

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Ravulizumab (D-720)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses
am 7. Februar 2022
von 10:00 Uhr bis 10:23 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Arnold

Frau Dr. Lewke

Frau Dr. Kleinesudeik

Frau Emmermann

Angemeldete Teilnehmende der **Uniklinik RWTH Aachen – Klinik für Hämatologie, Onkologie, Hämostaseologie und Stammzelltransplantation (Medizinische Klinik IV):**

Herr PD Dr. Panse

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

Herr Prof. Dr. Mühlbauer

Herr Prof. Dr. Rascher

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH:**

Frau Dr. Hüging

Frau Dr. Nickel

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

Herr Bussiliat

Beginn der Anhörung: 10:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben wieder Montag, Anhörungstag. Wir beginnen mit einem neuen Anwendungsgebiet von Ravulizumab, hier PNH bei pädiatrischen Patienten. Stellungnahmen haben abgegeben zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Alexion Pharma Germany GmbH als Hersteller, dann als weitere pharmazeutische Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum GmbH, dann als Fachgesellschaft die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und Herr Privatdozent Dr. Panse und als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Basis der Anhörung und auch Bezugspunkt der Stellungnahmen war die Dossierbewertung des IQWiG vom 21. Dezember des vergangenen Jahres.

Da wir ein Wortprotokoll führen, muss ich zunächst wieder die Anwesenheit feststellen. Wir haben für den pharmazeutischen Unternehmer, für Alexion, Frau Dr. Arnold, Frau Dr. Lewke, Frau Dr. Kleinesudeik und Frau Emmermann, Herr Privatdozent Dr. Panse, dann Herr Professor Dr. Mühlbauer von der AkdÄ – fehlt noch – und Herr Professor Dr. Rascher für die AkdÄ, Frau Dr. Hüging und Frau Dr. Nickel für Swedish Orphan sowie Herr Bussiliat für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Dann würde ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, aus seiner Sicht die wesentlichen Punkte der Dossierbewertung und des Dossiers zu adressieren, und dann würden wir in die übliche Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): 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 hier sind heute Morgen zum einen Frau Dr. Janna Arnold, die bei Alexion die Abteilung Medical Affairs leitet sowie Frau Dr. Nicole Lewke, die ebenfalls aus der Medizin ist, und Frau Dr. Lara Kleinesudeik, die uns bei der Erstellung des Dossiers unterstützt hat.

Wir sprechen heute über eine Indikationserweiterung für den Wirkstoff Ravulizumab in der seltenen Erkrankung der Paroxysmalen Nächtlichen Hämoglobinurie, kurz PNH, der nun auch für pädiatrische Patienten unter 18 Jahren zugelassen ist. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Ravulizumab in der Behandlung von erwachsenen Patienten mit PNH haben wir in zwei großen randomisierten aktiv kontrollierten Studien der Phase III mit insgesamt 441 Patienten deutlich belegen können. Ravulizumab ist mittlerweile der etablierte Therapiestandard und hat somit Eculizumab weitgehend abgelöst. Die Vorteile der Therapie mit Ravulizumab werden somit auch im deutschen Versorgungsalltag von Patienten und Ärzten erlebt.

Um insbesondere die Sicherheit in dieser vulnerablen Patientenpopulation der Kinder und Jugendlichen zu erfassen, liegen nun Daten von 12 Patienten aus einer einarmigen offenen klinischen Phase-III-Studie mit Ravulizumab vor. Zusätzlich haben wir für einen deskriptiven Vergleich mit Eculizumab Daten von sieben pädiatrischen Patienten aus einer einarmigen offenen klinischen Phase-1/2-Studie vorgelegt. Die Zahl von pädiatrischen Patienten mit einer symptomatischen und damit behandlungsbedürftigen PNH ist tatsächlich ausgesprochen gering und betrifft, wenn überhaupt, eher ältere Kinder und Jugendliche, da das mediane Alter bei Diagnose bei 33 Jahren liegt. Zudem handelt es sich um ein erworbenes somatisches Leiden und hängt somit vom Zeitpunkt und der Art der Genmutation ab. Im letzten Datenschnitt des PNH-Registers ist tatsächlich kein deutscher Patient unter 18 Jahren dokumentiert.

