierenversagen etc. haben. Bei uns in der Klinik geben wir, wenn sie über diesem kritischen 1,5-fachen Wert sind, zum Beispiel niedermolekulares Heparin, um zumindest von dieser Seite das Risiko etwas einzufangen. Sie schauen, dass Sie wirklich entsprechend Flüssigkeit geben, dass Sie die Nierenfunktion überwachen. Das ist eine Situation, die häufig in Kombination mit Infekten oder auch mit Schwangerschaft auftritt. Bei Infekten behandeln Sie natürlich möglichst zügig den Infekt. Das sind diese Situationen.

Ich habe gerade ein passendes Beispiel aus der Praxis. Letzte Woche rief mich ein Patient an und sagte, dass er starke Beschwerden habe. Er hatte einen Gastrointestinalinfekt, wieder eine massiv hohe LDH, die Nierenfunktion war wieder schlechter geworden. Bei ihm bestand initial im Rahmen einer hämolytischen Krise schon einmal Dialysepflichtigkeit. Jetzt unter Ravulizumab haben wir das Ganze innerhalb von zwei Tagen ausgestanden: Die LDH ging wieder herunter, die Nierenfunktion

war wieder besser, die Beschwerden waren weg. Von daher bekräftige ich: Diese Durchbruchhämolyse sind wirklich klinisch relevant, und sie sind auch gefährlich für die Patienten, verbunden mit möglichen Folgeschäden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage dazu nochmals von Frau Wenzel-Seifert; dann haben wir Frau Arnold, anschließend Frau Teupen und Herrn Vervölgyi.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Werden diese Patienten dann stationär aufgenommen, oder ist das in Ihrem Ermessen je nach Einzelsituation? Wenn das so potenziell gefährlich ist, könnte man sich das ja vorstellen.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Das hängt von der Schwere der Hämolyse ab, ganz klar, und davon, wie schnell Sie das eingefangen kriegen. Da sind Sie dann eng im Kontakt. Der Patient, von dem ich sprach, wohnt in München und wird von den Kollegen dort behandelt. Es ist dann durchaus so, dass Sie zwei-, dreimal am Tag zumindest in telefonischem Kontakt sind, um zu schauen, wie sich die Klinik, wie sich die Laborwerte entwickeln, gerade wenn es ein Patient ist, bei dem es auch schon schwerwiegende Komplikationen bei einer Hämolyse gab. Natürlich gibt es aber auch Patienten mit milderer Infekten, bei denen Sie dann anpassen können. Wenn Sie zum Beispiel bei einer Schwangerschaft eine chronische Steigerung der Hämolyse haben, dann passen Sie die Dosis von Soliris an. Das wäre beispielsweise eine Situation, in der wir Ravulizumab nicht empfehlen würden, weil es dazu keine Erfahrungen gibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Dr. Arnold, ergänzend.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Ich will gerne noch den Punkt Operationalisierung der Durchbruchhämolyse aufnehmen und hierzu ergänzen, dass diese Definition mit klinischen Experten festgelegt wurde. Dies beruht also sowohl auf deren eigenen klinischen Erfahrungen als auch auf publizierten Fallberichten, die sozusagen recherchiert wurden und dann für diese Definition als Konsens verabschiedet wurden, um in den Studien die Durchbruchhämolyse als Endpunkt zu erheben.

Wir haben ganz klar unter Ravulizumab einen deutlichen Effekt bei den Durchbruchhämolyse gesehen, die, wie wir gerade gehört haben, potenziell lebensbedrohlich sein können. Unter der Therapie mit Ravulizumab waren es fünf versus 15 Ereignisse in der Studie 301 und null versus sieben Ereignisse in der Studie 302. Keines der Ereignisse der Durchbruchhämolyse in beiden Studien unter Ravulizumab waren mit einem freien C5 assoziiert, was, wie Frau Höchsmann eben schon gesagt hat, darauf beruht, dass es weitere Faktoren gibt, die das Komplement aktivieren können – Infektionen oder auch andere Traumata, Stress –, und dies natürlich entsprechend die Komplementkaskade weiter aktivieren kann. Wir sehen aber auch hier eine deutliche Reduktion.

Zu der Auswahl der Symptome würde ich gerne noch etwas ergänzen: Dies geht auf eine Diskussion mit der Zulassungsbehörde, mit der EMA, auf der Basis von alten Studiendaten von Soliris in 2015 zurück. Hierzu wurde festgelegt, welche PNH-spezifischen Symptome einen Nutzen unter Therapie haben, und so sind eben diese Symptome bei der Durchbruchhämolyse auch ausgewählt und hier in den Studien mit erfasst worden. Das stimmt auch sehr gut mit der aktuellen Leitlinie der DGHO zur PNH-Behandlung überein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe gesehen, Herr Schubert, Sie hatten sich gerade noch gemeldet.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Vielen Dank. – Ich möchte nur noch einmal auf den wichtigen Aspekt der stationären Aufnahme zu sprechen kommen. Das ist meines Erachtens ein wichtiger Punkt. Patienten, die zum Beispiel eine solche Infektion haben, die eine Hämolyse auslöst, müssen selbstverständlich früher stationär aufgenommen werden. Es ist natürlich immer noch das

ärztliche Ermessen; aber am Ende nehmen Sie diese Patienten viel früher stationär auf, als dass sie ihnen einfach nur ein Antibiotikum geben, so nach dem Motto: Na ja, das wird schon wieder werden. – Deshalb halte ich diese Frage für sehr wichtig, um den Fall zu beurteilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dazu, Herr Mayer? – Ja. Dann nehme ich Herrn Mayer vor. – Bitte.

