

Mündliche Anhörung



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

gemäß § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V

hier: Wirkstoff Ravulizumab (D-557)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 07. Dezember 2020
von 10:03 Uhr bis 11:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Martinka
Frau Dr. Arnold
Frau Dr. Frick
Frau Emmermann

Angemeldete Teilnehmer der **Uniklinik Essen:**

Herr Dr. Pape
Frau Dr. Gäckler

Angemeldeter Teilnehmer der **Medizinischen Hochschule Hannover (MHH):**

Herr Prof. Dr. Haller

Angemeldeter Teilnehmer der **Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Müller

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Hamburg-Eppendorf:**

Herr Dr. Oh

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Köln:**

Herr Prof. Dr. Brinkkötter

Angemeldete Teilnehmer der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Mühlbauer
Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Schleswig-Holstein (UKSH):**

Herr Prof. Dr. Feldkamp

Angemeldeter Teilnehmer der **Uniklinik Tübingen:**

Herr Prof. Dr. Heyne

Angemeldeter Teilnehmer des **KRH Klinikum Hannover:**

Herr Prof. Dr. Menne

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 10:03 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr geehrten Damen und Herren! Ich hoffe, Sie verstehen mich alle. Kann mir jemand ein Signal geben? – Ja, okay. Wir haben leichte technische Probleme. – Herzlich willkommen mit leichter Verspätung im Unterausschuss Arzneimittel des G-BA. Wir haben heute Anhörungen nach § 35 a, als erstes Ravulizumab, neues Anwendungsgebiet. Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 29. Oktober diesen Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben zum einen Alexion Pharma GmbH als pharmazeutischer Unternehmer, die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, die Professorinnen Feldkamp und Heyne vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein bzw. von der Universitätsklinik Tübingen, die Privatdozentin Frau Dr. Gäckler und Herr Professor Brinkkötter von den Unikliniken Essen und Köln, Herr Professor Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Menne vom KRH-Klinikum Si-loah, Herr Professor Pape vom Universitätsklinikum Essen, die Professorinnen Dr. Müller und Herr Privatdozent Dr. Oh von der Charité und vom Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit kontrollieren, weil wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Die Sitzung wird aufgezeichnet, dann im Stenogramm übersetzt und Gegenstand der zusammenfassenden Dokumentation. Es müssten da sein Herr Dr. Martinka, Frau Dr. Arnold, Frau Dr. Frick und Frau Emmermann von Alexion, Herr Professor Dr. Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Müller von der Charité ist wahrscheinlich nicht dabei – das habe ich gerade als Vermerk gesehen; nein, Herr Müller ist nicht da –, Herr Dr. Oh von Hamburg-Eppendorf; ich höre nur jemanden klicken, da mache ich mal ein Fragezeichen dahinter, Herr Professor Mühlbauer und Herr Professor Rascher von der AkdÄ, Herr Professor Pape von der Uniklinik Essen, Herr Professor Feldkamp von der Uniklinik Schleswig-Holstein, Herr Professor Menne von KRH Klinikum Hannover und Herr Rasch vom vfa. Guten Morgen! – Ist noch jemand dabei, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer zunächst die Möglichkeit geben, auf die aus seiner Sicht wesentlichen Gesichtspunkte der Dossierbewertung des IQWiG einzugehen. Danach steigen wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU? – Bitte schön, Frau Emmermann, dann haben Sie das Wort.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Ich darf uns einmal kurz vorstellen: Mein Name ist Antje Emmermann; ich leite den Bereich Market Access bei Alexion in Deutschland. Mit mir zusammen sind hier zum einen Herr Dr. Peter Martinka, der bei Alexion für den Bereich Nephrologie in der Medizin verantwortlich ist, dann Frau Dr. Jana Arnold, die den Bereich Hämatologie und Nephrologie ebenfalls in der Medizin leitet und schließlich Frau Dr. Lydia Frick von der SKC Beratungsgesellschaft, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Wir freuen uns, heute erneut über den Wirkstoff Ravulizumab zu sprechen, der nun zusätzlich zur Behandlung der paroxysmalen nächtlichen Hämoglobinurie oder PNH auch – und darum wird es heute gehen – in der Behandlung des atypisch Hämolytisch-Urämischen Syndroms oder kurz aHUS eingesetzt werden kann. Zunächst werde ich kurz auf das Krankheitsbild eingehen, bevor ich einige Punkte herausgreife, die für die Bewertung des Zusatznutzens eine Rolle spielen. Das sehr seltene atypisch Hämolytisch-Urämische Syndrom ist eine komplementvermittelte thrombotische Mikroangiopathie oder TMA, der eine chronisch unkontrollierte Aktivierung des Komplementsystems, ein Teil des unspezifischen Immunsystems, zugrunde liegt. aHUS ereignet sich unbehandelt in akuten potenziell lebensbedrohlichen Episoden und präsentiert sich klinisch mit der Trias aus mikroangiopathischer hämolytischer Anämie, Thrombozytopenie und durch Mikrothromben hervorgerufene Schäden in le-

benswichtigen Organen. aHUS manifestiert sich insbesondere in Form einer schweren Nierenschädigung bis hin zum terminalen Nierenversagen, das eine Dialyse oder Transplantation erfordert.

Bis zu 70 Prozent der aHUS-Patienten entwickeln unbehandelt eine Nierenerkrankung im Endstadium oder sterben. Bedingt durch die Einschränkung der Nierenfunktion reichern sich schädliche Harnbestandteile im Blut an. Zusätzliche Anzeichen und Symptome, extrarenale Organbeteiligungen treten ungefähr bei 20 bis 48 Prozent der Patienten auf und umfassen erhöhte Leberenzymwerte, Pankreatitis, Kolitis, Herzerkrankungen, intraalveoläre Blutungen oder neurologische Auffälligkeiten. Ebenso kann es zu einem Herzinfarkt oder Schlaganfall kommen.

aHUS tritt in allen Altersgruppen auf. Das mediane Erkrankungsalter bei Erstmanifestation liegt bei Kindern bei drei bis fünf Jahren und bei Erwachsenen bei 31 bis 49 Jahren. Kinder weisen mit 6,7 Prozent im Vergleich zu erwachsenen Patienten mit 0,8 Prozent eine deutlich höhere Mortalitätsrate im ersten Jahr nach Diagnose auf, wobei Erwachsene jedoch ein deutlich höheres Risiko zeigen, eine terminale Nierenerkrankung zu entwickeln. Aufgrund der genetischen Veranlagung des aHUS stehen Patienten unter einem lebenslangen Risiko für erneute akute, unvorhersehbare und potenziell lebensbedrohliche Episoden. Die Lebensqualität von aHUS-Patienten wurde als deutlich beeinträchtigt eingestuft. Daher ist ohne dauerhafte Behandlung mit einem Komplementinhibitor ein rezidivierender, progressiver Verlauf für aHUS typisch.