Die methodischen Limitationen einer einarmigen Studie sind uns bewusst, und wir haben deshalb keinen Zusatznutzen beansprucht. Wichtiger war es in diesem Fall, den Kindern und Jugendlichen zeitnah eine verbesserte Therapieoption zur Verfügung zu stellen. Es war

tatsächlich ein Rekrutierungszeitraum von über 2,5 Jahren notwendig, um die insgesamt geplanten 12 Patienten in die Studie einzuschließen.

Wobei handelt es sich nun bei der PNH? Die PNH ist eine sehr seltene, nicht heilbare und potenziell lebensbedrohliche, hämatoonkologische Erkrankung. Durch einen erworbenen oder somatischen Gendefekt kommt es zur Zerstörung vor allem roter Blutkörperchen durch einen Teil des Immunsystems, dem angeborenen Komplementsystem. 20 Prozent aller PNH-Patienten versterben trotz supportiver Behandlung innerhalb von sechs Jahren nach Diagnose. Eine Thromboembolie ist im Krankheitsverlauf insgesamt die häufigste Todesursache bei PNH-Patienten. Bei unbehandelten pädiatrischen Patienten mit einer hämolytischen PNH handelt es sich meist um schwerstkranke Patienten in kritischem Zustand, die schwere Symptome wie starke abdominelle Schmerzen, Atemnot, Blutarmut und eine ausgeprägte Fatigue aufweisen sowie gehäuft von lebensbedrohlichen thrombotischen Ereignissen betroffen sind.

Die Behandlung der PNH wurde seit 2007 mit der Einführung von Eculizumab, dem ersten terminalen C5-Komplementinhibitor, transformiert. Patienten erreichen heute eine annähernd normale Lebenserwartung und zeigen eine deutliche Minderung der klinischen Symptome. Trotz dieses Erfolgs gab es einen Bedarf, die Therapie der PNH weiter zu verbessern. Die Behandlung mit Eculizumab erfordert eine intravenöse Gabe alle zwei Wochen. Zudem droht bei einigen Patienten am Ende des Dosierungsintervalls ein Verlust der C5-Komplementinhibition und in der Folge eine potenziell lebensbedrohliche Durchbruchhämolyse. Mit Ravulizumab und seiner mehr als vierfach längeren Halbwertszeit und der gewichtsabhängigen Dosierung hat sich seit 2019 in der Behandlung erwachsener Patienten ein neuer Therapiestandard etabliert, der von Patienten deutlich präferiert wird. Ravulizumab führt zu einer sofortigen, vollständigen und anhaltenden C5-Inhibition. Die Anzahl der Infusionen kann durch die achtwöchige Gabe in der Erhaltungstherapie bei einem sehr guten Sicherheitsprofil deutlich reduziert werden.

Was bedeutet das nun für die betroffenen Kinder und Jugendlichen? Die Behandlung mit Ravulizumab reduziert die Anzahl der nötigen Infusionen um etwa 77 Prozent gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab. PNH-Patienten müssen deutlich weniger stunden- oder tageweise vom schulischen Unterricht freigestellt werden, um ihre essenziellen Infusionen zu erhalten. Diese Differenz entspricht tatsächlich circa einem Monat Schulunterricht in jedem Jahr. Das verlängerte Infusionsintervall kann die Therapieadhärenz fördern und die Lebensqualität der Patienten positiv beeinflussen. Auch Eltern und pflegende Personen erfahren weniger Einschränkungen im Berufs- und Privatleben. Dies bedeutet einen erheblichen Zugewinn an Flexibilität und Unabhängigkeit sowie eine enorme Erleichterung im Alltag. Außerdem kann das Gesamtrisiko für Komplikationen, die in Zusammenhang mit Infusionen auftreten, wie zum Beispiel Embolien, Thrombosen, Blutvergiftung durch Infektion oder die Bildung von Ödemen reduziert werden. Beide Komplementinhibitoren zeigen eine vergleichbare hohe Wirksamkeit bei pädiatrischen Patienten. In der Gesamtbetrachtung der Sicherheit konnte sogar ein noch verbessertes Sicherheitsprofil festgestellt werden. Im Vergleich traten über 26 Wochen mit Ravulizumab weniger unerwünschte Ereignisse auf als über 12 Wochen mit Eculizumab.