Herr Dr. Mayer: Genau zu den beiden gerade geäußerten Kommentaren: Herr Schubert, noch einmal ganz kurz: In der Studie wurden jetzt aber diese Krankenhausaufnahmen nicht erhoben bzw. waren keine Unterschiede feststellbar, oder habe ich sie übersehen? Ich frage danach, weil Sie das so betont haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Wie ich gerade sagte, kann man es nicht schematisch sehen. Es ist also nicht so, dass man, wenn eine Durchbruchhämolyse kommt, gleich sagen muss: Der Patient muss stationär kommen. Aber im Rahmen einer Infektion, die zu einer solchen Durchbruchhämolyse führt, würde man solche Patienten natürlich schon zur stationären Aufnahme bewegen, damit das unter Kontrolle ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Zur Studie Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Es ist vollkommen richtig, dass in den Studien 301 und 302 mögliche Krankenhausaufenthalte nicht dokumentiert sind. Gleichwohl bestand in der Studie selbstverständlich die Möglichkeit, wenn bei den Patienten Symptome im Sinne einer Durchbruchhämolyse aufgetreten sind, dass die Betroffenen dann außerhalb der geplanten Studienvisiten entsprechend untersucht wurden, die Laborparameter abgenommen wurden, PK/PD im Zentrallabor untersucht wurden, um sicherzustellen, ob hier eine Durchbruchhämolyse vorliegt oder nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Mayer.

Herr Dr. Mayer: Ich habe auch an Frau Höchsmann eine kurze Nachfrage; sie hatte nahtlos an Herrn Schubert übergeben. – Sie schilderten einen Patienten, den Sie wegen eines Infekts telefonisch in München kontaktiert hatten, und sagten dann: Unter Ravulizumab ist es innerhalb von zwei Tagen besser geworden. Ich habe jetzt nicht ganz verstanden, was die Message war. Gerade unter Ravulizumab?

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): In diesem Fall war das ein Patient, der in der Vorgeschichte im Rahmen einer ebenfalls infektassoziierten Durchbruchhämolyse massivste Nierenfunktionsstörungen hatte, die dann eben bis hin zur Dialysepflichtigkeit gingen. Dieser Patient ist wohl vor zwei, drei Monaten auf Ravulizumab umgestellt worden und hatte jetzt im Rahmen dieses gastrointestinalen Infekts eine verstärkte Hämolyse. Aber diese verstärkte Hämolyse war eben dann sehr schnell wieder im Griff, die LDH fiel wieder sehr schnell ab, deutlich schneller als das, was wir zum Beispiel unter Soliris erwartet hätten.

Das ist natürlich nicht randomisiert, aber aus der Erfahrung heraus ist es so: Wenn Sie einen Infekt in einer gewissen Stärke mit einer gewissen CRP-Erhöhung haben, dann kommen Sie meistens nicht ohne eine zusätzliche Gabe von Soliris aus. In diesem Fall war es jedoch so, dass sich die Hämolyse ohne eine zusätzliche Gabe wieder beruhigt hat und die klinische Symptomatik der Hämolyse dann auch innerhalb von zwei Tagen verschwunden ist. Der Patient war natürlich seitens der Kollegen unter Therapie für den gastrointestinalen Infekt. – Ich hoffe, es war jetzt deutlicher.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz klar: Sie haben keine Intervention vorgenommen, außer mit München zu telefonieren, sondern es ist einfach so besser geworden.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Ich glaube, das macht dann – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Es hat sich eben so angehört, dass man irgendwie eine zusätzliche Gabe injiziert hätte oder so.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Nein, es war keine zusätzliche Gabe. Er hat in der Phase niedermolekulares Heparin bekommen, dann eben spezifische Therapie für den Infekt und eine entsprechende Hydrierung bekommen.

Was nun die Telefonate angeht, so hört sich das lapidar an. Aber wir dürfen hier in diesem Raum auch Folgendes nicht vergessen: Das ist eine extrem seltene Erkrankung. Es gibt wenige Zentren, die viele Patienten sehen, und es ist natürlich so, dass wir unsere Patienten dann auch auf die Distanz mit betreuen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich wollte den Wert Ihrer kostbaren Intervention damit in keinerlei Weise schmälern. Ich habe jetzt gesagt: Natürlich ist es super, gerade bei solchen Orphans Fachkunde eben auch in die Fläche zu bringen. Die entscheidende Frage war hier: Es hat keine zusätzlichen – –

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Es hat keine zusätzliche Komplementinhibition gegeben.

