



Mündliche Anhörung

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

hier: Avacopan (D-778)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 27. Juni 2022
von 11:00 Uhr bis 12:08 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Fresenius Medical Care Nephrologica Deutschland GmbH, vertreten durch Vifor Pharma Deutschland GmbH:**

Herr Scott

Herr Dr. Götte

Frau Dr. Schlie-Wolter

Herr Dr. Hardt

Angemeldeter Teilnehmender der **Medizinischen Hochschule Hannover:**

Herr Prof. Dr. Haller

Angemeldeter Teilnehmender der **Kommission Systemerkrankungen und Niere der Deutschen Gesellschaft für Nephrologie e. V. (DGfN):**

Herr Prof. Dr. Anders

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Schleswig-Holstein:**

Herr Prof. Dr. Lamprecht

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Gemeinsamen Bundesausschuss, Unterausschuss Arzneimittel. Wir haben Montag, wieder Anhörungstag. Wir sind jetzt bei der Anhörung Avacopan in Kombination mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung der GPA und der MPA. Basis bei dieser Markteinführung als Orphan ist eine Dossierbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 16. Mai dieses Jahres. Zu dieser Dossierbewertung haben Stellungnahmen abgegeben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Fresenius Medical Care, als Fachgesellschaften die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie, als Kliniker Herr Professor Haller von der Medizinischen Hochschule Hannover, Herr Professor Lamprecht vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein und Herr Professor Schwarting von der Universitätsmedizin Mainz sowie der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss die Anwesenheit kontrollieren, weil wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Es müssten anwesend sein für Fresenius Herr Scott, Herr Dr. Götte, Frau Dr. Schlie-Wolter und Herr Dr. Hardt, für die Medizinische Hochschule Hannover Herr Professor Haller, für die Deutsche Gesellschaft für Nephrologie Herr Professor Anders, vom Universitätsklinikum Schleswig-Holstein Herr Professor Lamprecht und Herr Bussilliat für den Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Ist sonst noch jemand hier, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist nicht der Fall.

Dann gebe ich zunächst dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, aus seiner Sicht in die wesentlichen Punkte zum Wirkstoff und Anwendungsgebiet einzuführen. Dann gehen wir in die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Bitte schön, Herr Götte. Sie haben das Wort.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Herzlichen Dank für Ihre freundliche Begrüßung und die einleitenden Worte. Zu Beginn möchte ich unser Team seitens Vifor vorstellen. Mit mir sind heute anwesend Herr Dr. Thomas Hardt, Leiter des Bereiches Market Access, Herr Martin Scott, er wird statistische Fragen beantworten, sowie Frau Privatdozentin Dr. Sabrina Schlie-Wolter. Sie wird weitergehende Fragen zum Nutzendossier beantworten. Mein Name ist Dr. Dieter Götte. Ich verantworte den Bereich Medizin für seltene Erkrankungen bei uns im Haus.

In der heutigen Anhörung geht es um den Wirkstoff Avacopan, der als Orphan Drug in Kombination mit einem Rituximab oder Cyclophosphamid-Dosierungsschema zur Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver Granulomatose mit Polyangiitis, kurz GPA, oder mikroskopischer Polyangiitis, kurz MPA, zugelassen ist. GPA und MPA sind Entitäten der ANCA-assoziierten Vaskulitis, eine chronisch, rezidivierend auftretende Autoimmunerkrankung, die die kleinen Blutgefäße schädigt. Bei dieser Erkrankung führen bestimmte fehlgebildete Antikörper aus der Gruppe der ANCA-Autoantikörper zu einer permanenten Überaktivierung von Abwehrzellen, insbesondere den neutrophilen Granulozyten, die in der Folge eine Entzündung und Vernarbung des Gefäßsystems verursacht und damit Schäden in den betroffenen Organen herbeiführt.

Dies wiederum kann die Funktion lebenswichtiger Organe beeinträchtigen und zu schweren Schäden bis hin zum totalen Organversagen führen. In bis zu 80 Prozent der Fälle werden die Nieren betroffen. Aber auch die Atemwege, Herz, Nervensystem, Magen-Darm-Trakt, der Hals-Nasen-Ohren-Bereich, das Auge oder die Haut können betroffen sein. Unbehandelt verlaufen GPA und MPA rasch progredient und führen bei circa 80 Prozent der Patienten innerhalb von zwei Jahren zum Tod. Es handelt sich um eine Systemerkrankung. Deshalb gehören Allgemeinbeschwerden wie Abgeschlagenheit bis zur Fatigue, Müdigkeit, allgemeine Schwäche und häufig rheumatische Beschwerden zum Symptomspektrum. Hinzu

kommen spezifische Symptome der befallenen Organe. Da fast immer die Nieren und/oder die Atemwege betroffen sind, leiden Patienten mit schwerem Verlauf unter Luftnot, Lungenbluten, Erstickungsgefühl sowie unter Symptomen, die auf eine schwere Nierenschädigung zurückzuführen sind, bis hin zum kompletten Nierenversagen.

Bei schwerer GPA und MPA sind hochdosierte Glucocorticoide, die in Kombination mit Rituximab oder Cyclophosphamid, gefolgt von Azathioprin gegeben werden, aktuell die empfohlenen Behandlungsoptionen. Ziel der Behandlung ist es, eine schnelle und anhaltende Remission zu erreichen, um damit eine weitere Krankheitsprogression zu verhindern oder zumindest zu verzögern. Allerdings sind Glucocorticoide mit teils schweren Nebenwirkungen assoziiert. Heute verstirbt die Mehrzahl der Patienten an schweren Infektionen, die mit den verwendeten hohen Glucocorticoid-Dosen assoziiert sind. Darüber hinaus sprechen zehn bis 15 Prozent der Patienten nicht auf die aktuell verfügbaren Therapien an, und circa zehn Prozent der Patienten versterben trotz Behandlung innerhalb eines Jahres.

Die Behandlung wird bei jedem Patienten individuell angepasst. Sie ist abhängig vom Erkrankungsstadium, der generellen körperlichen Verfassung des Patienten sowie dem Ansprechen auf die Therapien und assoziierten Nebenwirkungen. Eine Heilung ist mit aktuell verfügbaren Therapieoptionen nicht möglich. Bisher gibt es keine Therapie, die den Circulus vitiosus aus der Überaktivierung von Immunzellen und dem chronischen Auftreten von Rezidiven unterbrechen kann. Jedes Rezidiv schädigt das oder die betroffenen Organe und führt zu weiterem Funktionsverlust. Deshalb ist eine Therapie, die Rezidive nachhaltig verhindert, von so großer Bedeutung für die Patienten.

Daher besteht ein dringender Bedarf an neuen Therapieoptionen, die eine schnelle und anhaltende Krankheitsremission erreichen und gleichzeitig Rezidive verhindern. Primäres Therapieziel ist die Verbesserung der Lebensqualität des Patienten. Dabei sollte der Einsatz von Glucocorticoiden weitestgehend reduziert werden, um mögliche schwere Nebenwirkungen wie Infektionen, Diabetes, Osteoporose oder psychische Symptome zu vermeiden. Avacopan ist ein oral zu verabreichender Komplement-Inhibitor, der über einen neuen und spezifischen Wirkmechanismus verfügt. Avacopan blockiert spezifisch den Komplement C5a-Rezeptor, der in der ANCA-assoziierten Vaskulitis hauptsächlich für die Aktivierung von neutrophilen Zellen verantwortlich ist.