Ravulizumab wurde auf Basis des bereits im Anwendungsgebiet aHUS zugelassenen monoklonalen Antikörpers Eculizumab oder Soliris gezielt entwickelt. Eculizumab wurde im Jahr 2011 für die Behandlung des aHUS zugelassen und ermöglicht eine bedeutsame Reduktion der Mortalität und Morbidität. Es ist heute als Therapiestandard weithin anerkannt. Dennoch ergibt sich unter Soliris durch die kurze Halbwertszeit des Wirkstoffes von etwa 12,4 Tagen ein komplexes Schema von häufigen Infusionen, um die wirksame und anhaltende Inhibition des Komplementsystems zu gewährleisten. Ab einem Körpergewicht von 40 Kilo erfolgt die Dosierung von Soliris zudem unabhängig vom Körpergewicht des Patienten.

In den klinischen Phase-III-Studien wurden in einigen Fällen suboptimale Wirkstoffkonzentrationen im Serum ermittelt. Hieraus resultiert für einige aHUS-Patienten ein erhöhtes Risiko für eine TMA trotz einer Behandlung mit Soliris. Zur Verlängerung der Halbwertszeit von Ravulizumab auf ungefähr 51 Tage wurde basierend auf zielgerichtetem Protein Engineering die Bindungseigenschaft von Ravulizumab an C5 so modifiziert, dass der lysosomale Abbau von Ravulizumab minimiert wird. Ravulizumab wird recycelt und gelangt zurück in den Blutkreislauf, wo es erneut freies C5 binden kann. Das Dosierungsintervall konnte dadurch für erwachsene Patienten und Kinder ab 20 Kilogramm Körpergewicht von zwei auf acht Wochen verlängert werden, bei kleineren Kindern von zwei bzw. drei auf vier Wochen. Durch die deutliche Verlängerung der Dosierungsintervalle wird die Belastung des Patienten durch regelmäßige Infusionsgaben reduziert. Patienten müssen weniger häufig ihr Behandlungszentrum aufsuchen, was insbesondere in Covid-19-Zeiten das Infektionsrisiko reduziert. Die Wahrscheinlichkeit von Infusionskomplikationen wird gesenkt, und Patienten müssen sich deutlich seltener von der Arbeit oder Ausbildung freistellen oder beurlauben lassen; zudem wird das Gesundheitssystem insgesamt entlastet.

Ravulizumab wird bei Erwachsenen als individualisierte Therapie körperlagerungsabhängig angewendet, wodurch die vollständige Inhibierung des terminalen Komplements bei geringstmöglicher Wirkstoffexposition ermöglicht wird. Es handelt sich bei aHUS um eine sehr seltene Erkrankung, sodass zum Vergleich von Ravulizumab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie Soliris aufgrund der damit einhergehenden begrenzten Anzahl an Studienteilnehmern keine vergleichende Studie der höchsten Evidenzstufe zur Verfügung stand. Auf der Basis der uns zur Verfügung stehenden vollständigen indi-

viduellen Studiendaten auf Patientenebene haben wir deskriptive Vergleiche angestellt sowie mit Hilfe des Propensity Score Matchings, welches das Verzerrungspotenzial auf Studien- sowie auf Endpunktebene erheblich reduziert, indirekte Vergleiche zwischen Ravulizumab und Soliris durchgeführt. Alle vorliegenden Studien besitzen eine hohe Qualität, eine hohe Vergleichbarkeit des Studiendesigns sowie der in den Studien untersuchten Therapieregime und valide übereinstimmende Endpunkte.

Alexion ist damit seiner Verpflichtung nachgekommen, die best verfügbare Evidenz zur Verfügung zu stellen. Aufgrund der Beobachtungen in den Phase-III-Studien ist das Sicherheits- bzw. Toleranzprofil von Ravulizumab mit dem von Soliris vergleichbar. In Bezug auf die Wirksamkeit konnte für das komplementinhibitorische Potenzial sowie alle patientenrelevanten Endpunkte eine hohe Wirksamkeit von Ravulizumab nachgewiesen werden. Bei Komplementinhibitor-naiven pädiatrischen Patienten erwiesen sich Ravulizumab und Soliris im Vergleich auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten sowie hinsichtlich der Nierenfunktion und Fatigue als hochwirksam. Es zeigte sich unter der Behandlung mit Ravulizumab eine sehr gute Symptomkontrolle. Mit Soliris vorbehandelte pädiatrische Patienten zeigten eine sehr gute Kontrolle der Symptome sowie einen Erhalt der Nierenfunktion. Unter der Behandlung mit Ravulizumab erreichten die Patienten numerisch deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter der Therapie mit Soliris. Beide Wirkstoffe zeigten eine hohe Wirksamkeit im Hinblick auf das vollständige TMA-Ansprechen und dessen Einzelkomponenten, die Nierenfunktion, Fatigue und den Gesundheitszustand.

Auch erwachsene Patienten erreichten unter der Therapie mit Ravulizumab deutlich schneller ein vollständiges TMA-Ansprechen als unter Soliris-Therapie. Unter der Behandlung mit Ravulizumab wurde bei einem numerisch deutlich höheren Anteil an Patienten mit einem schweren akuten Nierenversagen zu Baseline eine normale bzw. nur noch leicht eingeschränkte Nierenfunktion erzielt als bei einer Behandlung mit Soliris. Eine statistisch signifikante Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen am Tag 183 im Vergleich zur Baseline, zeigten Patienten unter beiden Therapien. Dabei zeigte sich im deskriptiven Vergleich eine numerische Überlegenheit von Ravulizumab gegenüber Eculizumab. Bei Sensitivitätsanalysen unter Ausschluss von Patienten aus ostasiatischen Zentren ergaben sich statistisch signifikante Unterschiede zum Vorteil von Ravulizumab. Aus methodischen Gründen dürfen wir keinen Zusatznutzen für Ravulizumab im Vergleich zu Soliris in der Behandlung des aHUS beanspruchen. Deutlich ist jedoch, dass die konsequente Weiterentwicklung des Therapiestandards eine Innovation und eine deutliche Verbesserung für Patienten mit der sehr seltenen Erkrankung aHUS darstellt. Damit freuen wir uns jetzt auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. – Ich würde die erste Frage gern an die Kliniker und an die AkdÄ stellen, bevor wir das Wort und die Fragemöglichkeit an die Bänke und die PatV geben. Von der AkdÄ ist in der schriftlichen Stellungnahme die in der Studie 311 beobachtete Inzidenz von unerwünschten Ereignissen mit Todesfolge betont worden. Uns würde interessieren, wie die Praktiker diesbezüglich das Nebenwirkungsprofil von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab einschätzen; denn hier sehen wir doch relativ deutliche Unterschiede. Wie kann man das erklären? Kann man das erklären? Gibt es irgendwelche Effekte, die besonders berücksichtigt werden müssen? Wer könnte uns dazu irgendetwas sagen? – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Ich denke, es ist wichtig, dass man gleich zu Anfang festhält, dass Eculizumab bei den Patienten eine hervorragende Verträglichkeit hat, also einer der Antikörper ist, die am besten vertragen werden, und dass Ravulizumab sich genauso verhält. Die Todesfälle, die beschrieben worden sind, sind sehr ernstzunehmen. Sie sind auch sehr kritisch aufgearbeitet worden. Das sind alles klinische Verläufe der Patienten, sodass diese Todesfälle alle wirklich nicht mit dem Medi-