(Herr Prof. Dr. Wörmann: Wir werden nächstes Jahr Zusatznutzen für Frau Höchsmann beantragen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann können Sie in manchen Indikationen auch bei mir einen Zusatznutzen beantragen, Herr Wörmann. Wenn Sie den Antrag stellen, können Sie es sich dann herausuchen: entweder Zusatznutzen oder Bundesverdienstkreuz, eines von beiden. – Jetzt haben wir Herrn Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Im Zusammenhang mit der Durchbruchhämolyse möchte ich ebenso wie Frau Arnold noch einmal auf die durchgeführten Studien 301 und 302 zurückkommen. In der Extensionsphase konnte man sehen, dass in der primären Evaluationsphase unter Eculizumab 13 Patienten eine Durchbruchhämolyse erlitten, wobei zwölf dieser Patienten in der Weiterbehandlung der Extensionsphase keine Durchbruchhämolyse mehr aufwiesen, sodass 92 Prozent dieser Patienten durchbruchhämolysefrei waren. In der Studie 302 waren es insgesamt fünf Patienten, die eine Durchbruchhämolyse erlitten, im Vergleich zu keinem Patienten unter der Behandlung mit Ravulizumab in der primären Evaluationsphase. In der Extensionsphase war es schließlich auch nur noch ein Patient mit einer Durchbruchhämolyse, was einer Reduktion von 80 Prozent in Bezug auf Durchbruchhämolyse in der Studie 302 entspricht und damit sehr gut demonstriert, wie sich die zuverlässige und durchgehende C5-Komplementinhibition mit freiem C5 unter dem Spiegel von 0,5 µg/ml dann auch klinisch im Endpunkt Durchbruchhämolyse auswirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Derwand. – Frau Teupen und dann Herr Vervölgyi.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Wir haben zum einen eine Frage zu dem erhobenen Fatigue-Fragebogen. Sie sagten ja eingangs, dass es signifikante Verbesserungen gab. Laut IQWiG wurden Responderanalysen durchgeführt und zeigte sich für keine der Studien ein signifikanter Unterschied.

Noch einmal zur Frage der Transfusionsverringerung. Sie haben eingangs gesagt, es gibt 25 Prozent Verringerung. Vielleicht können Sie noch etwas zu dem wichtigen Endpunkt der Transfusionsvermeidung sagen.

Lassen Sie mich außerdem kurz einen kleinen Hinweis zur Lebensqualität geben. Wir können die Diskussion verstehen. Ich empfinde es auch als ein bisschen schwierig, weil das ja hieße, wir bräuchten für jede einzelne Frage, die wir haben, einen validierten neuen Lebensqualitätsfragebogen; denn es handelt sich ja nicht um die Frage, ob Arbeiten wichtig ist, ja oder nein. Vielmehr geht es um die Frage eines multidimensionalen Konstrukts, was mehr umfasst: Eine Rollenfunktion ist mehr, als zu sagen, ich kann arbeiten gehen. – Uns sind die Daten wichtig, aber wenn wir in dieser Frage so weitermachen, dann bekommen wir keine anständigen Fragebögen mehr, weil es um jede Einzelfrage geht. Wir sehen das also eher als umfassendes Konstrukt, und wir sehen hier keinen Unterschied, was nicht heißt, dass Patienten es nicht mit Sicherheit praktischer finden, weniger zur Transfusion zu gehen; das ist eigentlich allen klar. Das vielleicht noch einmal am Rande. – Die Beantwortung der zwei anderen Fragen wäre uns schon wichtig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Teupen. Dazu aber eine Bemerkung. Es gibt auch viele Leute, die, ohne krank zu sein, darunter leiden, wenn sie zur Arbeit gehen müssen. Das müsste man dann auch abbilden. Aber das ist jetzt eine Frage, die mit der Nutzenbewertung hier überhaupt nichts zu tun hat. Vielmehr ist das meine allgemeine Wahrnehmung, wenn ich so durch die Bundesrepublik streife. Aber gut. – Wer möchte? – Bitte schön, Frau Frick.

Frau Dr. Frick (Alexion): Ich würde gern auf die Frage zum Fatigue-Fragebogen antworten. Wir haben Fatigue in den Studien auf verschiedene Art und Weise erhoben. Wir hatten den FACIT-Fatigue-Fragebogen, den EORTC-Fragebogen und auch noch einen PNH-Symptomfragebogen. Hier haben wir in allen drei Messinstrumenten die gleiche Tendenz gesehen. Das heißt, wir sehen überall eine zumindest numerische Überlegenheit von Ravulizumab. Hier ist auch noch einmal anzumerken, dass die Studien aufgrund der limitierten Patientenzahl als Nichtunterlegenheitsstudien geplant und durchgeführt wurden, man also signifikante Überlegenheitseffekte nur schwer detektieren kann. Umso besser ist es aus unserer Sicht, dass wir im EORTC gerade bei denjenigen Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt waren, signifikante Überlegenheit von Ravulizumab in diesem Parameter gesehen haben. Auch in den Responderanalysen zeigen sich hier aus unserer Sicht relevante Effekte. Da hat man zum Beispiel in der 301er-Studie und 302er-Studie jeweils mehr Patienten, die mit FACIT-Fatigue eine Response zeigen.