Avacopan wurde in der randomisierten, aktiv kontrollierten und doppelblinden Phase-III-Studie ADVOCATE an 330 Patienten untersucht. Besonders hervorzuheben ist, dass die Substanz in den patientenrelevanten Endpunkten anhaltende Remission und Reduzierung von Rezidiven einen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber dem Vergleichsarm mit Prednison gezeigt hat, was einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen begründet. Relevant ist weiterhin, dass mit Avacopan der Kortisonbedarf für die Remissionsinduktion deutlich gesenkt werden konnte. So haben statistisch signifikant mehr Patienten unter der Therapie mit Avacopan die kritische Cushing-Schwellendosis von Prednison unterschritten. Es traten darüber hinaus unter Avacopan statistisch signifikant weniger durch Glucocorticoide induzierte Nebenwirkungen, gemessen als Glucocorticoid-Toxizitätsindex, GTI, auf.

Die Nierenfunktion konnte unter Avacopan nicht nur stabilisiert, sondern auch verbessert werden. In Post-hoc-Analysen, die im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme nachgereicht wurden, konnte gezeigt werden, dass unter Avacopan bei einem Teil der Patienten eine Verbesserung der CKD-Stadien um drei Stadien erreicht wurde. Weiterhin lag eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität vor. Sowohl in der gesundheitsbezogenen als auch in der allgemeinen Lebensqualität war Avacopan Prednison statistisch signifikant überlegen. Außerdem wurde eine bedeutsame Vermeidung schwerer Nebenwirkungen erzielt und damit eine gegenüber Prednison bisher nicht erreichte relevante Verbesserung des

therapie relevanten Nutzens durch Avacopan. In keinem Endpunkt war Avacopan Prednison statistisch signifikant unterlegen.

Ich fasse zusammen: In Anbetracht der hohen Effektivität bezüglich der Verbesserung bzw. Stabilisierung der patientenrelevanten Symptomatik und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in Kombination mit einem deutlich besseren und zuvor nicht erreichten Sicherheitsprofil im Vergleich mit Prednison ergibt sich ein Anhaltspunkt auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Avacopan bei der Behandlung erwachsener Patienten mit schwerer aktiver GPA oder MPA. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit. Wir freuen uns auf die Diskussion mit Ihnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Götte, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Herr Götte hat zum Krankheitsbild und Krankheitsverlauf einiges ausgeführt. Gleichwohl, Herr Professor Haller, Herr Professor Anders, Herr Professor Lamprecht, interessiert mich, wie man sich den typischen Krankheitsverlauf einer GPA und MPA vorstellen muss und welche Therapieziele bei der Behandlung verfolgt und als regelhaft erstrebenswert festgelegt werden. Dann die Detailfrage: Welchen Stellenwert hat die eGFR im Krankheitsverlauf? Vielleicht können Sie uns, bevor wir in die Diskussionsrunde gehen, ein Stück weit mitnehmen. Wer kann oder möchte dazu etwas sagen? – Herr Haller, Sie können beginnen. Die anderen heben virtuell bitte die Hand oder schreiben im Chat eine Wortmeldung. Bitte schön, Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank. – Ich fange einmal an, aber andere werden sich genauso gut dazu äußern können. Ich bin von der Medizinischen Hochschule Hannover, war die letzten 20 Jahre dort Direktor und Abteilungsleiter. Davor war ich lange Jahre in Berlin-Buch in einem Zentrum für Vaskulitis-Erkrankungen. Das haben wir in Hannover weitergeführt. Wir haben weit über die Grenze von Hannover hinaus sehr viele Patienten betreut. Ich kenne diese Patienten seit mehr als 40 Jahren. Herr Götte hat das schön zusammengefasst. Der klassische Patient kommt und hat Atemprobleme, bronchiale Probleme. Viele Patienten haben eine lange Leidensgeschichte mit HNO-Problemen hinter sich, die zuerst nicht diagnostiziert wurden. Dann ist es die Niere. Deshalb sehen Nierenspezialisten wie ich diese Patienten häufig mit einer Einschränkung der Nierenfunktion, häufig mit einem akuten Nierenversagen und schweren allgemeinen Symptomen, sehr kranke Patienten, Notfallpatienten, bei denen der Entzündungsprozess mit hohen Dosen von Kortison und Immunsuppression unterbrochen wird.

Damit gelingt es uns, das bei vielen Patienten einzufangen, aber auf Kosten von sehr viel Toxizität. Wir bringen jedem Medizinstudenten bei, dass bei den Patienten immer diese Balance zwischen der Toxizität der Medikamente zu halten ist. Man braucht sie, man braucht sie in hohen Dosierungen. Deshalb ist es für uns mit der Einführung eines Komplement-Inhibitors so, dass wir jetzt diesen Weg der Hemmung viel spezifischer machen können. Die ersten Daten deuten darauf hin, dass sich das viel besser auswirkt. Die Vorstellung, dass wir diese schwerkranken Patienten in der Zukunft mit etwas behandeln können, womit wir keine Kortison-Toxizität mehr befürchten müssen, ist für uns richtig bahnbrechend und hochsignifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Haller. – Herr Anders oder Herr Lamprecht, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich kann das gern ergänzen. Grundsätzlich unterscheiden wir zwei Behandlungsphasen bei den ANCA-Vaskulitiden. Die erste hat Herr Haller geschildert. Das sind Patienten, die eigentlich schwerkrank in die Klinik kommen und dann um die Erkrankungsaktivität akut zu reduzieren immer noch mit hohen Dosen von Steroiden behandelt werden. Bisher gibt es dazu keine Alternative. Auch wenn die Studien der letzten Jahre gezeigt haben, dass man mit weniger Kortison auskommt, als das vielleicht noch vor zehn Jahren üblich war, sind es immer noch Steroid-Dosen, die wesentliche Toxizität

verursachen und insbesondere für infektiöse Komplikationen verantwortlich sind, vor allem in den ersten Monaten der Behandlung.

Dann gibt es eine chronische Behandlungsphase, in der man vor allem die Rezidive fürchtet. Es gelingt in den meisten Fällen – wir haben es gehört, 85 Prozent der Patienten –, die akute Situation mit den bisher verfügbaren Therapien gut unter Kontrolle zu bringen, aber dann die Gefahr der Rezidive. Diese Phase ist aber, glaube ich, in der Studie, die ein Jahr gedauert hat, nicht gut abgebildet. Wir reden vor allem über die erste Phase, die ersten Monate, das erste Jahr. Hier die Steroide signifikant zu reduzieren, ist in der Studie überzeugend gezeigt worden und hat einen großen klinischen Stellenwert hinsichtlich folgestationärer Aufnahmen wegen infektiöser Komplikationen, Morbidität und Mortalität. Das hat Herr Haller schon erwähnt, insofern kann ich mich seiner Einschätzung nur anschließen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Anders. – Herr Lamprecht, Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Ich möchte noch ergänzen: Die Erkrankung als solches ist nach wie vor durch eine Exzess-Mortalität gekennzeichnet. Auch mit unseren modernen Immunsuppressiva, die uns bisher zur Verfügung gestanden haben, sehen wir eine Exzess-Mortalität, die ungefähr das Zweieinhalbfache gegenüber der Normalbevölkerung beträgt. Wir sprechen hier von Patienten, deren Erkrankung sich hauptsächlich in der Mitte ihres Lebens manifestiert, die an und für sich quoad vitam noch viele Jahre vor sich hätten. Die Exzess-Mortalität kommt im ersten Jahr hauptsächlich durch die Vaskulitis selbst, also der aktiven Vaskulitis, zustande und zum zweiten durch die Infektionen. Das ist durch meine Kollegen schon hervorgehoben worden. Die Infektionen sind wiederum bedingt durch die hohen Glucocorticoid-Dosen, die hier primär verwandt werden müssen, wohingegen wir zum ersten Mal unter der Gabe von Avacopan eine Besserung der Infektionsraten in der Therapie sehen.