Zusammenfassend steht mit Ravulizumab nun auch den sehr wenigen Kindern und Jugendlichen mit einer behandlungsbedürftigen PNH eine verbesserte, wirksame und sichere Behandlung zur Verfügung. – Damit freue ich mich auf den Austausch mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Geschäftsleitender Hinweis: Wortmeldungen bitte im Chat mit W oder X. – Meine erste Frage geht an die Kliniker, Herrn Panse und Herrn Rascher, vielleicht auch Herrn Mühlbauer, wenn er mittlerweile zugeschaltet ist. Wir haben gerade von Frau Emmermann gehört, dass sie in dem verlängerten Infusionsintervall relevante Verbesserungen der Therapie sieht. Sie sprach von Erleichterungen im Alltag, die daraus resultieren; sie sprach von Reduktion von Komplikationen, die mit Infusionen einhergehen. Mich würde aus der klinischen Praxis

interessieren: Wie sehen Sie den Stellenwert von Ravulizumab im Verhältnis zu Eculizumab? Gibt es die von Frau Emmermann besprochenen und angesprochenen klaren Präferenzen für Ravulizumab aus Ihrer Sicht, oder gibt es eine bestimmte Patientengruppe bei den pädiatrischen Patienten, die insbesondere für eine Behandlung mit Ravulizumab infrage kommen und die eher für Eculizumab weniger geeignet sind? – Beginnen wir vielleicht mit Herrn Panse und danach Herr Professor Rascher. – Herr Dr. Panse, gibt es dazu aus Ihrer Sicht etwas zu bemerken?

Herr PD Dr. Panse (Uniklinik RWTH Aachen): Vielen Dank für die Frage. – Also, es ist eindeutig so, dass das die bessere und für die Patientinnen und Patienten und die Angehörigen die deutlich angenehmere Droge ist. Die Eculizumab-Therapie alle zwei Wochen ist für fast keinen Patienten benefituell, außer sehr, wie soll ich sagen, sicherheitsbedürftige Patienten, die sich freuen, dass sie alle zwei Wochen gesehen werden, wenn wir das jetzt extrapolieren von den jüngeren Erwachsenen, die wir als Erwachsenenhämatologen behandeln. Die jüngste Patientin, die ich betreue, ist 18, dann ist dieses achtwöchige Intervall ein Segen für die Patienten. Da gibt es überhaupt keine Frage. Die Wirksamkeit, das Nebenwirkungsprofil und die verringerte Durchbruchshämolysewahrscheinlichkeit durch die bessere und adäquatere Dosierung sind eindeutig Parameter, die ganz klar für Ravulizumab sprechen. Es gibt keinen Grund, heute noch einen Patienten auf Eculizumab einzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Herr Rascher, können Sie dazu etwas beitragen?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich muss gestehen, dass der theoretische Vorteil größer ist. Die längere Halbwertszeit von Ravulizumab spricht dafür, dass man weniger Infusionen geben muss; das ist ein Vorteil. Meine Frage geht an den pharmazeutischen Unternehmer: Warum gibt es keine Daten zum Einfluss auf Lebensqualität, auf Therapieadhärenz, dass man das in der Studie hat beweisen können? Das finde ich so schade. Man hätte die Eltern befragen und das in den Studien belegen können. Dieser Beleg fehlt leider. Aber rein theoretisch muss ich meinem Vorredner zugestehen, dass es schon ein Vorteil ist, ob ein Kind alle acht Wochen oder – – Manchmal kann man das auch etwas verlängern. Ich habe mehr Erfahrung mit dem atypischen hämolytischen urämischen Syndrom in der Indikation dieser Komplement-C5-Inhibitoren. Es ist schon ein Vorteil, wenn man seltener infundieren muss, aber leider ist es nicht belegt.