kament in Zusammenhang zu bringen sind, sondern mit der schweren Grunderkrankung. Man muss in diesem Zusammenhang daran denken, dass vor der Einführung dieses Antikörpers die Mortalität der Erkrankung sehr hoch lag und auch jetzt mit Komplikationen und der Schwere der Erkrankung so etwas passieren kann. – Aber meine Kollegen haben bestimmt auch sehr klare Vorstellungen dazu.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Darf ich etwas dazu sagen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja. Ich habe Sie schon aufgerufen, ich hatte mich nur noch stumm geschaltet, weil unser Polycom nicht funktioniert. – Herr Menne, Sie haben das Wort, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Es ist so: Es gab in der Studie mit Ravulizumab drei bzw. vier Todesfälle versus keinen Todesfall in den ersten 26 Wochen in der Eculizumab-Studie. Als ich die Daten erstmals gesehen habe, hat mich das auch etwas sorgenvoll gestimmt, weil die Frage ist: Liegt das daran, dass Ravulizumab nicht effektiv genug ist und die deshalb sozusagen im Rahmen ihrer aHUS-Grunderkrankung dann an der aHUS-Erkrankung versterben? Das wäre ein Punkt, den man kritisch beäugen würde, wenn man sieht, dass in den anderen Null ist. Wenn man sich aber die Fälle angeschaut hat – ich hatte sozusagen das Editorial für das Paper geschrieben, das im „Kidney International“ erschienen ist –, sieht man, dass letztendlich diese Patienten wahrscheinlich eher eine Sepsis hatten. Das heißt, die Diagnose aHUS ist eigentlich schon mit einem septischen Geschehen gestellt worden, und sie sind dann in der Sepsis innerhalb weniger Tagen danach verstorben. Sie waren auch alle eigentlich schon intensivpflichtig, teilweise sogar beatmungspflichtig.

Sie hatten wahrscheinlich noch eine andere zugrunde liegende Erkrankung, und die TMA oder das aHUS war ein Teil des ganzen Prozesses, was dort passiert ist und die sind eher an ihrer Sepsis, an ihren Infektionskomplikationen gestorben, sodass ich eher denken würde, wenn man sich die Fälle genau anschaut, dass das nichts mit der Grunderkrankung in dem Sinne zu tun hatte und damit ein Hinweis auf eine mangelnde Therapieeffektivität – – Andererseits glaube ich nicht, zumindest hat man keinen Hinweis aus diesen Fällen gehabt, dass es wirklich eine Komplikation der Therapie mit Ravulizumab war. Es ist schwierig, das in einzelnen Fällen an den vier Fällen auszumachen. Ein wenig auffällig war, dass viele dieser Patienten aus Asien stammen. In Asien gibt es ein Problem. Dort ist die Diagnose aHUS nicht so geläufig wie in Europa oder in den USA, wo sich viele Arbeitsgruppen länger mit diesem Thema beschäftigt haben. Wenn ich mit Kollegen aus Asien gesprochen habe – – Die haben nicht so viel Erfahrung mit dieser Erkrankung und relativ spät erst begonnen – aber das ist noch ein anderes Thema –, sodass ich eher denken würde, dass diese Mortalitätsdaten wahrscheinlich nichts mit der Therapie zu tun haben, sondern eher etwas mit den anderen zugrunde liegenden Erkrankungen zu tun hatten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Menne. – Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Man hätte sich eigentlich gewünscht, dass diese Daten einmal von einem unabhängigen Komitee bewertet und gesichtet werden. Es sind infektiöse Komplikationen gewesen, aber zu sagen, dass das gar nichts mit dem Antikörper zu tun hat, ist auch nicht hundertprozentig bewiesen. Ich glaube, man hätte sich – um das noch einmal zu sagen – wirklich gewünscht, dass diese Daten unabhängig bewertet werden, ebenso dass man die Todesursachen bewertet hätte, ob das wirklich absolut nichts damit zu tun hat. Man hat einen Antikörper, der sehr lange wirkt, der sozusagen immer wieder wirkt. Das ist bei sehr lang wirksamen Medikamenten ein möglicher Nach-

teil – wenn die Wirkung einsetzt und es eine unerwünschte Wirkung gibt, setzt man den Antikörper ab –, dass dann die Wirkung noch sehr lange erhalten bleibt – verglichen mit dem hervorragenden Antikörper Eculizumab.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Profess Rascher. – Jetzt habe ich Herrn Dr. Martinka von Alexion. Nur ein kleiner Hinweis: Wenn Sie sich zu Wort melden, können Sie winken, aber Sie können auch im Chat ein W oder ein X schicken; dann können wir das hier chronologisch aufarbeiten. – Bitte schön, Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank. – Vielleicht ist es wichtig, zu erwähnen, dass zwei dieser vier Fälle Fehleinschlüsse in die Studie waren. Einmal war das ein Patient oder eine Patientin mit STEC-HUS – das ist ein Ausschlusskriterium gewesen –, und einmal war das eine Myelofibrose. Das war eine maligne Erkrankung, das war auch ein Fehleinschluss. Also, zwei dieser Patienten waren in diese Studie eindeutig fehl eingeschlossen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Martinka. – Jetzt hat sich Herr Professor Mühlbauer gemeldet; sogar mit X und W, also eine ganz dringende Wortmeldung. – Herr Mühlbauer, bitte.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Guten Morgen an alle. – Ich denke, wir brauchen diese Mortalitätsgeschichte nicht allzu sehr zu vertiefen, weil sie auch aus Sicht der AkdÄ nicht adäquat aufgearbeitet ist; aber das wird vielleicht noch passieren. Aber wir haben schon Signale für einen etwas schlechteren Verlauf unter Ravulizumab. Wir haben zum Beispiel bei den Erwachsenen 5,2 Prozent Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Nebenwirkungen, und bei Eculizumab ist es weniger als die Hälfte. Ich denke, das Ganze führt auf eine zentrale Frage hin: Warum ist hier keine direkt vergleichende Studie gemacht worden? Das wäre in diesem Fall tatsächlich möglich gewesen. Klar ist, dass es schwierig ist, vergleichende Studien bei insgesamt geringen Patientenkollektiven zu machen. Aber man hätte zum Beispiel mit einem Cross-over-Design so etwas erledigen können.