In den Folgejahren wird die Exzess-Mortalität durch die Infektionen fortgetragen, aber auch durch die kardiovaskuläre Mortalität, die sich dort bedingt aufzeigt. Was auch relevant ist: In den Folgejahren akkumuliert sowohl die Schädigung durch die vorausgegangene Vaskulitis, also das, was wir als Vasculitis Damage in der Folge der Vaskulitis sehen – hier spielt die Nierenfunktion eine wesentliche Rolle – und darüber hinaus die durch die Immunsuppression zustande kommende Damage-Situation, also im Wesentlichen durch die Glucocorticoide zustande gekommene Damage.

Bevor sich Herr Haller dort gleich einklinkt, will ich noch einmal auf die Nierenfunktion zu sprechen kommen. Die ADVOCATE-Studie ist die erste Studie, die im Vergleich zur Standardtherapie aufzeigt, dass wir eine wesentliche Besserung der renalen Funktion in dem Avacopan-Therapiearm gesehen haben, die für die Folgejahre für die Patienten erheblich von Bedeutung sein wird, weil hierdurch weniger Patienten dialysepflichtig werden werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lamprecht. – Jetzt habe ich noch eine Zwischenmeldung von Herrn Professor Haller, dann kommt Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, mit einer Frage. Bitte schön, Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank. – Ich wollte noch hinzufügen, weil es um die klinische Einschätzung geht: Das ist die Erkrankung, bei der wir am meisten Kortison einsetzen, nicht nur in der initialen Phase, wirklich im Gramm-Bereich, sondern dann versuchen wir, die Erkrankung nicht wieder zum Ausbruch kommen zu lassen, sodass wir im Zweifelsfall über einen längeren Zeitraum sehr hohe Kortisondosen geben. Das müssen wir auch, damit wir mit den Patienten auf der sicheren Seite sind. Ich habe schon darauf hingewiesen, dass wir diesen Weg dort haben. Gerade bei dieser Erkrankung ist die Toxizität sehr hoch, weil wir so viel geben müssen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Haller. – Frau Wenzel-Seifert, Kassenärztliche Bundesvereinigung, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Guten Tag. – Ich habe eine ganze Latte von Fragen, fange aber mit der ersten an. Das war auch eine Frage von Ihnen, Herr Hecken, die konkreten Behandlungsziele in dieser Situation, in der sich die Patienten mit einer schweren aktiven Vaskulitis befinden, in denen erst einmal eine Remission erzielt werden muss. Da habe ich die Frage: Ist die Definition oder Operationalisierung der Remission, wie sie in dieser Studie gewählt wird, nicht sehr sportlich? Die Patienten werden zumindest im Vergleichsarm mit relativ hohen Dosen von Prednison behandelt, dann innerhalb von 20 Wochen auf vorzugsweise Null heruntertitriert. Die Remission ist jetzt so definiert, dass sie ein BVAS von Null erreichen müssen, keine Krankheitsaktivität und kein Kortison mehr bekommen dürfen, zumindest nicht im Rahmen der Behandlung dieser Grunderkrankung. Sie können bis zu einer gewissen Grenze, so habe ich es verstanden, Kortison zur Behandlung von allergischen Reaktionen oder einer Nebennierenrindeninsuffizienz bekommen. Aber hier ist das Ziel Null Milligramm Prednisonäquivalent angestrebt.

Wenn man sich die EULAR-Leitlinie – die stammt zwar aus dem Jahr 2007, aber eine aktuellere gibt es nicht – mit den Empfehlungen zur Planung von Studien in diesem Anwendungsgebiet anschaut, wird empfohlen, dass man hier eine Prednisondosis unterhalb der Cushing-Dosis von 7,25 Milligramm in diese Definition hineinnimmt. Deshalb die Frage: Ist das hier nicht ein etwas sportliches Ziel, das man sich gesetzt hätte?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Erste Frage, erste Antwort Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Die EULAR-Richtlinie, auf die Sie hingewiesen haben, ist eine Notlösung gewesen. Das ist eine Notlösung, weil wir uns zu dem Zeitpunkt nicht vorstellen konnten, dass wir Kortison tatsächlich richtig ersetzen können, das heißt, ein Medikament zu haben, von dem wir – – Es ist in Untersuchungen vorher gezeigt worden, dass man tatsächlich Kortison herausnehmen kann. Es ist wichtig noch einmal darauf hinzuweisen: Wir fürchten diese kumulative Toxizität. Das addiert sich über den Krankheitsverlauf und das Leben der Patienten. Aber wie gesagt: Ursprünglich konnte man sich das nicht vorstellen. Für uns als Kliniker ist klar kein Kortison das Ziel, nicht ein wenig, sondern kein Kortison.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Haller. – Ergänzungen? – Ich sehe Herrn Professor Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Das Ziel kann man jetzt nicht mehr als sportlich bezeichnen. Die Vergleichsstudie, die man heranziehen müsste, ist die RAVE-Trial, die schon 2010 publizierte Studie zur Gabe von Rituximab plus Steroide in der Remissionsinduktion im Vergleich zur damaligen Standardtherapie Cyclophosphamid plus Fortsetzung mit Azathioprin und Glucocorticoiden. Auch in der Studie ist schon die Steroidreduktion auf null innerhalb von 24 Wochen angestrebt worden. Das ist der eigentliche Vergleichsarm, der für die ADVOCATE-Studie für den Standard of Care relevant gewesen ist.

Das heißt, das Kortison auf null zu bringen, versuchen wir, wie es Herr Haller ausgeführt hat, eigentlich immer und schon seit Jahren. Das schlägt sich jetzt in dem Update der EULAR-Richtlinien zu den Therapieempfehlungen der ANCA-assoziierten Vaskulitis nieder, wie sie Anfang des Monats in Kopenhagen vorgestellt worden ist. Dort wird ebenfalls empfohlen, die Glucocorticoid-Dosis innerhalb von sechs Monaten zu reduzieren und nach Möglichkeit auf null Milligramm herunterzubringen. Das heißt, diese Glucocorticoid-Reduktion, wie sie in der ADVOCATE-Studie abgebildet ist, stellt den Standard of Care dar und ist in der Hinsicht nichts Außergewöhnliches mehr und daher auch nicht als sportlich zu bezeichnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lamprecht. – Herr Anders, okay, oder haben Sie noch Ergänzungen?

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich kann das nur ergänzen. Natürlich wird die Therapie personalisiert, und es gibt Patienten, bei denen man besonders in Sorge ist, auch die letzten Milligramm Kortison zu belassen. Das sind insbesondere Diabetiker, übergewichtige Patienten, Patienten mit Hochdruck oder die, die schon infektiöse Komplikationen hatten. Aber das Vorhergesagte gilt natürlich. Das Therapieziel gilt für alle, möglichst steroidfrei auszukommen. Aber bei manchen Patienten ist es besonders ärgerlich, wenn das nicht gelingt.