Das Zweite, was ich noch habe, ist ein verbessertes Sicherheitsprofil; das sehe ich aus den Daten überhaupt nicht. Die schweren unerwünschten Wirkungen sind gleich, die Häufigkeit rein theoretisch bzw. wird jetzt in den Daten argumentiert, dass unerwünschte Ereignisse etwas geringer waren. Man kann die Daten bei diesen wenigen Patienten nicht verwenden, um zu behaupten, dass das Sicherheitsprofil besser ist. Ich glaube, dass das Sicherheitsprofil identisch ist, aber wir haben wenige Daten, weil wir sehr wenige Patienten haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Rascher. – Mich hat auch gewundert, dass nicht zumindest der Versuch unternommen wurde, das, was hier vorgetragen worden ist – verlängertes Infusionsintervall, Erleichterungen im Alltag, bis zu einem Monat mehr Schule –, nicht in irgendwelche Daten zu übersetzen. Deshalb die Frage an den pU: Welchem Umstand ist es geschuldet, dass hier kein Versuch unternommen wurde?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Zunächst vielen Dank für die Fragen; es waren einige. – Ich versuche, mit der ersten von Professor Rascher anzufangen, wo es die Nachfrage zur Lebensqualität gibt. Sie haben recht, dass wir das nicht explizit bei den Kindern erhoben haben, weil es einfach so eine kleine Patientengruppe ist. Erhoben wurde der FACIT Fatigue-Score, wo man zeigen konnte, dass ein Wert von einer Verbesserung von 3 Punkten, die als klinisch relevant angesehen wird, bei einem Großteil der Patienten erreicht wird. Wir haben die Lebensqualität, wo man sich ein bisschen anlegen kann, bei den Erwachsenen erhoben, wobei wir große Phase-III-Studien vorgelegt haben. Hier gibt es eine Substudie zu der Eculizumab-

vorbehandelten Patientengruppe, wo genau das abgefragt wurde, und da haben sich 93 Prozent der Patienten für eine Ravulizumab-Therapie im Vergleich zu Eculizumab entschieden, hauptsächlich aufgrund des verlängerten Infusionsintervalls.

Zur Sicherheit: Wir haben im Dossier bei den Patienten in Bezug auf unerwünschte und auch schwerwiegend unerwünschte Ereignisse einen numerischen Vorteil gesehen. Uns ist aber natürlich bewusst: Es ist eine einarmige Studie, es sind wenige Patienten. Deshalb haben wir hier keinen Vorteil für die Patienten im Nutzendossier erhoben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Herr Rascher, Frage dazu.

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich habe eine Rückfrage: Wie erklären Sie ein theoretisch besseres Sicherheitsprofil bei dieser Substanz?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Lewke.

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Wir können es nur so feststellen, wie es in den Studien erhoben ist. Wenn wir es wieder mit Erwachsenen vergleichen, kann man auf jeden Fall sagen, dass die Verträglichkeit von Ravulizumab im Vergleich zu Eculizumab absolut vergleichbar ist und eine gute Verträglichkeit für alle Patienten vorliegt. Was man vielleicht heranziehen kann, was wir eindeutig sehen, auch bei der Kinderstudie, ist eine komplette Komplementinhibition. Das heißt, C5 wird, wie eingangs von Frau Emmermann erwähnt, sehr schnell inhibiert und auch komplett und auch über den gesamten Behandlungszeitraum bei Ravulizumab von acht Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Herr Rascher, das nehmen wir so zur Kenntnis?

Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ): Das nehmen wir so zur Kenntnis. – Also, ich sehe keine verbesserte Sicherheit, ich sehe eine gleich gute Wirksamkeit und, wie gesagt, es ist schade, dass wir keine Daten haben, dass die Eltern oder die Patienten berichten, dass das wirklich besser ist, dass man Daten an der Hand hat, um das wissenschaftlich zu belegen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde: Gibt es Fragen? – Frau Ahrens, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Ahrens: Vielen Dank. – Ich hätte eine Frage an den klinischen Experten. Wenn Sie neu diagnostizierte Patienten haben und die die Therapie angesetzt bekommen, wie schnell kann man sehen, ob die Therapie anschlägt und eine Verbesserung eintritt?