Ich erinnere noch einmal daran: Wir haben über den zusätzlichen Nutzen zu entscheiden. Wir diskutieren nicht grundsätzlich, ob die Substanz für diese Indikation hätte zugelassen werden dürfen, oder ob sie grundsätzlich gut oder schlecht ist, sondern ob sie tatsächlich irgendetwas Besseres bringt. Da haben wir aufgrund der bisherigen Datenlage zu wenige Informationen. Wir haben nur indirekte Vergleiche, und da kann man sich noch streiten, ob Propensity Score bei kleinen Stichproben überhaupt geeignet ist. Ich bin kein Statistiker, aber ich habe mich bei Statistikern umgehört, die haben gesagt: Das ist eigentlich nur für größere Stichproben geeignet.

Wir haben, wie gesagt, ohne jeden Zweifel Mortalitätssignale, auch wenn die zu diskutieren sind. Wir haben das Verträglichkeitsproblem. Herr Professor Rascher hat eben darauf hingewiesen, dass in der Pharmakologie eine lange Halbwertszeit oder eine lange Wirkdauer nicht automatisch ein Vorteil ist. Das heißt, wenn tatsächlich ungünstige Effekte bestehen, ist man auch als Pharmakologe froh, wenn das Xenobiotikum, also die Fremdschubstanz, wieder aus dem Körper herausgeht. Das heißt, wenn wir absolut sicher wären, dass das einen Vorteil gegenüber dem Eculizumab darstellt, würde ich sagen: Ja, wir können uns freuen, dass es eine lange Halbwertszeit gibt und die Patienten weniger häufig behandelt werden müssen. Aber das dürften wir erst dann machen, wenn wir mindestens von der Gleichwertigkeit oder sogar von der Überlegenheit, sprich: im Sinne eines Zusatznutzens ausgehen könnten. Das lässt – das muss man ganz klar konstatieren – die bisherige Datenlage nicht zu. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Mühlbauer. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Frau Emmermann vom pharmazeutischen Unternehmer. – Bitte schön, Frau Emmermann. – Frau Emmermann, Sie müssen sich entmuten.

Frau Emmermann (Alexion): Ich hoffe, man hört mich jetzt. – Das Studiendesign wurde mit den entsprechenden Zulassungsbehörden abgestimmt und als adäquat akzeptiert. Wir haben jetzt die best verfügbare Evidenz vorgelegt und mit dem indirekten Vergleich und über das Propensity Score Matching versucht, so gut wie möglich einen indirekten Vergleich vorzulegen. Wir haben auch sehr genau beschrieben, welche Ergebnisse wir gesehen haben und welche leichten numerischen Vorteile es für Ravulizumab in diesem indirekten Vergleich gab. Nichtsdestotrotz haben wir jetzt nicht einen Zusatznutzen geclaimt, auch aus formalen Gründen, weil wir genau diese direkt vergleichenden Daten nicht vorgelegt haben. Allerdings sind die Daten von insgesamt 89 Patienten in diese Auswertung eingeflossen und damit sogar mehr als damals bei Soliris oder Eculizumab. Dementsprechend, denke ich, haben wir eine solide Basis, zumindest zu beurteilen, dass es sich bei der Wirksamkeit und Verträglichkeit um ein Profil handelt, das sehr vergleichbar ist.

Zum anderen möchte ich darauf hinweisen, dass wir im Bereich der PNH mit Ravulizumab schon sehr umfangreiche Erfahrungen gesammelt haben, auch in Bezug auf die Wirksamkeit und Sicherheit und auch dort keine Signale haben, dass es sich irgendwie um ein schlechteres Profil handelt; ganz im Gegenteil: Die Symptomkontrolle ist bei dieser längeren Halbwertszeit für die Patienten besser. Die Patienten selbst haben in Abstimmung mit ihren Ärzten aufgezeigt, dass es eine deutliche Präferenz für Ravulizumab, für das achtwöchige Therapieintervall gibt. In der PNH ist Ravulizumab schon der etablierte Therapiestandard und hat Soliris in dieser Hinsicht abgelöst. Auch im Bereich des aHUS sehen wir schon jetzt, dass sich über 30 Prozent der Ärzte und Patienten für die neue Therapieoption entschieden haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Wortmeldungen? Fragen? – Ich sehe keine. Okay. – Dann gibt es keine weiteren Fragen, keine weiteren Ergänzungen. Dann würde ich Ihnen sofort – – Frau Arnold, bitte.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Vielen Dank. – Ich hatte nur virtuell die Hand gehoben. – Ich wollte noch kurz zu den Abbrüchen Stellung nehmen. Wir haben in den Ravulizumab-Studien die Abbrüche dokumentiert und sehen hier unterschiedliche Gründe. Es sind nicht nur die unerwünschten Ereignisse, die zum Abbruch geführt haben; und davon sind es sehr wenige – es waren vier, die in den Studien aufgetreten sind –, sondern wir sehen auch Fehldiagnosen und andere Entscheidungen, die unabhängig von dem Sicherheitsaspekt waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Arnold, für diese Ergänzung. – Ich schaue noch einmal auf den Bildschirm. – Frau Paulsen, bitte.