Ich möchte auch meinen, dass das Studiendesign der ADVOCATE-Studie sicherlich dem speziellen Wirkmechanismus des Komplement-Inhibitors geschuldet ist, der insbesondere geeignet ist, das Kortison in seiner antientzündlichen Funktion zu ersetzen. Das hätten wir vielleicht mit einem anderen Medikament nicht so machen müssen. Aber bei diesem Medikament ist insbesondere die Potenz gegeben, die spezifischen antientzündlichen Effekte des Kortisons zu ersetzen. Das zeichnet dieses Medikament gegenüber anderen Immunsuppressiva aus, die ihre Wirkung vor allem in Milz und Lymphknoten entfalten und nicht im entzündeten Organ selber. Aber das ist insbesondere bei der Komplement-Blockade der Fall. Die Wirkung wird sicherlich vor allem am Ort der Entzündung sein. Das unterscheidet dieses Medikament von anderen Immunsuppressiva, die vor allem in den Lymphorganen ihre Wirkung entfalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Frau Wenzel-Seifert, Sie haben wieder das Wort. Danach kommt Herr Niemann, wenn Sie Ihre Fragen abgeschlossen haben.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich habe eine Frage zum Einsatz des Prednisons im Interventionsarm. Es ist nicht so, dass da gar kein Prednison gegeben wurde. Es sind insgesamt über den Studienverlauf 1 000 Milligramm gegeben worden. Dazu gibt es eine Abbildung im EPAR, das ist da als Prednisongabe festgehalten, die nicht im Rahmen der Behandlung der Patienten in diesem Anwendungsgebiet erfolgt. Richtig verstanden habe ich das nicht. Ist es so, dass diese 1 000 Milligramm tatsächlich die Prednisondosis waren, die die Patienten zur Behandlung ihrer Nebennierenrindeninsuffizienz oder von allergischen Reaktionen bekommen haben? Das sind keine Rescue-Therapien, die letztendlich erforderlich waren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Ich habe als erstes Herrn Götte und dann Herrn Haller. Herr Götte, bitte, vom pharmazeutischen Unternehmer.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. – Ich will gern noch einmal auf die verwendeten Glucocorticoid-Dosen in den beiden Studienarmen zurückkommen. Wenn man sich den Median anschaut, Median kumuliert durch Steroid-Dosis, dann beträgt die kumulierte Steroid-Dosis im Prednison-Arm, im Vergleichsarm, 2,9 Gramm über die Zeit gerechnet. Im Avacopan-Arm waren das 400 Milligramm. Wenn ich es richtig verstehe, hat sich die Frage auf diese 400 Milligramm bezogen, und dazu gibt es in der Tat eine spezifische Betrachtung.

Im Prinzip sind drei Gründe für die Verabreichung von Steroiden auch im Avacopan-Arm verantwortlich. Das ist einmal das Tapering nach der Screening-Periode. Das trägt zu etwa 40 Prozent zu diesen 400 Milligramm bei. Dann dürfen wir nicht vergessen, dass regelhaft, bevor Rituximab infundiert wird, zwingend auch eine Prämeditation mit Glucocorticoiden zu erfolgen hat. Das trägt auch etwa zu 40 Prozent bei. Dann haben wir einen Rest von 20 Prozent Kortisongabe, was außerhalb des Studienprotokolls erfolgt ist. Das ist die Aufschlüsselung der Steroidgaben im Avacopan-Arm. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Ergänzungen? – Herr Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, es ist wichtig, aus der Praxis darauf hinzuweisen, dass das Studienprotokoll unseren Respekt vor der Erkrankung, unsere Angst vor den Rezidiven, unsere Angst davor, die Patienten zu verlieren, und die langen Jahre reflektiert, in denen wir vor allem Kortison gegeben haben. Man kann das im Studienprotokoll deutlich sehen. Man hat gehofft, dass es sich so auswirkt. Das hat es dann auch. Aber in der Anfangsphase hat man noch viel mehr Raum eingerechnet, um mit Kortison möglicherweise Durchbrüche und Rezidive zu verhindern. Ich glaube, das kommt dort deutlich zum Ausdruck. Die Ergebnisse der Studie zeigen deutlich – darauf freuen wir uns alle –, dass man jetzt endlich weniger oder gar kein Kortison einsetzt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Haller. – Frau Wenzel-Seifert, Sie sind immer noch dran, dann Frau Teupen, Herr Niemann, Frau Wöhl. Frau Wenzel-Seifert, Sie haben wieder das Wort.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Meine Frage wurde beantwortet. Ich glaube, jetzt sollten erst einmal die Kollegen fragen. Ich habe dann noch Fragen zur eGFR.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann machen wir weiter. – Als Nächstes Frau Teupen, PatV, dann Herr Niemann und Frau Wöhl.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Vielleicht an die Experten: Es wurden einige Endpunkte zur Glucocorticoid-Toxizität erhoben, die Gesamtdosis, Organschäden, die im Zusammenhang mit der Erkrankung stehen. Die wurden in der Nutzenbewertung zum Teil nicht oder nur ergänzend dargestellt. Können Sie etwas dazu sagen, wie diese Endpunkte aus Ihrer Praxis zu bewerten sind? Es wurde kritisiert – vielleicht auch an den pU –, dass die Operationalisierung auf diesen vielen Laborparametern nicht ganz eindeutig ist. Das würde uns interessieren, weil aus Patientenvertretungssicht nicht jede aber eine relevante Reduktion von Glucocorticoiden patientenrelevant ist. Dazu interessiert uns die Expertenmeinung. Wie bewerten Sie diese Endpunkte? Sind die für Sie in der Praxis sinnvoll?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte von den Experten dazu etwas sagen?

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Der Glucocorticoid-Toxizitätsindex ist in den Abbildungen gewählt worden, der einen Kumulativindex darstellt, wie Sie es erwähnt haben. Aber von den relevanten Parametern, die dort einfließen, ist es so, dass Hypertonus, Osteoporose, all die Folgeerkrankungen im Wesentlichen mit abgebildet sind und summarisch erfasst werden. Deshalb ist diese Abbildung, die in der Arbeit gewählt wurde, mit dem GTI, also dem Glucocorticoid-Toxizitätsindex, für uns Mediziner stark relevant, weil sie zeigt, dass hier mit Blick auf die Langzeitfolgen der Patientenbehandlung wesentlich Glucocorticoid-Dosis eingespart werden kann und Folgeerkrankungen, gerade wenn wir an Osteoporose oder dergleichen mehr denken, bei den Patienten dementsprechend weniger auftreten werden. Das ist für die Patienten wesentlich relevant. Insofern, denke ich, ist der Index, der hier gewählt worden ist, selbst wenn man diskutiert, was er im Einzelnen genau abbildet, für uns summarisch extrem relevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Haller, ergänzend zu dem, was Herr Professor Lamprecht gerade gesagt hat.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Es ist schwierig, und das spiegelt der Index wider, über alle Patienten hinweg die Nebenwirkungsrate darzustellen. Eine Infektion, das wurde mehrfach gesagt, gefährde alle Patienten, vor allen in der initialen Phase. Die anderen Auswirkungen sind chronische Auswirkungen. Das ist eine individualisierte Therapie. Wir haben dort das gesamte Spektrum von schwerer Osteoporose, Hautveränderungen, Übergewicht, Diabetes, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Risikofaktoren bis zu Patienten, die das weniger haben. Aber selbst die, die weniger

Nebenwirkungen haben und nicht so gut abgebildet sind, leiden erheblich, wenn man zum Beispiel nur an die Hautprobleme denkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Haller. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Ich glaube, es reicht. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich Herrn Niemann vom GKV SV und danach Frau Wöhl von der Geschäftsstelle G-BA.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zwei Fragen an die klinischen Experten. Die erste Frage bezieht sich auf die Erhaltungstherapie in der Studie. Für die Patienten, die Rituximab in der Induktion bekommen hatten, erfolgt in der Studie keine Erhaltungstherapie. Wie beurteilen Sie das?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte darauf antworten? – Herr Professor Lamprecht, bitte.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Die Studie bildet in der Form ebenfalls das Design noch mit der RAVE-Studie ab. Das heißt, es ist in dieser Form eine reine Remissionsinduktionsstudie. Wir haben bereits damals in der RAVE-Studie gesehen, in der das primäre Design war, der Therapievergleich der Remissionsinduktion von Rituximab mit Glucocorticoiden versus Erhalt der Remissionsinduktion mit Cyclophosphamid und im Anschluss Azathioprin über ein Jahr gegeben in Kombination mit Glucocorticoiden, hatten wir in dem Design auch nur eine Remissionsinduktionsphase mit Rituximab mit viermaliger Gabe mit 375 Milligramm pro Quadratmeter Rituximab und keiner Folgemedikation. In dieser Studie ist bereits gezeigt worden, dass das Rituximab auch in dieser Dosierung der damaligen Standardtherapie, das war noch orales Cyclophosphamid und anschließend Azathioprin mit Glucocorticoiden kombiniert, nicht unterlegen gewesen ist.