Noch deutlicher sehen wir das bei dem EORTC-Fragebogen, bei dem wir für die Skala Fatigue auch Responderanalysen durchgeführt haben. Dazu ein Beispiel: In der Studie 301 haben wir unter Ravulizumab 10 Prozent mehr Responder gesehen. Auch wenn man sich im PNH-Symptomfragebogen anguckt, wie viele Patienten zur Baseline Fatigue hatten und wie viele dies dann nach 26 Wochen Therapie nicht mehr hatten, so sehen wir in der 301er-Studie einen Unterschied von mehr als 10 Prozent Patienten, die eine Response zeigten. Von daher gehen wir davon aus, dass man zumindest anhand der Studiendaten relevante Effekte zur Fatigue gesehen hat.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Transfusionsvermeidung war noch der Punkt, den Frau Teupen angesprochen hatte. – Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Zum Thema Transfusionsvermeidung: In der Studie 301 sehen Sie auch einen eindeutigen Trend, also eine eindeutige Nichtunterlegenheit, aber auch einen eindeutig numerischen Trend, genauso wie in der Studie 302. In der Studie 301, also bei therapienaiven Patienten, waren die Patienten auch nach Vorgeschichte des Bedarfs an Erythrozytenkonzentraten stratifiziert, von null Erythrozytenkonzentraten in der Vorgeschichte, zwölf Monate vor Studienbeginn, über ein bis 14 Erythrozytenkonzentrate bis hin zu Patienten mit einem sehr hohen Bedarf von mehr als

14 Erythrozytenkonzentraten, also Patienten, bei denen Sie, wenn Sie sie in die Studie einschließen, davon ausgehen, dass Sie vermutlich eine Reduktion sehen, aber diese Patienten aufgrund des hohen Risikos dennoch weiterhin Erythrozytenkonzentrate benötigen, während die Randomisierung bzw. die Aufnahme von Patienten in die Studie, die in der Vorgeschichte keinerlei Erythrozytenkonzentrate hatten, auf 20 Prozent reduziert war.

Vielleicht praktischer: Was bedeutet das Ganze für einen Patienten, Transfusionsvermeidung über die primäre Evaluationsphase von Einschluss Baseline bis zum Ende der sechs Monate der Studie? In konkreten Zahlen hatten diejenigen Patienten, die in den Ravulizumab-Arm randomisiert wurden, in der Vorgeschichte 677 Erythrozytenkonzentrate innerhalb der vorherigen zwölf Monate erhalten, die in den Eculizumab-Arm randomisierten Patienten 572 dieser Konzentrate. Am Ende der primären Evaluationsphase benötigten die Patienten unter Ravulizumab nur noch 155 Erythrozytenkonzentrate, die mit Eculizumab behandelten 222, sodass Sie hier eine Reduktion von circa 30 Prozent sehen, was allein den Bedarf an Erythrozytenkonzentraten in einem sechsmonatigen Behandlungsverlauf in der Studie angeht, was wiederum die hohe Zuverlässigkeit in der Therapie doch sehr eindeutig demonstriert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Als Nächstes habe ich Herrn Vervölgyi, dann Herrn Göbel.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe zunächst einmal eine Anmerkung zu dem, was Sie, Frau Frick, zu den statistisch signifikanten Ergebnissen beim EORTC gesagt haben. In der Tat sind die drei Skalen signifikant zugunsten von Ravulizumab. Wenn man sich allerdings die standardisierte Mittelwertdifferenz ansieht, dann sind sie doch sehr nah am Nulleffekt; das heißt, sie liegen innerhalb des Irrelevanzbereichs. Von daher würden wir, selbst wenn wir sie herangezogen hätten, auch da keinen Zusatznutzen abgeleitet haben. – Dies nur als Bemerkung am Rande.

Ich habe noch eine Frage zu der Durchbruchhämolyse. Darüber haben wir jetzt schon ganz lange diskutiert, auch über den klinischen Stellenwert, den Stellenwert für die Therapiesteuerung etc. Ich habe eine Frage zu dem Endpunkt im Sinne eines patientenrelevanten Endpunktes in der Studie. Aus unserer Sicht sind zunächst einmal alle Symptome relevant, die die Patienten in der Studie spüren und die PNH-bezogen sein können, relevant sind. Durch die Verknüpfung mit dem LDH – auch über den Stellenwert des LDH haben wir schon diskutiert – ist es aber im Umkehrschluss so, dass alle Symptome, die da genannt worden sind, nicht relevant sind, sofern sie nicht das LDH-Kriterium erfüllen. Deswegen ist meine Frage: Gibt es Informationen zu diesem Symptom ohne LDH-Verknüpfung? Falls nein: Warum haben Sie sie dann nicht erhoben bzw. nicht dargestellt?