Frau Paulsen: Ich habe eine Frage an Herrn Professor Rascher. Sie haben von Nebenwirkungen gesprochen. Ist damit auch die Gefahr der Meningitis gemeint, ob die Halbwertszeit auch einen Einfluss auf den Verlauf von Meningitis hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Paulsen. – Herr Rascher, die Frage ging an Sie.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Im Prinzip ja, aber das kann man nicht genau sagen. Mit der Substanz oder mit beiden Substanzen erhöht man das Risiko für Infektionen mit Meningitis oder mit Me-

ningokokken. Das Problem ist immer ein theoretisches. Wenn ich ein Medikament habe, das sehr lange wirksam ist, und es tritt eine unerwünschte Wirkung auf und ich setze das ab, dann ist die Wirkung viel länger, als wenn ich ein eher kurz wirksames Medikament habe. Man kann aus den Daten, die wir haben, nicht sagen, dass unter Ravulizumab das Meningitis-Risiko höher ist. Das kann ich jedenfalls aus den Daten nicht ableiten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Rascher. – Ergänzung, Herr Rascher, noch mal.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe eine andere Frage, und zwar betrifft das den Ausschluss der ostasiatischen Patienten. Habe ich das richtig verstanden, dass der Vorteil von Ravulizumab schneller und intensiver das primäre Ziel, die TMA zu unterdrücken, statistisch nicht signifikant ist, wenn man die ostasiatischen Patienten einfügt bzw. mit auswertet? Es wird erst statistisch signifikant, wenn man sie ausschließt. Habe ich das so richtig verstanden?

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

Frau Dr. Arnold (Alexion): Vielen Dank. – Wir sehen in unseren Studiendaten, dass Ravulizumab beim primären Ansprechen, also beim vollständigen TMA-Ansprechen, einen numerischen Vorteil bringt, und in der Sensitivitätsanalyse, die für den deutschen Versorgungskontext relevant ist, spricht: die Analyse, die die ostasiatischen Zentren ausschließt, sehen wir eine statistische Signifikanz, genauso bei der Verbesserung der Nierenfunktion, auch in der Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz und zusätzlich in der Verbesserung des Gesundheitszustandes, gemessen mit dem EQ-5D VAS-Wert. Auch hier sehen wir für Ravulizumab Vorteile und in der Sensitivitätsanalyse eine statistische Signifikanz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Arnold. – Ist das ausreichend, Herr Rascher?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Na ja, was man dazu sagen muss: Warum darf man die ausschließen? Warum haben Sie sie überhaupt eingeschlossen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Arnold, äußern Sie sich dazu, oder lassen Sie das stehen? – Frau Nink.

Frau Nink: Meine Nachfrage hätte sich auch auf die ostasiatischen Patienten bezogen, nämlich die Frage war, ob es vorab geplant war, diese Patientinnen und Patienten auszuschließen. Wie ich das verstanden habe, war das eine Post-hoc-Analyse. Es ist jetzt etwas problematisch, zu sagen: In Asien ist es nicht so gut gelaufen; dort sind die falschen Patientinnen und Patienten eingeschlossen worden. Das würde für mich insgesamt die Qualität der Studie etwas infrage stellen. – Das ist die Frage an den pU.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann, dann Herr Professor Menne. – Frau Emmermann.

Frau Emmermann (Alexion): Danke schön. – Die Durchführung der Studie in internationalen Zentren war so geplant. Zu den Aspekten, die vorhin von den Experten genannt wurden, dass das Management der Erkrankung und die Erfahrungen im Umgang mit aHUS möglicherweise anders sind, können die Experten vielleicht gleich noch Stellung nehmen. Das ist eben erwähnt worden. Natürlich war es so geplant, und man kann jetzt auch nicht sagen, dass es schlecht gelaufen ist, aber man

sieht deutliche Unterschiede. Die Tatsache, dass wir eine Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser ostasiatischen Zentren durchgeführt haben, entspricht der gängigen Praxis, dass man schaut, wie die Situation aussieht, wenn man nur die relevanten Patienten einschließt, die dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Insofern ist es absolut gängige Praxis und unproblematisch. Es geht darum, sich die Daten unter verschiedenen Aspekten anzuschauen. Man sieht hier, dass es offensichtlich Unterschiede zwischen den ostasiatischen Zentren und Zentren gibt, die eher dem deutschen Versorgungskontext entsprechen. Das ist aber nicht so gemeint, dass wir sagen, man hätte das gar nicht so machen dürfen oder stellt die Studie an sich infrage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Jetzt habe ich Herrn Menne und Herrn Martinka. – Zuerst Herr Professor Menne, dann Herr Martinka für den pU.

Herr Prof. Dr. Menne (KRH Klinikum Hannover): Vielen Dank. – In Asien sind 13 Patienten in diese Studie eingeschlossen worden. Aufgefallen ist, dass von diesen Patienten ein Großteil eine Therapie erst 28 Tage nach Beginn der Symptomatik begonnen hat. Das ist ganz anders als in allen anderen Zentren. In allen anderen Zentren ist die Therapie bei mehr oder weniger allen Patienten, also 100 Prozent der Patienten, innerhalb von 28 Tagen gestartet worden und bei den meisten sogar innerhalb von sieben bis 14 Tagen nach Beginn der Erkrankung. Wir wissen, dass – da gibt es zig verschiedene Daten, retrospektive Analysen aus Registerstudien, aber auch aus den Eculizumab-Zulassungsstudien – je früher man mit der Therapie beginnt, umso bessere Erfolge hat man und auch eine umso bessere Erholung der Nierenfunktion. Deshalb muss man diese asiatischen Populationen berücksichtigen. Das hat nichts mit der Qualität der Ärzte zu tun, die haben einfach nicht so viel Erfahrung. Ich habe vor zwei Jahren vor Koreanern einen Vortrag gehalten. Die hatten in ganz Korea nur 60 bis 80 Patienten mit Eculizumab behandelt, da haben wir in Deutschland viel mehr. Der Erfahrungshorizont ist ein anderer. Deshalb ist auch schneller die Entscheidung zu sagen, man beginnt jetzt mit einer Therapie. Das sind Dinge, die in den Ländern anders praktiziert werden, die sicherlich einen Einfluss haben und die wichtig sind bei der Bewertung dieser Daten.