In der ADVOCATE-Studie ist in der Tat nur die reine Remissionsinduktion betrachtet worden. Bei der Remissionsinduktion gibt es zwischen dem Rituximab- und dem Cyclophosphamid-Arm parallel oder analog zu den Ergebnissen der früheren RAVE-Studie in der Hinsicht keinen Unterschied. Insofern ist es tatsächlich so: Wir sehen hier eine reine Remissionsinduktion. In der klinischen Praxis verfahren wir schon anders. Wir machen im Anschluss eine Remissionserhaltung, in der Regel auch hier mit Rituximab, nach dem sogenannten MAINRITSAN-Schema. Insofern schließt sich in der klinischen Praxis eine Remissionserhaltung an. Das ist aber nicht Ziel und Sinn dieser Studie gewesen, die die Remissionsinduktionsphase für sich betrachtet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Lamprecht. – Ergänzend Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Ich darf vielleicht noch eine historische Komponente mit hineingeben. Diese Studie ist mit den Zulassungsbehörden, mit der FDA und der EMA, bereits vor sechs Jahren diskutiert worden. Zum damaligen Zeitpunkt gab es keine Zulassung für eine remissionserhaltende Therapie für das Rituximab. Insofern ist das damals als Vergleichspartner für die Remissionserhaltung ausgeschieden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. Dieser Hinweis ist ganz wichtig, Herr Götte. – Herr Niemann.

Herr Dr. Niemann: Die zweite Frage geht in eine ähnliche Richtung. Es wurde ausgeführt, dass es eine reine Remissionsinduktionsstudie war. Die EULAR-Leitlinie empfiehlt für die Erhaltungstherapie eine Dauer von mindestens zwei Jahren. Vor dem Hintergrund dieser Empfehlung und der Therapieziele und der Langzeitfolgen, wie beurteilen Sie da die Studiendauer dieser Studie von 52 Wochen?

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

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herr Lamprecht hat sich gemeldet. Herr Lamprecht, bitte, ich lasse Ihnen gern den Vortritt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Wir haben von Herrn Götte gehört, dass das Studiendesign damals nach der RAVE-Studie vom Design her, was die Remissionsinduktion betrifft, designt worden ist. Umgekehrt ist es so: Sie müssen immer unterscheiden, wenn Sie eine Studie designen, ob das eine Remissionsinduktionsstudie oder eine Remissionserhaltungsstudie sein soll. Das wird uns auch in Zukunft thematisch begleiten, weil die Remissionserhaltung anders von den verwendeten Rituximab-Gaben, Steroid-Gaben und dergleichen mehr weniger aggressiv aussieht, wenn man Steroid noch verwenden will. Dementsprechend hat es in der Vergangenheit entweder reine Remissionsinduktionsstudien gegeben, ursprünglich mit Cyclophosphamid im Vergleich zu anderen Schemata etc., dann in der RAVE-Studie, und es hat Remissionserhaltungsstudien gegeben. Insofern tue ich mich mit dem reinen Remissionsinduktionsstudiendesign hier nicht schwer, sondern das spiegelt die Bedürfnisse wider, die wir in der Remissionsinduktion haben. – Herr Anders hat sich gemeldet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Ich wollte das nur ergänzen. Ich sagte schon initial, dass das Kriterium der Remissionserhaltung oder der verminderten Schübe, das am Anfang von Herrn Götte genannt wurde, hier mit etwas Vorsicht betrachtet werden muss aus genau diesen Gründen, die Herr Lamprecht geschildert hat und was jetzt zur Sprache kam, dass die Erhaltungstherapie, die dem Endpunkt Anzahl der Schübe oder time to flare oder wie man das bezeichnen will, letzten Endes entsprechen würde, hier in der Studie nicht abgebildet, auch durch die Laufzeit von einem Jahr nicht ausreichend lang beobachtet wurde. Insofern meine ich auch, dass sich der Zusatznutzen hier insbesondere in dem ersten Jahr durch die bessere Induktion ergibt, die man nach einem Jahr gesehen hat, und dass man hinsichtlich der Frage der Dauertherapie, was in der Studie über ein Jahr hinaus nicht abgebildet war, glaube ich, nicht ohne Weiteres schlussfolgern kann, ohne eine entsprechende Vergleichstherapie, was Herr Lamprecht sagte, was eher Rituximab-Erhaltungstherapie wäre. Das ist hier nicht erfolgt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, es ist an der Stelle noch einmal darauf hinzuweisen, wie individualisiert die Therapie ist. Die Patienten werden eng beobachtet. Wir fürchten das Rezidiv. Das heißt, wir sind eher bereit, über einen längeren Zeitraum mehr Kortison, mehr Immunsuppression zu geben. Wenn das trotzdem wiederkommt, schlägt man sofort mit sehr hohen Dosierungen zu. Gerade die Remission in einer großen Studie abzubilden, ist sehr schwierig, weil die individuellen Verläufe vielgestaltig sind. Jeder, der solche Patienten hat, weiß, wie genau man hinschauen muss, Monitor die Nierenfunktion, Monitor die entzündliche Aktivität, Monitor das Befinden der Patienten. Ich habe viele Patienten, bei denen das erste Aufflackern nur eine große Müdigkeit und Abgeschlagenheit ist.

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

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt Frau Wöhl von der Fb-Med, dann Frau Wenzel-Seifert von der KBV.

Frau Wöhl: Vielen Dank. – Ich habe zwei Nachfragen an den pharmazeutischen Unternehmer: In Ihrer Stellungnahme haben Sie adressiert, dass Sie die Reduktion der

Glucocorticoid-Dosis auf unter 7,5 Milligramm pro Tag, also die Cushing-Schwelle, als neuen Endpunkt definiert haben. In Post-hoc-Analysen haben Sie den Anteil an Patienten ermittelt, bei denen die durchschnittliche Einnahme von Glucocorticoiden von mindestens 7,5 Milligramm pro Tag zwischen Tag 1 und Woche 26 auf unter 7,5 Milligramm pro Tag zwischen Woche 26 und Woche 52 reduziert werden konnte. Von Studienbeginn bis Woche 26 erhielten alle 164 Patienten des Prednison-Arms eine Glucocorticoid-Behandlung. Dabei war der Großteil der Anwendung der Glucocorticoide auf den gemäß Protokoll vorgesehenen Prednison-Behandlungszyklus zurückzuführen. Das bedeutet wiederum, dass alle Patienten des Prednison-Arms 60 Milligramm Prednison täglich ab Tag 1 mit Ausschleichen über 20 Wochen auf 0 Milligramm und somit eine Glucocorticoid-Dosis oberhalb dieser Cushing-Schwelle erhalten haben. Als Nenner für Ihre Responderanalyse geben Sie jedoch eine Anzahl von 154 Personen an.

Im Avacopan-Arm erhielten laut unseren Angaben zur Begleitmedikation bis Woche 26 143 Personen Glucocorticoide. Demzufolge können maximal 143 Personen Glucocorticoide oberhalb der Cushing-Schwelle erhalten haben. Sie beziehen sich bei Ihrer Responderanalyse im Nenner hingegen auf 155 Personen im Avacopan-Arm.