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

Frau Dr. Arnold (Alexion): Zu Ihrer ersten Frage bzw. zur Korrelation von Hämolyse und Symptomen, denn man muss Folgendes sagen: Es ist natürlich ganz relevant, dass wir hier im Zusammenschluss sehen, dass die Symptome mit der Erhöhung der Hämolyse als Durchbruchhämolyse definiert sind. Es gibt sicherlich, wie in der Studie aufgetreten, auch andere Faktoren, die zu einem Ereignis wie einem thrombembolischen Ereignis führen. Wir haben in der Studie gesehen, dass hier, unabhängig von einer hämolysebedingten Veränderung, also einer Durchbruchhämolyse, sicherlich auch Symptome auftreten können, die aber nicht PNH-assoziiert sind. Daher ist diese Kombination Hämolyse und Symptom ganz relevant, um es in dem krankheitsspezifischen Kontext zu sehen.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich habe eine Nachfrage dazu. Wären abdominelle Schmerzen oder Dyspnoe oder die anderen genannten Symptome für die Patienten erst einmal weniger relevant, wenn das LDH-Kriterium nicht erfüllt ist? Angenommen, ich bin ein Patient und erfahre diese Symptome, merke ich einen Unterschied für mich persönlich, unmittelbar, ob ich das LDH-Kriterium erfülle oder nicht?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Natürlich müssen Sie in den Studien klare Grenzwerte definieren, um zu prüfen, ob ein Endpunkt erreicht wird oder nicht. Die Kliniker und Experten im Raum sind ja auf die klinische Situation weitgehend ausführlich eingegangen. Wir haben natürlich in den Studien weiterhin auch Symptome der Patienten unabhängig vom LDH-Wert abgefragt, die auch den Symptomen entsprechen, wie sie in der Leitlinie und auch in dem Symptomfragebogen zur klinischen Manifestation der PNH aufgeführt werden, zum Beispiel Brustschmerzen, Verwirrtheit, Fatigue, aber auch die schon besprochene Kurzatmigkeit und Dyspnoe. In diesem Fragebogen, der nicht validiert war, aber doch eine sehr hohe Augenscheinvalidität aufweist, sehen wir ebenfalls klare Trends sogar bis zu statistischen Signifikanzen im Bereich der Dyspnoe in der Studie 302, sehen, dass die Patienten profitieren. Das heißt, natürlich wiesen die Patienten diese Symptome auf, die aber im Endeffekt nicht den harten Kriterien der definierten Durchbruchhämolyse entsprachen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Ich frage noch einmal anders: Angenommen, ein Patient hat ein solches Symptom und das LDH-Kriterium ist erfüllt oder ist nicht erfüllt, dann steht die Frage, ob dies für den Patienten eine unterschiedliche Bedeutung hat. Angenommen, das Symptom wäre komplett unabhängig von der Erkrankung, dann müsste man doch annehmen, dass es in einer randomisierten Studie gleichverteilt ist. Da kommt die Unsicherheit durch das LDH-Kriterium dazu. Wenn ich es aber nicht komplett ausschließen kann, ist es doch trotzdem erst einmal gegebenenfalls PNH-assoziiert und dadurch auch PNH-relevant. Das hieße, dieses Ereignis müsste doch trotzdem mit in die Analyse einfließen. Das heißt, alle Unterschiede, die ich in der randomisierten Studie sehe, sind auf die PNH und auf die Unterschiede zwischen Eculizumab und Ravulizumab zurückzuführen. Noch einmal zusammengefasst: Das heißt, komplett unabhängige Symptome wären gleichverteilt, und die Unterschiede würde ich in allen anderen Symptomen auch sehen. Aber dafür brauche ich das LDH-Kriterium nicht, und das ist mein Punkt.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Was die Symptome angeht und was Sie sagen, hat sich bestätigt, auch durch die Erhebungen mittels des Fragebogens zur klinischen Manifestation der PNH; das ist vollkommen richtig. Diese Unterschiede, zumindest die numerischen Trends bis zu Signifikanzen, können Sie in einzelnen Parametern in der Erhebung dieser Symptome in der Studie 301 und der Studie 302 sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ergänzend Herr Professor Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Ich kann den Punkt nachvollziehen. Ich glaube, in einer randomisierten Studie müsste es sich herausixen. Trotzdem geht es ja hier ganz wesentlich um die krankheitsbezogene Morbidität, und sie hat mit der LDH einen klaren Bezug. Ich nenne einmal ein praktisches Beispiel: Jemand hat einen Kreuzbandriss, das Bein ist immobilisiert, und er bekommt eine Thrombose. Das wäre nicht so interessant. Es wäre schon auch wichtig, das zu erfassen; aber um zu gucken, ob es einen krankheitsbezogenen Bezug gibt, ist die LDH dann die Differenzierung, ob es eher mit der Krankheit zu tun hat oder nicht. Insofern gibt die LDH meines Erachtens einen stärkeren Bezug zur PNH. Das war die Frage im Unterschied, also auch bei einer Nichtunterlegenheitsstudie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Vervölgyi.