Interessant ist, dass Asiaten, wenn sie in Europa behandelt wurden, ein genauso schnelles Ansprechen haben. Das heißt, die Patienten mit asiatischem Hintergrund, die in Europa zeitnah behandelt wurden, haben ein sehr gutes Ansprechen. Aber die Asiaten, die in asiatischen Zentren behandelt wurden, haben ein relativ schlechtes Outcome. Da hat man bei diesen Therapien nur eine Erfolgsrate von 10 Prozent, wenn man sich den Endpunkt angeschaut hat, wohingegen der Endpunkt in den anderen Zentren deutlich über 60 Prozent liegt. Das hat sicherlich einen Einfluss gehabt, und ich glaube, daher kommt auch diese Überlegung, dass man gesagt hat, man führt diese Analysen ohne die asiatischen Populationen durch, weil das eigentlich nicht mehr so ist, wie wir das heutzutage empfehlen würden und wie es nicht in den KDIGO-Leitlinien empfohlen wird. Da wird ein zeitnaher Therapiestart empfohlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Menne. – Jetzt Herr Dr. Martinka und Frau Arnold. – Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank. – Vielen Dank, Herr Professor Menne. Das ist das, was ich eigentlich sagen wollte. Ich wollte noch ergänzen, dass die ostasiatischen Zentren nicht in den Eculizumab-Studien waren. Deshalb ist die Vergleichbarkeit der Studie auch ohne diese ostasiatischen Zentren deutlich besser. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Martinka. – Jetzt Frau Arnold, dann Herr Professor Mühlbauer.

Frau Dr. Arnold (Alexion): Es hat sich erledigt, danke schön.

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Vielen Dank. – Wir reden die ganze Zeit über die Qualität der Daten, die da erhoben wurden. Ich darf noch einmal daran erinnern, dass wir viel bessere Möglichkeiten hätten, die beiden Substanzen miteinander zu vergleichen – und darum geht es hier letztendlich –, wenn man einen direkten Vergleich in einer direkten Studie gemacht hätte. Wie gesagt, ich wiederhole, was ich vorhin gesagt habe und stelle eigentlich noch mal die Frage. Frau Emmermann hat vorhin gesagt, das war mit den Behörden abgesprochen. Ja, das ist schön, aber die Behörden haben nicht zusätzliche Nutzen, sondern die Zulassung grundsätzlich zu bewerten, und die sind mit ganz anderen Daten zufrieden als mit Datenvergleichen, wenn man vergleichende Produktdarstellungen machen möchte. Warum hat die Firma nicht einfach den viel einfacheren und logischeren und aus wissenschaftlicher Sicht naheliegendsten Weg gewählt, zum Beispiel mit einem Cross-over-Design einen direkten Vergleich mit einer direkt vergleichenden Studie anzustellen, insbesondere wenn man weiß, dass man ein Produkt hat und ein Nachfolgeprodukt entwickelt? Man hat das alles in der Hand und kann es ganz leicht machen, wie auch in anderen Indikationen gezeigt wurde. Ich verstehe das einfach nicht und deshalb meine Frage: Warum? – Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Mühlbauer. – Wer möchte dazu? Frau Emmermann noch mal?

Frau Emmermann (Alexion): Ja, ich glaube, ich habe es eingangs schon erwähnt: Wir haben hier die beste verfügbare Evidenz vorgelegt. Es ist sicherlich wünschenswert, direkt vergleichende Studiendaten zu haben. Das ist in diesem Fall nicht so, und dementsprechend haben wir indirekte Vergleiche durchgeführt. Man muss sagen, dass wir eine besondere Situation haben. Im Vergleich zu normalen historischen Vergleichen besteht hier eine andere Situation, weil wir direkten Zugriff auf alle Studiendaten, auch auf Patientenebene, haben. Wir haben eine hohe Vergleichbarkeit der Studiendesigns, der Ein- und Ausschlusskriterien und auch der erhobenen Endpunkte in allen Studien. Wir haben auch ein minimiertes Verzerrungspotenzial. Das haben wir gestützt, indem wir das Propensity Score Matching zusätzlich zu dem deskriptiven Vergleich durchgeführt haben. Das kann man weiterhin kritisieren; das ist richtig. Aber in Bezug auf die Verfügbarkeit der Daten ist es hier ein Sonderfall, weil wir den kompletten Zugriff auf alle Daten, auch für Eculizumab, haben, und durch diesen Vergleich mit den Einschränkungen, die durch den zeitlichen Abstand entstehen, haben wir dennoch eine gute Vergleichsmöglichkeit, die wir mit allen Details vorgelegt haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Emmermann. – Jetzt habe ich Herrn Professor Feldkamp, bitte schön. – Herr Feldkamp, sind Sie entstimmt? – Verstehen mich die anderen noch? – Herr Feldkamp, es ist doch gar nicht so weit bis nach Schleswig-Holstein.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Können Sie mich verstehen?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Jetzt geht es, Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Super! Ich bin übers Telefon drin, deshalb ist es ein wenig schwieriger für mich. – Ich wollte noch etwas direkt zu Herrn Mühlbauer zu dem Cross-over-Design sagen. Ich glaube, das wäre von vielen angegriffen worden. Das aHUS ist eine getriggerte Erkrankung. Das heißt, wenn wir in der Phase einen Cross over gemacht hätten, wo eigentlich das aHUS still ist, dann hätten wir auch gefordert, dass da irgendwie ein Trigger wiederkommt, um zu sehen, ob wir das a-

HUS damit überhaupt in den Griff bekommen haben oder im Griff halten. Das heißt also, ein Cross over wäre nicht ganz so einfach gewesen, wie man sich das vorstellt, weil es eben so eine anfallsartig getriggerte Erkrankung ist. Deshalb verstehe ich, dass man das nicht so einfach implementiert und das auch nicht gewählt hat, sondern man wollte wirklich wissen, ob Ravulizumab in der Akutphase genauso aktiv ist wie das Eculizumab. Deshalb, denke ich, wäre ein Cross-over-Design leider hier nicht möglich gewesen. Dann hätte man warten müssen, dass alle im Cross over einen Trigger bekommen, genau wie die andere Gruppe, und das ist bei so kleinen Fallzahlen aus meiner Sicht nicht möglich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Feldkamp. – Jetzt habe ich Frau Teupen, Patientenvertretung.