Des Weiteren erhielten auch laut Angaben zur Begleitmedikation ungefähr 90 Personen des Prednison-Arms, die ab Woche 26 noch unter Beobachtung standen, keine Glucocorticoide zwischen Woche 26 und Woche 52. In Ihrer Analyse wurden jedoch nur neun Personen als Responder gewertet. Können Sie uns bitte Ihr Vorgehen bei der Auswertung des Endpunktes noch einmal genauer erläutern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Götte, jetzt haben Sie etwas zu tun.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Ich will nicht selber in die ganzen Details gehen. Dazu kann gleich unser Statistiker etwas beitragen und vielleicht Frau Dr. Schlie-Wolter. Aber ich möchte generell noch einmal auf das Thema Cushing-Schwelle zu sprechen kommen, weil die Cushing-Schwelle von 7,5 Milligramm pro Tag, wie sie heute definiert wird – früher wurde sie bei 5 Milligramm gesehen, heute hat sich das ein wenig erhöht –, von besonderer Bedeutung ist, weil oberhalb dieser Cushing-Schwelle steroidassoziierte Nebenwirkungen überproportional zunehmen, insbesondere die schweren Infektionen.

Wenn man sich die in der Post-hoc-Analyse durchgeführten Vergleiche vor Augen führt, kommt es im Avacopan-Arm bei 14,2 Prozent der Patienten zu einem Unterschreiten der Cushing-Schwelle, während das im Vergleichsarm nur 5,8 Prozent waren. Dieser Unterschied, das haben wir statistisch berechnet, ist statistisch signifikant.

Aber ich würde gerne für die Detailbeantwortung unsere Statistik bitten, dass sie dazu Stellung nimmt und vielleicht auch Frau Schlie-Wolter. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Frau Schlie-Wolter.

Frau Dr. Schlie-Wolter (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Für das Dossier hatten wir das Thema mit verschiedenen Endpunkten abgedeckt, einmal die kumulative Gesamtdosis von Glucocorticoiden und die nichtstudienbegleitende Gabe von Steroiden. Damit konnten wir zeigen, dass im Avacopan-Arm weniger verabreicht wurde. Allerdings war dort, weil das patientenindividuelle Daten waren, eine statistische Analyse nicht tiefgehend möglich. Im Zuge der Stellungnahme ist dieser Endpunkt Cushing-Schwelle kreierte worden. Auslöser dafür war die Frage: Was ist mit den Patienten, die zu Studienwoche 26 und Woche 52 keine Remission erhalten hatten? Wir hatten eingangs besprochen, dass laut Definition der BVAS gleich null gesetzt sein muss, und es durften keine vier Wochen vor diesem Zeitpunkt Steroide eingenommen worden sein.

Da konnten wir sehen, dass zu Studienwoche 26 der Anteil an Patienten mit Prednisoneinnahme zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar war, aber unter

Avacopan zu Woche 52 deutlich reduziert werden konnte, wie Herr Götte sagte, mit signifikanten Effekten auch hinsichtlich der Cushing-Dosis.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schlie-Wolter. – Gibt es vom pU dazu noch Ergänzungen? – Das sehe ich nicht. Dann frage ich Frau Wöhl: Sind sie zufrieden? – Eher nein.

Frau Wöhl: Ja. Ich würde mit der zweiten Frage direkt fortfahren. – Sie haben in Ihrer Stellungnahme auf eine Tabelle 4 (4.7) in Modul 4 verwiesen, in der wir laut Ihrer Stellungnahme unter anderem das risk ratio mit Zugang 95 Prozent Konfidenzintervall, jeweils adjustiert nach den drei Stratifizierungsfaktoren bei der Randomisierung einsehen können. In dieser besagten Tabelle konnten wir jedoch nur die Effektschätzer, die innerhalb dieser drei Strata berechnet wurden, einsehen, nicht jedoch den Schätzer unter Adjustierung nach diesen Faktoren. Könnten Sie das relative Risiko unter Berücksichtigung dieser drei Faktoren für sämtliche dichotome Endpunkte nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer äußert sich? Yes or no? – Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Das können wir gern nachliefern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bis Freitag, bitte. – Danke. – Bitte schön, Frau Wöhl.

Frau Wöhl: Vielen Dank. Das war es.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. Danke. – Dann habe ich Frau Wenzel-Seifert und dann Herrn Niemann. Bitte schön, Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte kurz zur Frage der remissionserhaltenden Therapie nach Behandlung mit Rituximab zurück. Sie haben ausgeführt, Herr Professor Lamprecht, dass aufgrund der RAVE-Studie, hatte ich den Eindruck, gezeigt worden ist, dass die so früh oder überhaupt nicht erforderlich ist. Sie war, das wurde vom pU erwähnt, zum Zeitpunkt des Beginns der Studie auch noch nicht zugelassen. Ich hätte gern gewusst: Was machen Sie in der Praxis? Wenn Sie einen Patienten mit Rituximab behandeln, bekommt der eine remissionserhaltende Therapie, oder ab wann bekommt er die?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Lamprecht, Sie wurden direkt angesprochen.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Er bekommt eine remissionserhaltende Therapie analog zu dem, was sich aus den MAINRITSAN-Studien ergeben hat, dass man im Anschluss nach drei Monaten nach der eingetretenen Remissionsinduktion, die individuell unterschiedlich liegt, dann in die Remissionserhaltung jetzt präferenziell mit Rituximab einschwenkt, mit diesen 500 Milligramm, die man am Tag 0 14 gibt und dann alle sechs Monate weiter. Es gibt noch andere remissionserhaltende Schemata, die sich aus der RITAZAREM-Studie ergeben werden, die ist aber noch nicht publiziert, in ihrer Remissionserhaltung.

Vielleicht als Update noch einmal der Hinweis auf das Update der EULAR-Recommendations zum Management der ANCA-assoziierten Vaskulitis, wie sie in Kopenhagen Anfang des Monats vorgestellt worden ist. Dort wird die Remissionserhaltung auf der Basis der RAVE-Studie, der MAINRITSAN-Studien in Kumulation dieser Erkenntnisse empfohlen, vorzugsweise mit Rituximab nach den besagten Schemata. Das ist soweit geklärt und wird in der klinischen Praxis bei jedem Patienten, den wir haben, so gehandhabt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Lamprecht. – Herr Professor Haller.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Ich glaube, das hatte ich vorher schon gesagt, das ist sehr wichtig. Die Empfehlungen, die wir haben, sind Empfehlungen. Die geben uns Hinweise für die individuellen Patienten. Der Verlauf ist aber bei den einzelnen Patienten kompliziert, sodass die Patienten eher länger und eine höhere Remissionstherapie

erhalten, als in den Empfehlungen vorgesehen ist. Das ist wichtig. Ausgehend von der klinischen Symptomatik kann man sich gut vorstellen, wenn dort Organfunktionen, vor allen Dingen die Niere, gefährdet sind, wenn man das Gefühl hat, die Patienten kommen beim nächsten Rezidiv an die Dialyse, dann läuft die Remission bei den meisten Patienten.