Herr Dr. Vervölgyi: Das ist richtig. Ich will den Endpunkt auch gar nicht als klinischen Endpunkt infrage stellen. Das hatten Sie auch schon alles geäußert, Herr Wörman; auch Frau Höchsmann hat lange dazu ausgeführt. Mir geht es nur um Folgendes: Trotzdem birgt dieses Kriterium, diese Verknüpfung eine gewisse Unsicherheit. Diese Unsicherheit lässt sich ausräumen, wenn man es einfach

weglässt. Deshalb ist die Frage, ob man nicht zumindest all diese Symptome auch ohne dieses Kriterium darstellt. Das würde man – wie Sie selber gerade gesagt haben, würde sich das herausixen – in der Studie ja sehen.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Kein Widerspruch. Also, grundsätzlich wären mehr Daten hilfreich. Trotzdem kann ich das Design der Studie schon auch rechtfertigen, dass es hier darum ging, zu sehen, was die Intervention auf die Krankheit bewirkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, danke schön. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Mittlerweile hat sich bei mir einiges an Fragen angesammelt. Ich versuche es erst einmal mit ganz kurzen Fragen. Die eine geht spannenderweise gleich an Herrn Vervölgyi. Sie sagten gerade, wenn Sie diese drei – – Ich darf Sie nicht fragen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nein.

Herr Göbel: Ach, schade. Gut, dann frage ich gleich die Experten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fragen Sie mal in die andere Richtung. Wenn wir dann noch Zeit haben, dann gucken wir mal. – Also, mich dürfen Sie alles fragen, Sie kriegen von mir aber keine Antwort.

Herr Göbel: Gut. – An die Experten habe ich Fragen. Zum einen wüsste ich gerne ganz konkret Folgendes. Weil Sie ja schwerpunktmäßig in Zentren sind, wo PNH behandelt wird, arbeiten Sie mit einer ganzen Menge Patienten. Haben Sie, obwohl es insgesamt nur wenige sind, beim Umstellen von Eculizumab auf Ravulizumab irgendwelche Veränderungen bemerkt, also Komplikationen wie auch positive Veränderungen, und wie geht es jetzt nach dem Umstellen auf Ravulizumab Ihren Patienten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Nur ein Vorschlag zur Tagesordnung. – Wenn Sie ganz viele Fragen haben, könnten wir sie vielleicht zusammen beantworten. – Das waren alle Fragen, oder kommen noch fünf hinterher? Sie haben öfter Kontakt mit der Selbsthilfe.

Herr Göbel: Ich stelle die anderen beiden Fragen auch noch; dann können Sie das im Block beantworten: Wie oft wird die LDH aus Ihrer Sicht gemonitort? Ist es wirklich so, dass sie nur, wenn Symptome auftauchen, gemonitort wird, oder monitoren Sie sie regelmäßig, wenn Sie den Patienten sehen? Wie bewerten Sie den EORTC-QLQ in Bezug auf die Aussagefähigkeit zur Fatigue grundsätzlich? Ich hätte auch gern noch folgende Frage beantwortet: Wie wirken sich Eculizumab und Ravulizumab Ihrer Erfahrung nach auf die extravasale Hämolyse bei den Patienten aus?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Jetzt aufteilen! Wer möchte beginnen? – Frau Höchsmann, Sie fangen an.

Frau Dr. Höchsmann (Uniklinikum Ulm): Herr Göbel, zur Umstellung muss ich sagen, wie vorhin schon erwähnt, dass in der Praxis die Rückmeldungen positiver sind, als ich sie erwartet hätte. Was quasi das Praktische angeht, hatten wir kein Problem, dass es irgendwie einen Hänger gab, also dass da irgendwie eine Phase war, die nicht gut abgedeckt war. Das ist das eine, was wir rein von der Klinik aus sehen.

Hinsichtlich der Lebensqualität haben die Patienten durchweg berichtet, dass sie eine Steigerung empfinden, die meisten natürlich eben aufgrund des verlängerten Intervalls. Es gab aber auch eine relevante Anzahl an Patienten, die eine Besserung in der Leistungsfähigkeit hatten, oder es kamen

Kommentare, es sei so, als wenn der Nebel weg sei. – Das ist also das, was wir vorhin auch schon einmal angesprochen haben: Wenn jemand die ganze Zeit die Symptome hat, merkt er dies manchmal erst, wenn sie dann weg sind. Das ist etwas, was man in diesem Zusammenhang vielleicht auch noch erwähnen muss.

Von daher haben wir bei der Umstellung keine Probleme gesehen, bis auf Patienten – das muss ich vielleicht noch erwähnen –, die chronisch nicht gut oder hinreichend mit Soliris komplementinhibiert waren. Diese Patienten haben zu Beginn der Therapie teilweise diese Kopfschmerzen gezeigt, die wir bei Start von Soliris typischerweise sehen. Das sind Beschwerden, die, vereinfachend gesagt, mit einem Nitratkopfschmerz vergleichbar sind, um das zu vereinfachen. Es ist vorhin ausgeführt worden, dass wir im Kontext der Hämolyse eine Engstellung der Gefäße haben, natürlich auch zerebral. Das heißt, wenn es zu einer Normalisierung kommt, werden die Gefäße weit, die Patienten haben die Kopfschmerzen. Das heißt, Patienten, die unter Soliris nicht gut komplementinhibiert waren, haben diese Beschwerden entwickelt, was für uns aber letztendlich ein Zeichen des Funktionierens der Therapie ist.