Frau Teupen: Ich wollte nur sagen, dass ich Sie gut verstehen kann; das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wunderbar, alles klar. – Weitere Wortmeldungen? – Keine. – Frau Ten Thoren.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe eine Frage zu den Patientenzahlen, könnte das aber zurückstellen, falls das andere Thema noch nicht abschließend besprochen worden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe noch eine Wortmeldung von Herrn Feldkamp; dann machen wir den zuerst, danach kommt Herr Mühlbauer noch einmal, und dann machen wir die Patientenzahlen. – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Ich hätte in der Tat noch ein neues Thema; vielleicht hören wir erst Herrn Mühlbauer.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Der muss sich doch noch zu dem äußern, was Sie eben gesagt haben. – Bitte schön, Herr Mühlbauer.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Das war sozusagen nur ein Vorschlag. Ich akzeptiere gerne, dass das vielleicht mit einem Cross over etwas schwieriger ist, insbesondere, weil man es nicht als kontinuierliche Erkrankung sehen kann. Nichtsdestotrotz ist für mich die Frage nicht beantwortet, warum nicht eine direkt vergleichende Entwicklungsstrategie oder Studie gewählt wurde. Frau Emmermann hat zwar schön beschrieben, wie die Daten zustande gekommen sind. Aber was war der aktive Beschluss, keine vergleichende Studie zu machen? Das ist sehr wohl möglich, auch bei kleinen – wir haben sowieso kleine Patientenzahlen –; dementsprechend dann gleich in einer wirklich homogenen Patientengruppe. Wenn Sie sagen, in Asien werden die völlig anders behandelt, kann ich alles akzeptieren, aber umso dringender ist dann eigentlich die Frage nach einer direkt vergleichenden Studie. Für mich ist nicht beantwortet, warum dieser Weg nicht gewählt wurde, insbesondere wenn man weiß, man entwickelt das eine Präparat als Nachfolgepräparat des anderen und hat sie sozusagen beide in den Händen. Das ist für mich nicht nachvollziehbar.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Ich bin mir relativ sicher, dass Frau Emmermann in ihrem Schlusswort noch einmal darauf eingehen wird. Sie kann jetzt noch einmal sagen, dass das mit den Regulatoren abgestimmt war und dass sie aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers die best verfügbare Evidenz vorgelegt haben. Wir sprechen dann über vergossene Milch; denn im Moment können wir es nicht machen. Ich persönlich meine auch, man hätte es tun können, sollen, müssen, weil die HTA-Bewertung eine andere Zielrichtung als die Zulassung hat, aber

es ist nicht geschehen. Ich will das damit nicht abwürgen. Aber es ist schon dreimal hin und hergegangen. – Ich gebe jetzt das Wort Herrn Feldkamp. Dann haben wir noch mal die Möglichkeit für Herrn Mühlbauer, dann Herr Professor Haller und dann Frau Ten Thoren zu den Patientenzahlen. Jetzt bin ich mal autoritär. – Herr Feldkamp.

Herr Prof. Dr. Feldkamp (UKSH): Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich wollte noch einen anderen Aspekt einbringen, und zwar das mit den acht Wochen, die Verlängerung des Dosierungsintervalls. Ich lege da vor allen Dingen nicht den Fokus auf die akuten Fälle, sondern auf die Patienten, die schon länger unter einer Komplementinhibition stehen. Das hatte ich auch in meiner Stellungnahme gemeinsam mit Herrn Heyne eingebracht. Ich glaube, das ist ein extrem wichtiger Punkt. Wir haben diese Patienten unter der Komplementinhibition so gut eingestellt, dass sie – – Das ist für diese Patienten wirklich ein Riesenproblem. Wir haben Patienten, die wieder so im Leben drin sind, wie Sie das als Mediziner nach einer so schweren Erkrankung möchten, und dann müssen die alle zwei Wochen kommen, haben immer das mit den Gefäßen, die unter diesen Gaben schlechter werden. Das ist für die richtig belästigend. Diese 8-Wochen-Gabe ist ein absoluter Durchbruch, muss ich sagen. Also, alle Patienten, die wir umgestellt haben, sind total dankbar. Ich glaube, das ist ein ganz wichtiger Punkt. Das ist eine ganz logische Weiterentwicklung dieser Komplementinhibition.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Feldkamp. – Jetzt noch mal Herr Mühlbauer, Herr Haller und dann Frau Ten Thoren.

Herr Prof. Dr. Mühlbauer (AkdÄ): Bei mir geht es ganz kurz. Noch mal die Erwiderung – Herr Hecken, Sie haben das schon wunderschön zusammengefasst –: Wir haben hier tatsächlich eine Produktnachfolge eines, sagen wir, schon in der Klinik bewährten Produktes. Umso dringender wäre ein direkter Vergleich gewesen, egal, wie man den methodisch anlegt. Wir haben alle Argumente schon gehört. Eine lange Halbwertszeit kann auch einen Nachteil bedeuten, wenn Nebenwirkungen auftreten. Wir haben Nebenwirkungssignale; ja, die sind irgendwie alle zu diskutieren, weil unterschiedlichen Studien, umso dringender und umso weniger können wir dieses Produkt zum derzeitigen Zeitpunkt wirklich einordnen, weil wir keinen echten direkten Vergleich haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Mühlbauer. – Herr Professor Haller und dann Frau Ten Thoren vom IQWiG wegen der Patientenzahlen.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Wir sind alle der Meinung, dass wir ein neues Arzneimittel vergleichen wollen, wenn möglich gerechter vergleichen wollen. Nun wurden schon viele Argumente dargestellt, aber ich glaube, man muss wirklich klarmachen, dass ein direkter Vergleich bei der Komplexität und der akuten – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich verstehe sie nicht mehr. – Jetzt geht's wieder, jetzt verstehe ich Sie wieder. Können Sie vielleicht noch mal?

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Das heißt also, diese komplexe Situation – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Haller? Herr Haller? – Ab komplexer Situation, der direkte Vergleich muss diese komplexe Situation – – Das war das Letzte. – Herr Haller? Der ist jetzt aus der Studie ausgeschlossen worden.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Direkt mit zwei Medikamenten zu vergleichen. Da gab es sehr viele Diskussionen. So wünschenswert das ist, hätte man bei der zur Verfügung ... (akustisch unverständlich)

lich) keine guten Vergleiche ... (akustisch unverständlich) hinbekommen. Das wäre in der Interpretation schwieriger gewesen als das, was wir jetzt haben, sehr viel schwieriger.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Jetzt muss ich Sie darum bitten, das, was Sie gerade gesagt haben, noch einmal zu sagen, weil es nicht nur mir so geht, sondern allen. Wir haben Sie abgehakt, fragmentarisch satzweise gehört. Sie haben also über die Komplexität eines direkt vergleichenden Studiendesigns referiert, aber vielleicht probieren wir es noch mal, damit wir es protokollieren können; denn sonst würden nur Punkte im Protokoll stehen; das wäre zu schade. Vielleicht können alle ihr Bild, ihr Video ausmachen, dann bekommen wir Herrn Haller vielleicht vom Ton her besser. – So, Herr Haller, dann probieren wir es noch mal. – Er ist weg. Herr Haller ist weg, dann ziehen wir Frau Ten Thoren vom IQWiG vor. Vielleicht kommt Herr Haller dann wieder, wenn er sich neu eingewählt hat. – Frau Ten Thoren vom IQWiG, bitte.