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

Herr PD Dr. Panse (Uniklinik RWTH Aachen): Sie sehen das eigentlich. Der Beginn der Therapie ist in einem zweiwöchigen Abstand, und dann geht es auf einen achtwöchigen Abstand. Sie sehen das schon, wenn die Patienten das erste Mal zur Kontrolle nach zwei Wochen wiederkommen, dass Sie einen deutlichen Abfall der LDH bei den Patienten sehen. Wenn Sie dann ausreichend dosiert haben, sehen Sie es im Prinzip mit jedem wiederholten Vorbeikommen des Patienten oder der Patientin. Die LDH-Blockade und die Komplementinhibition, die übrigens – vielleicht kann ich das im Hinblick auf die Vordiskussion noch mal sagen – bei Ravulizumab deutlich anhaltender ist. Das ist schon mit einem besseren Sicherheitsprofil im Hinblick auf pharmakokinetische Durchbruchshämolysen verbunden, immer extrapoliert von den Erwachsenen, die ich primär sehe. Dann sehen Sie das relativ rasch. Im Verlauf irgendwann kann die Wirkung durch eine extravasale Hämolyse sozusagen wieder nachlassen. Dann reden wir aber von ganz anderen Problemen. Das heißt, Sie können unmittelbar nach Beginn der Therapie eigentlich den Wirkeintritt und die Verbesserung des klinischen Zustands feststellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Panse. – Frau Ahrens, Frage beantwortet?

Frau Dr. Ahrens: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Frau Müller, Kasenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Müller: Guten Tag! Vielen Dank, Herr Hecken. – Ich habe eine ganz kurze Nachfrage an den pharmazeutischen Unternehmer. Sie hatten eben in Ihren Ausführungen auf den FACIT Fatigue-Fragebogen abgehoben, der einen Benefit - Verbesserung um 3 Punkte - gezeigt habe. Worauf haben Sie da genau abgehoben, auf einen Baseline-Vergleich, oder habe ich das falsch verstanden?

Frau Dr. Lewke (Alexion Pharma): Genau. – Wenn ich darauf gleich noch mal Bezug nehmen darf: Genau, das ist der Vergleich beider Kohorten mit dem Baselinewert, wo wir in der Kohorte 1, bei den naiven Patienten, eine Verbesserung bei 50 Prozent der Patienten finden und bei einem Viertel der Patienten, die mit Eculizumab vorbehandelt sind; um 3 Punkte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Lewke. – Frau Müller, Frage beantwortet? – Okay, danke schön. – Weitere Fragen, bitte! – Ich sehe keine. – Dann ging das kurz und präzise. Der pU hat keinen Zusatznutzen beansprucht. Nein, es gibt keine Wortmeldung mehr. Dann, Frau Emmermann, wenn Sie oder sonst jemand kurz zusammenfassen möchten. Es war zu erwarten, dass das keine längliche Diskussion gibt. – Bitte schön.

Frau Emmermann (Alexion Pharma): Herzlichen Dank. – Ich denke, das war eine kurze Diskussion, und wie wir gehört haben, ist die Verlängerung des Infusionsintervalls für die Patienten sehr bedeutsam und eine wünschenswerte Verbesserung. Wir haben besprochen, dass PNH eine schwerwiegende und chronisch verlaufende Erkrankung ist und dass dieser Bedarf bislang noch bestand, auch für pädiatrische Patienten eine Zulassung anzustreben. Das ist jetzt mit Ravulizumab gelungen. Insofern kann jetzt auch in dieser Patientenpopulation die PNH zuverlässig und sicher behandelt werden, was sicherlich begrüßenswert ist. Wir haben auch darauf hingewiesen, dass es insbesondere um diese verringerte Therapielast geht, dass Kinder sich ihrer Ausbildung widmen und trotz ihrer schweren und sehr seltenen Erkrankung eine bestmögliche Teilhabe erreichen können. Und nicht zu vergessen: Durch die dauerhafte Symptomkontrolle unter Ravulizumab können mögliche schwerwiegende Komplikationen und auch die Folgeschäden der PNH verhindert werden. – Damit bedanke ich mich sehr und wünsche Ihnen noch einen schönen Tag.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Wir bedanken uns auch dafür, dass Sie die zwei oder drei Fragen beantwortet haben. Auch herzlichen Dank an die Experten. Dann können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich einbeziehen, was hier besprochen worden ist. Diese Anhörung ist geschlossen. Ihnen auch noch einen schönen Tag. – Wir machen um 11 Uhr mit Daratumumab weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 10:23 Uhr