Die Empfehlungen sind, das ist der große Unterschied, dadurch gekennzeichnet, möglichst wenig Toxizität, immer diese Gradwanderung zwischen beiden. Deshalb ist es so wichtig, jetzt einen neuen Komplement-Inhibitor zu haben. Das verändert für uns das therapeutische Vorgehen erheblich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Ich habe Herrn Professor Anders und Professor Lamprecht zum Nachklapp, dann sind Sie wieder an der Reihe, Frau Wenzel-Seifert.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Die Induktionstherapie ist in der Studie gut abgebildet. Ich glaube, was vielleicht etwas irritierend ist, die Studie hat zwei Endpunkte, einmal den 6-Monats-Endpunkt, wo man den Eindruck gewinnt, es wäre non-inferior aber nicht superior. Die Superiorität ist erst nach einem Jahr gezeigt worden. Das macht aber die Studie nicht zu einer Erhaltungstherapiestudie, sondern das ist nach wie vor die Induktion. Die Induktion wird hier nach einem Jahr nach diesem speziellen Regime bewertet. Das ist klinisch sehr bedeutsam. Das, glaube ich, darf man nicht minimieren. Aber der Einwand hinsichtlich der Erhaltungstherapie, der durch die Frage von Frau Wenzel-Seifert kam und die Herr Lamprecht hinsichtlich der inzwischen üblichen Erhaltungstherapie, die man mit Rituximab nach sechs Monaten beginnt, ist in dieser Studie nicht abgebildet und deshalb, glaube ich, hinsichtlich der Erhaltungstherapie wenig aussagekräftig. Aber für die Induktion ist dieser Endpunkt 52 Wochen sehr bedeutsam und ein erheblicher Zusatznutzen – das haben wir alle im Gleichklang gesagt –, insbesondere hinsichtlich der verminderten Glucocorticoid-Toxizität.

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

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Vielleicht noch zwei ergänzende Sätze zu den neuen EULAR-Recommendations, auch das mit abbildend, was Professor Haller gerade hinsichtlich des individuellen Verlaufs hervorgehoben hat. Die Remissionserhaltung wird in den neuen EULAR-Richtlinien und der MAINRITSAN-Studie-III Rechnung tragen für mindestens 24 bis 48 Monate in Abwägung des individuellen Risikos der Patienten oder des Patienten. Wir kennen Risikofaktoren für die Rezidivhäufigkeit, wie die PR3-ANCA versus MPO-ANCA und dergleichen mehr. Das wird in den neuen Recommendations jetzt empfohlen.

Das Zweite vielleicht schon als wichtiger Hinweis: In den neuen EULAR-Recommendations, wenn sie denn publiziert werden – sie sind, wie gesagt, bisher auf der EULAR-Tagung erst mündlich dargestellt worden –, wird in der Remissionsinduktion schon darauf hingewiesen, dass Avacopan als steroidsparende Therapie auf der Grundlage der Daten der ADVOCATE-Studie zur Verfügung steht und als Therapieoption erwogen werden sollte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Wenzel-Seifert.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Vielen Dank. Das beantwortet meine Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Niemann, GKV SV.

Herr Dr. Niemann: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer zu der Analyse der Nebenwirkungen. In der Nutzenbewertung wurde angemerkt, dass bei den Auswertungen zu den Nebenwirkungen Ereignisse der Grunderkrankung nicht herausgerechnet wurden. Meines Erachtens haben Sie das in der Stellungnahme auch nicht vorgelegt. Deshalb meine Frage: Können Sie das nachliefern?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Das ist richtig. Bisher sind die Nebenwirkungen nur in der Gesamtheit für alle Nebenwirkungen berichtet worden, für die schweren und auch für die steroidassoziierten Nebenwirkungen. Es wird sicher noch eine Subauswertung geben und auch eine entsprechende Publikation. Auf die Schnelle werden wir das nicht liefern können, weil die Daten in den USA bei ChemoCentryx, dem Originator der Substanz, liegen. Aber ich weiß, dass diese Auswertung in der Mache ist, wie man sagt, und dass die Daten kommen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aber die helfen uns dann nicht mehr für diese Nutzenbewertung. – Herr Niemann, damit müssen wir leben. Herr Niemann, haben Sie weitere Fragen?

Herr Dr. Niemann: Nein, vielen Dank. Es ist alles geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in den Chat. Frau Wenzel-Seifert, bitte.

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ich wollte noch einmal zur eGFR fragen. In der Nutzenbewertung wurde uns ausgehend von den Basalwerten, die zu Beginn der Studie waren, da war die eGFR in beiden Studienarmen um die 45 Milliliter. Jetzt zeigte sich im Rahmen der Studie eine Reduktion der eGFR. Das ist auch von Ihnen in den Stellungnahmen positiv bewertet worden. Was wir aber benötigen, um diese Auswertungen, wie sie hier vorgelegt wurden, diese Mittelwertdifferenzen, bewerten zu können, die Relevanz bewerten zu können, ist: Wie sehen Sie das Ausmaß, das sich in den Daten, die hier abgebildet wurden, zeigt? Das ist eine Reduktion der eGFR im Interventionsarm um 7,5 Milliliter und im Vergleichsarm um 4 Milliliter. Die Differenz zwischen beiden sind dann 3 Milliliter. Ist das aus Ihrer Sicht eine klinisch relevante Verbesserung der eGFR bei dieser Betrachtung der eGFR? Das müssen wir jetzt einmal festhalten. Es gibt sicherlich noch andere Operationalisierungen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Wenzel-Seifert. – Herr Professor Haller, dann Herr Götte.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Herzlichen Dank für die Frage. Das ist für die Nephrologen der wichtigste Parameter. Das heißt, wir schauen uns die Patienten an. Wir schauen in jedem Gespräch, wollen die Patienten wissen: Wie ist die Nierenfunktion? Was ist mit der Nierenfunktion passiert? Nimmt die eGFR weiter ab? Für uns ist es, wie gesagt, der Verlaufparameter. Normalerweise ist es so, dass wir behandeln, wir haben Verlust, dann wird die Erkrankung hoffentlich gestoppt. Die Tatsache, dass wir eine Verbesserung sehen, nachdem man die entzündliche Aktivität, die Antikörperaktivität gestoppt hat, ist toll, dass es überhaupt besser wird. Auch der kleine Bereich, den wir hier haben, zeigt uns, da stabilisiert sich etwas, und möglicherweise geht es aufwärts.

Ganz offen: Das sehen wir erst seit der Einführung von Komplement-Inhibitoren bei solchen entzündlichen Erkrankungen. Wie sehr sich das auswirkt, wird man in zukünftigen Studien sehen. Aber die Stabilisierung und der leichte Anstieg sind für die Patienten und für uns signifikant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Haller. – Herr Götte, Sie hatten sich noch gemeldet, und dann Herr Professor Anders.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. – Ich darf vielleicht noch einmal auf die Daten zurückgreifen, über die wir sprechen. Der Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen zu Woche 26 betrug 2,9 Milliliter pro Minute, nach 52 Wochen war der Unterschied sogar noch größer geworden, nämlich 3,2. Dann möchte ich noch auf die Auswertung einer Subgruppe hinweisen: Das ist eine Subgruppe von etwa 100 Patienten, die eine sehr schlechte Ausgangssituation hatten. Die hatten eine GFR von unter 30 Milliliter pro Minute. Das entspricht etwa dem CKD-Stadium 4. Hier war die Erholung der

Nierenfunktion noch wesentlich deutlicher. Der Unterschied betrug hier zwischen den beiden Therapiearmen 5,5 Milliliter zugunsten von Avacopan. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Götte. – Jetzt Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Numerisch erscheint der Unterschied gering. Aber wenn man bedenkt, dass im Verlauf der Abfall, die GFR slope, wie wir das nennen, über die Zeit – – Ein Unterschied von 3 Millilitern pro Jahr würde sich in mindestens einem Jahr oder mehreren Jahren späterer Dialysepflichtigkeit auswirken. Ich mag noch einmal an die Analogie zum hohen Blutdruck erinnern. In den Blutdruckstudien wird auch ein Unterschied von ungefähr nur 5 mmHg, was numerisch relativ gering erscheint, als hochsignifikant erachtet, weil das der Mittelwert aus allen Patienten ist. Das kann im Einzelfall durchaus viel größer sein. Der Unterschied im Mittelwert unterschätzt wahrscheinlich die Bedeutung für den einzelnen Patienten, der dahintersteckt, wobei sich das insbesondere bei der GFR hinten heraus in dialysefreien Jahren widerspiegelt, wenn ein Patient nicht vorher an der Infektion verstorben ist. Das betrachten wir als Nephrologen als hochrelevant.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Anders. – Frau Wenzel-Seifert, Nachfrage oder Frage beantwortet?