LDH-Monitoring machen wir im Haus im Prinzip bei jedem Besuch, also bei jeder Therapieapplikation, um eben auch zu sehen, dass wir da wirklich die Erkrankung gut beherrschen. – Die Fatigue wollte wohl Herr Wörmann besprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Wörmann.

Herr Prof. Dr. Wörmann (DGHO): Es ist jetzt schwierig. Grundsätzlich bin ich bei Frau Teupen mit der Idee, dass es gut wäre, einheitliche Fragebögen zu haben. Das ist nicht ganz einfach zwischen onkologischen Fragebögen und hämatologischen Erkrankungen, auch wenn es eine Überlappung gibt, weil es durchaus ein anderer Verlauf ist und wir heute zum Beispiel denken, dass bei Eculizumab eine normale Lebenserwartung bei den Patienten vorliegt. Es ist wirklich eine chronische Krankheit.

Ich denke, dass die Fatigue-Symptomatik durch den EORTC-Fragebogen nicht ausreichend abgebildet wird. Insofern glaube ich, dass da im EORTC-Fragebogen leider eine Lücke ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Schubert.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ich möchte den Teil mit der extravasalen Hämolyse übernehmen. Das ist eine sehr spezialisierte Frage, und ich habe jetzt ohnehin den Eindruck, wir sind jetzt schon in einem Bereich, in dem es wirklich schon in die detaillierten Problematiken in der Behandlung der Patienten mit PNH geht. Was ist extravasale Hämolyse?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Und das angesichts einer Nichtunterlegenheitsstudie.

Herr Prof. Dr. Schubert (Elbland-Klinikum Riesa): Ja, eben. – Was ist eine extravasale Hämolyse bei Patienten, die mit Antikomplementagenzien behandelt werden? Wenn Sie den terminalen Teil der Komplementkaskade inhibieren, sind die frühen Komponenten immer noch aktiv. Das heißt, sie lagern sich sozusagen noch weiter auf den Erythrozyten ab. Das bedeutet in dem Sinne: Der Membranangriffskomplex vom Komplement kann jetzt nicht mehr aktiv werden, die intravasale Hämolyse findet also nicht mehr statt. Es kommt aber vor, dass zum Beispiel in der Milz und auch in der Leber Zellen sind, die Komplementrezeptoren exprimieren und dementsprechend dabei die jetzt sozusagen obsoleten Erythrozyten, also die jetzt mit Komplementkomponenten beladenen Erythrozyten, dann phagozytieren können und dabei eine extravasale Hämolyse hervorrufen.

Wenn man so will, ist das für die Patienten, wenn das zu einem signifikanten Anteil auftritt, unbefriedigend. Es steht aber, wenn ich das jetzt einmal so sagen darf – außer, dass diese Patienten dann oft weiter transfusionsabhängig sind –, eigentlich im Rahmen dieser komplexen Symptomatik, sprich

Fatigue, Bauchschmerzen, Hämolyse, also Hämoglobinurie und vor allen Dingen auch hinsichtlich der Thromboseneigung, eben dann klinisch nicht mehr im Vordergrund. Es gibt mittlerweile auch klinische Studien mit neuen Medikamenten, die in Richtung der frühen Komponenten gehen. Da muss man sich allerdings auch immer ein bisschen fragen: Welche Nebeneffekte erzeugt man dabei? Hier ist es mit den Nebeneffekten halt so, dass diese Patienten gegenüber kapselbildenden Bakterien, den Meningokokken, sensibel werden. Ob es bei den frühen Komplementkomponenten, wenn sie blockiert werden, einfach damit getan ist, wird die klinische Realität erst noch zeigen müssen. Will heißen: Der Anteil der extravasalen Hämolyse wird durch die Umstellung von Eculizumab auf Ravulizumab nicht verändert. Es ist ja im Prinzip die gleiche Bindungsstelle. Das heißt, der Antikörper ist quasi nur so weit modifiziert worden, dass er eine längere Halbwertszeit hat, und dementsprechend ist natürlich die Rate der Patienten, die dann in die extravasale Hämolyse shiften, eben auch unabhängig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich kann jetzt nur danke sagen. Ich gucke in Richtung der Ärzte: Sie haben das alles verstanden? Ich habe nur Jura studiert. Ich habe es mit Interesse zur Kenntnis genommen; hat sich aber plausibel angehört. – Jetzt will Frau Arnold noch etwas dazu sagen.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Ich würde gerne auch noch einmal den Punkt extravaskuläre Hämolyse aufnehmen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, aber jetzt dann noch eine Potenz weiter, weil das von echter Relevanz für die Nutzenbewertung ist. – Bitte, machen Sie es, wir haben Zeit ohne Ende.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Richtig. – Ich sage nur ergänzend, dass hierzu spezifisch keine Daten in den Studien erhoben wurden; aber wie wir eben schon von Herrn Professor Schubert gehört haben, ist dies natürlich ein sehr komplexer Prozess, der auch inter- und intraindividuelle Unterschiede bei den Patienten zeigt. Aus der Literatur weiß man, dass die klinische Relevanz bislang in einem sehr geringen Teil vorliegt, unter 10 Prozent.