Frau Dr. Ten Thoren: Ich habe, wie gesagt, eine Frage zu den Patientenzahlen, und zwar ist Ravulizumab laut Anwendungsgebiet für Patientinnen und Patienten zugelassen, die zuvor nicht mit Komplementinhibitoren behandelt worden waren oder die Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten und nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben. Das heißt, grundsätzlich sind dann alle Patientinnen und Patienten umfasst, die entweder nicht mit Komplementinhibitoren behandelt wurden oder die mit Komplementinhibitoren behandelt wurden, unter der Annahme, dass Eculizumab die Firstline-Therapie darstellt, und somit kommen dann grundsätzlich alle Patientinnen und Patienten mit aHUS infrage. Allerdings gibt es diese Spezifikation im Anwendungsgebiet. Das heißt, die Patientinnen und Patienten, die Eculizumab mindestens drei Monate lang erhalten haben, sollen nachweislich auf Eculizumab angesprochen haben.

In Modul 3 des Dossiers findet sich keine Differenzierung nach der Therapie bzw. nach dem Ansprechen auf Eculizumab. Wir haben uns deshalb die Frage gestellt, wie groß wohl diese Patientengruppe ist. Wie groß ist die Gruppe der Patienten, die Eculizumab drei Monate lang erhalten und nicht auf eine Therapie mit Eculizumab angesprochen hat, weil diese streng genommen nicht zum Anwendungsgebiet gehört und eigentlich herausgerechnet werden müsste? Diese Frage würde ich gern den klinischen Sachverständigen und dem pU stellen, weil dieser unseres Wissens ein aHUS-Register unterhält, in dem auch Daten zur Wirksamkeit von Eculizumab erhoben worden sind. Unserer Ansicht nach könnten dazu Informationen vorliegen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Emmermann und Herr Martinka haben sich gemeldet. – Frau Emmermann, bitte.

Frau Emmermann (Alexion): Ich würde das Wort gern zuerst an Herrn Martinka übergeben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, Herr Martinka.

Herr Dr. Martinka (Alexion): Vielen Dank – Das ist richtig. Wir haben die Daten aus dem Register. Wenn man sich die Patientenzahlen von Patienten anschaut, die innerhalb der ersten drei Monate mit der Behandlung mit Eculizumab aufgrund von Nichtansprechen abgesetzt werden, dann sind das lediglich 2,5 Prozent der Kohorte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Ten Thoren, beantwortet das Ihre Frage?

Frau Dr. Ten Thoren: Ja, danke schön. Das ist eine sehr hilfreiche Antwort, ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Dann frage ich mal: Ist Herr Haller wieder im Orbit?

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Ja, das bin ich. Es tut mir leid. Da hat sich der Computer – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das macht nichts, das kann passieren. – Wir haben nur am Anfang gehört, dass es aufgrund der Therapiesituation komplex wäre. Sie müssten noch einmal kurz vortragen, was Sie eben vorgetragen haben.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Es tut mir sehr leid, gerade bei – –

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht nichts! Es ist Montagmorgen; da kann so etwas passieren. Machen wir's, Herr Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (MHH): Also, noch einmal wegen des direkten Vergleiches: Wie gesagt, wir brauchen das. Das wäre wirklich sehr sinnvoll. Es hat auch nichts mit der kleinen Patientenzahl zu tun. Das ist natürlich schwer, aber das müsste man trotzdem in Angriff nehmen. Was wirklich methodisch schwierig ist – und das ist uns allen bekannt –: Wenn man die Diagnose aHUS stellt, hat man in dieser akuten schwierigen Situation eine große Bandbreite. Wir haben auf der einen Seite Patienten, die ein betroffenes Organ haben, häufig die Niere, das hat sich langsam entwickelt, da kommt Bluthochdruck dazu. Da dauert die Diagnosestellung, die immer kompliziert ist, ein paar Tage. Dann haben wir andere Patienten, die kommen und Lungenbluten haben, akutes Nierenversagen, dramatische Zustände, wo wir akut behandeln; und alles dazwischen. Das bedeutet: Der direkte Vergleich der beiden würde sehr angreifbar sein, weil es sehr schwierig ist, diese komplizierten Patienten so auseinanderzuidividieren, dass man tatsächlich in beiden Gruppen vergleichbar untersuchen könnte. Das wurde, wie gesagt, schon häufig thematisiert. Das wird auch die Schwierigkeit bei neuen Therapieansätzen sein. Das ist immer so, wenn wir seltene Erkrankungen mit diesem breiten Spektrum und lebensbedrohlichen Situationen haben. Deshalb ist der jetzt gewählte Studienansatz, um das neue Medikament zu beschreiben und zu erfassen, meiner Meinung nach der einzige, der greift.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. Jetzt haben wir es im Zusammenhang. Herzlichen Dank. – Weitere Wortmeldungen sehe ich nicht. Dann würde ich Frau Emmermann die Möglichkeit geben, aus ihrer Sicht die wesentlichen Punkte zusammenzufassen. Ich nehme an, Sie machen das, Frau Emmermann. Ich will sie jetzt nicht überfallen. Okay. – Sie haben das Wort, bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion): Vielen Dank, Herr Professor Hecken. – Ich bedanke mich bei allen Anwesenden für den guten Austausch und möchte zusammenfassend feststellen, dass Ravulizumab eine hochwirksame Therapie darstellt, die auf dem bewährten Prinzip und Mechanismus von Eculizumab aufbaut. Ravulizumab stellt eine Verbesserung des existierenden Therapiestandards zur Behandlung des atypischen Hämolytisch-Urämischen Syndroms dar. Die vorgelegte Evidenz zeigt, dass die Symptomkontrolle dieser potenziell lebensbedrohlichen, sehr seltenen Erkrankung bei einem ausgewogenen Sicherheitsprofil gelingt. Patienten profitieren deutlich davon, dass auf ein Behandlungsjahr betrachtet die Häufigkeit der Infusionen im Vergleich zu Soliris um 50 bzw. 75 Prozent reduziert wird. Außerdem wird das Gesundheitssystem dadurch entlastet.

Ich hoffe, wir konnten Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten und bedanke mich sehr herzlich für den Austausch.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wir bedanken uns auch dafür, dass Sie uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden selbstverständlich in unsere Beschlussfassung einbeziehen, was hier diskutiert worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet.

Schluss: 11:01 Uhr