Frau Dr. Wenzel-Seifert: Ist beantwortet, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann habe ich jetzt noch Herrn Niemann, GKV-SV.

Herr Dr. Niemann: Ich habe zu dieser Bewertung der eGFR-Veränderung eine Nachfrage. Es wurde gesagt, das ist eine Studie zur Bewertung der Remissionsinduktion. Wir haben mit der Rituximab-Hintergrundtherapie keine Erhaltungstherapie. Insofern frage ich mich: Inwieweit kann man überhaupt valide die Entwicklung der eGFR über Woche 24 hinaus bewerten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Niemann. – Wer möchte dazu etwas sagen? Herr Professor Haller, bitte schön.

Herr Prof. Dr. Haller (Medizinische Hochschule Hannover): Das ist eine sehr gute Frage. Als Nephrologen mit klinischer Erfahrung gehen wir davon aus, weil wir die Stabilisierung bzw. den leichten Anstieg, also die Erholung der Nierenfunktion sehen, dass sich das positiv auswirkt. Aus der Studie selber ist das – so war sie auch nicht angelegt – wirklich schwieriger zu sehen. Noch einmal: Wir sehen das eigentlich sonst nie. Für chronische Niereninsuffizienz ist es immer ein leichter Abfall dieser Stabilisierung, und der leichte Anstieg gibt uns große Hoffnungen, dass das dann durchhält. Herr Anders hat schon darauf hingewiesen. Das sind Jahre ohne Dialyse.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Anders.

Herr Prof. Dr. Anders (DGfN): Wir haben es bei der ANCA-Vaskulitis mit einer akuten, manchmal perakuten Nierenschädigung zu tun, bei der die langfristige Prognose der Niere stark davon abhängt, was in den ersten Wochen passiert bzw. was in der Phase passiert, bevor man die Diagnose gestellt hat. Dann ist das Ziel, diesen akuten Schädigungsprozess so rasch wie möglich zu stoppen. Dem Wirkmechanismus des Komplement-Inhibitors ist es geschuldet, dass man hier annehmen kann, dass es sich um eine primäre Protektion von noch akuter Schädigung handelt, die rasche Unterdrückung von entzündlicher Pathologie, was sich hinten heraus als mehr erhaltende Nierenfunktion zeigt. Das ist keine Nierenregeneration oder so etwas. Das ist nicht der Effekt in den Monaten 6 bis 12. Das ist die rasch eintretende antientzündliche Wirkung, die ich sonst vielleicht nur mit einer hohen Steroiddosis erreichen konnte.

Dass sich hier die Komplement-Blockade noch besser zeigt als die Steroidgabe, deutet vielleicht darauf hin, dass der Komplement-Inhibitor spezifischer in der Niere selber noch die Schädigung unterdrücken kann, als Steroide dazu in der Lage sind. Wir betrachten bei der ANCA-Vaskulitis als Endpunkt immer den BVAS. Da ist die systemische Vaskulitis eigentlich

der Endpunkt. Aber wenn man auf die GFR schaut, dann ist die Frage, wie stark der Schutz im Zielorgan Niere ist. Hier scheint der Komplement-Inhibitor offenbar besonders potent zu sein, und das sehr wahrscheinlich in den ersten Wochen der Therapie. Das ist das, wohin die ganzen Kommentare zu den zurückliegenden Fragen gingen, dass hier offenbar die Potenz vor allem am Anfang vorhanden ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Anders. – Jetzt habe ich Herrn Professor Lamprecht.

Herr Prof. Dr. Lamprecht (Universitätsklinikum Schleswig-Holstein): Vielleicht noch einmal in Ergänzung zu meinen Kollegen aus der Nephrologie: Dass es dem Wirkmechanismus des Avacopan geschuldet ist, kann man zumindest erahnen, weil das Auseinanderklaffen dieser beiden Kurven für die eGFR zwischen dem Standard of Care und dem Avacopan-Arm – – Der ereignet sich ungefähr ab Woche 8 oder zehn spätestens. Das ist ein derart früher Zeitpunkt in der Therapie, den wir bisher in vergangenen Studien nie gesehen haben. Das deutet darauf hin, dass dieser Effekt wesentlich dem Wirkmechanismus des Avacopan geschuldet ist, weil es an der Stelle die Neutrophilen hemmt.

Um noch einmal in die Kerbe hineinzuhauen, in die meine Kollegen aus der Nephrologie hineingehauen haben: Ich bin der Rheumatologe. Auch in unserer Wahrnehmung ist es sensationell, dass hier die GFR auseinandergeht und wir im Vergleich zum Standard of Care im Avacopan-Arm eine tatsächliche Besserung der eGFR sehen. Das ist so, wie es Herr Anders und Herr Haller ausgeführt haben. Das erspart den Patienten Jahre an Dialyse. Es wird ein nicht kleiner Anteil an Patienten sein, denen das letztendlich erspart bleibt. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Professor Lamprecht. – Herr Niemann, Frage beantwortet?

Herr Dr. Niemann: Ja, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Dann habe ich keine Wortmeldungen mehr. Ich gebe dem pharmazeutischen Unternehmer das Schlusswort. Ich nehme an, Herr Dr. Götte, Sie machen das? Bitte schön, Herr Götte.

Herr Dr. Götte (Fresenius vertreten durch Vifor Pharma): Vielen Dank. Das mache ich sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Die mündliche Anhörung heute hat uns Gelegenheit gegeben, zur Nutzenbewertung von Avacopan bei der ANCA-assoziierten Vaskulitis Stellung zu nehmen. Wir hoffen, dass wir alle Ihre Fragen zum Therapiegebiet zu Avacopan und zur ADVOCATE-Studie beantworten konnten.

Ich versuche, nochmals kurz zusammenzufassen, was die Diskussion aus unserer Sicht ergeben hat: Erstens: Avacopan begründet einen neuen Wirkmechanismus für die Behandlung von schwerer aktiver GPA und MPA durch Blockade des Komplement C5a-Rezeptors, der deutliche Vorteile für Patienten mit sich bringt. Die im Vergleich überlegene Remissionserhaltung, verbunden mit einer signifikanten Steroideinsparung, einer deutlich besseren Lebensqualität und einer schnelleren Wiedergewinnung der Nierenfunktion durch Avacopan ist patientenrelevant und trägt zur Verbesserung der künftigen Versorgung von Patienten mit GPA und MPA bei. Drittens: Der von uns beantragte beträchtliche Zusatznutzen für Avacopan gründet sich auf eine überlegene Remissionserhaltung, auf die Vermeidung einer wiederkehrenden Vaskulitis und auf ein wesentlich besseres Sicherheitsprofil für Avacopan im Vergleich zum Standard of Care mit den üblichen hohen Steroiddosen. – Wir bedanken uns sehr für die heutige Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung, Herr Götte. Herzlichen Dank auch an Herrn Haller, Herrn Anders, Herrn Lamprecht, dass Sie uns ausführlich Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das, was hier diskutiert worden ist, selbstverständlich in unsere Bewertungsdiskussion einbeziehen. Damit können wir diese

Anhörung beenden. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, noch einen schönen Resttag. Damit beende ich diese Anhörung. – Danke schön und noch einen schönen Tag.

Schluss der Anhörung: 12:08 Uhr