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

Herr Göbel: Ich habe noch eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer: Werden bei Ravulizumab Konglomerate zwischen C5, Eculizumab und Ravulizumab gebildet, wenn die Patienten umgestellt werden, und wenn ja, welche Auswirkungen hat das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Derwand.

Herr Dr. Derwand (Alexion): Aus den Studien ist uns nicht bekannt, dass Komplexe entstehen, die im klinischen Verlauf Probleme bereiten. Prinzipiell wird sich, wenn ein Patient von Eculizumab umgestellt wird, an die Vorgaben der Fachinformation gehalten, entsprechend natürlich auch orientiert an den Halbwertszeiten für Eculizumab, 11,3 plus/minus 3,4 Tage. Das heißt, nach Ablauf des nach Fachinformation vorgesehenen Dosierungsintervalls von zwei Wochen würde ein behandelnder Arzt nach Fachinfo Ultomiris dann Ravulizumab in der Erstdosis verabreichen, die auch geringer ist als die Erhaltungsdosis im Bereich zwischen 2.400 bis 3.000 mg, während die Erhaltungsdosen dann alle acht Wochen zwischen 3.000 und 3.600 mg liegen.

Speziell aus der Studie 302, in der stabile, mindestens sechs Monate mit Eculizumab vorbehandelte Patienten umgestellt wurden, sind uns solche möglichen hypothetischen Probleme nicht bewusst bzw. bekannt. Des Weiteren hat sich auch gezeigt, was generell die Verträglichkeit des therapeutischen Proteins Ravulizumab im Sinne von Anti-drug antibodies angeht, dass dies therapiebedingt tatsächlich in den Studien nur bei einem Patienten aufgetreten ist, dass aber auch diese Antikörper im Auftreten nur transient waren, niedrigtitrig, und dass sie mit dem klinischen Ansprechen oder auch mit der Sicherheit bzw. dem Sicherheitsprofil von Ravulizumab nicht korrelierten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ich schaue in die Runde: Weitere Fragen sehe ich keine. – Dann würde ich Ihnen die Möglichkeit geben, Frau Emmermann, wenn Sie es möchten, kurz aus Ihrer Sicht die wesentlichen Punkte noch einmal zusammenzufassen.

Ich will nur aufgreifen, was Herr Wörmann am Anfang gesagt hat, jetzt unabhängig vom Ergebnis, wie gesagt, Nichtunterlegenheitsstudie. Es war eine Freude, hier jetzt jedenfalls Antworten zu bekommen, weil es eben auch Studiendaten gab. Das haben wir in so relativ kleinen Patientengruppen verhältnismäßig selten gesehen. Dies soll jetzt kein Präjudiz für einen Zusatznutzen sein, aber wenn man wie gerade bei der letzten Antwort von Herrn Derwand hört, da hatten wir in der Studie soundso viele Patienten, soundso viele haben es gehabt, dann muss man sagen: Da haben wir hier in diesem Raum schon nebulösere Veranstaltungen gehabt, Herr Wörmann. Vor diesem Hintergrund also schon einmal ganz herzlichen Dank. – Bitte schön, Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank, Herr Professor Hecken, und vielen Dank an alle hier im Raume für die wirklich angeregte Diskussion. Meines Erachtens konnten wir viele der wichtigen Aspekte in der Behandlung der PNH ausführlich besprechen, insbesondere die Bedeutung der Durchbruchhämolyse, die Bedeutung der Lebensqualitätsdaten und auch den Bereich der Fatigue spezifisch für die Patienten. Diese, wie Sie schon sagten, konsistenten und positiven Ergebnisse sind vor dem Hintergrund zu betrachten, dass es natürlich bei einer sehr seltenen Erkrankung durchaus schwierig ist, diese klinische Evidenz zu generieren.

Aus Patientensicht besteht bislang dieser Unmet Need unter Soliris in der hohen Belastung durch das zweiwöchige Dosierungsintervall und der weiter zu verbessernden Krankheitskontrolle, wie wir besprochen haben. Dieser Bedarf wird jetzt durch Ultomiris bedient, wie sich in deutlichen Vorteilen im Hinblick auf die Reduktion der Durchbruchhämolysen, in der Transfusionsvermeidung sowie der Verbesserung der Lebensqualität und der klaren Patientenpräferenz zeigt, wie wir auch von den ärztlichen Experten gehört haben.

In der Zusammenschau der Ergebnisse halten wir einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Ultomiris gegenüber der zVT Soliris für gerechtfertigt. – Damit bedanke ich mich für den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank dafür, dass Sie hier waren und dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Natürlich werden wir das, was heute hier diskutiert worden ist, in unserer Bewertung mit einfließen lassen. Damit ist diese Anhörung beendet. – Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:17 Uhr