



# Mündliche Anhörung

gemäß 5 § 35 a Abs. 3 Satz 2 SGB V  
**des Gemeinsamen Bundesausschusses**

**hier: Ravulizumab (D-952)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 23. Oktober 2023  
von 12:00 Uhr bis 12:51 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Emmermann

Herr Dr. Konieczny

Frau Dr. Salmen

Herr Dr. Brand

Angemeldeter Teilnehmender des **Krankheitsbezogenen Kompetenznetzes Multiple Sklerose (KKNMS):**

Herr Prof. Dr. Kleiter

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Münster:**

Herr Prof. Dr. Lünemann

Angemeldete Teilnehmende des **Fördervereins Neuromyelitis optica Studiengruppe (NEMOS) e. V.:**

Herr Prof. Dr. Aktas

Herr Prof. Dr. Paul

Angemeldeter Teilnehmender des **LVR-Klinikums Düsseldorf:**

Herr PD Dr. Ringelstein

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

Herr Prof. Dr. Rascher

Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Ferrer Deutschland GmbH:**

Frau Dr. Elsner

Frau Palzhoff

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Woltersdorf

Herr Dimitrov

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa):**

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschusses Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörungstag und beschäftigen uns jetzt mit einem neuen Anwendungsgebiet von Ravulizumab, jetzt NMOSD. Als Basis der heutigen Anhörung haben wir die Dossierbewertung des IQWiG vom 8. September 2023 und das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers. Wir haben Stellungnahmen erhalten vom pharmazeutischen Unternehmer, von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, namentlich von Roche Pharma AG und von Klinikern, vom Krankheitsbezogenen Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose, von NEMOS e. V, vertreten durch Herrn Professor Aktas aus Düsseldorf und Herrn Professor Paul von der Charité, von Herrn Professor Lünemann von der Medizinischen Fakultät der Uniklinik Münster und von Herrn Privatdozent Dr. Ringelstein vom Zentrum für Neurologie und Neuropsychiatrie, ebenfalls Düsseldorf, aber jetzt LVR-Klinikum, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft und vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Emmermann, Herr Dr. Konieczny, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Brand, für das Krankheitsbezogene Kompetenznetzwerk Multiple Sklerose Herr Professor Dr. Kleiter, für das Universitätsklinikum Münster Herr Professor Dr. Lünemann, für die NEMOS Studiengruppe Herr Professor Dr. Aktas, für das LVR-Klinikum Düsseldorf Herr PD Dr. Ringelstein – er hat abgesagt –, für die AkdÄ Herr Professor Dr. Rascher und Herr Professor Dr. Lempert, für Ferrer Deutschland GmbH Frau Elsner und Frau Palzhoff – Fragezeichen –, für Roche Pharma Frau Dr. Woltersdorf und Herr Dimitrov – Fragezeichen – und für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, dann treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Frau Emmermann (Alexion):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte schön, Frau Emmermann, Sie haben das Wort.

**Frau Emmermann (Alexion):** Herzlichen Dank. – Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Zunächst würde ich uns gerne kurz vorstellen. Meine Kollegin Frau Dr. Salmen ist bei Alexion im Bereich Market Access für die Neurologie zuständig. Herr Dr. Marek Konieczny ist Medical Advisor im Bereich der Neurologie, und Herr Dr. Brandt unterstützt uns bei methodischen Fragestellungen. Mein Name ist Antje Emmermann, ich leite den Bereich Market Access bei Alexion.

Wir sprechen heute über Neuro-myelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen oder kurz NMOSD. NMOSD ist eine seltene und schwerwiegende Autoimmunerkrankung des zentralen Nervensystems, die durch einen schubförmigen Verlauf gekennzeichnet ist und zu schweren irreversiblen Behinderungen und Schädigungen führt. In der Krankheitsentwicklung spielt das Komplementsystem, das ein Teil des angeborenen Immunsystems ist, eine zentrale Rolle. Dabei entstehen Antikörper gegen Aquaporin-4, einem Protein auf der Oberfläche von Zellen im ZNS. Dies führt zur Aktivierung der Komplementkaskade, und es kommt zur Ausbildung eines Proteinkomplexes, dem sogenannten Membranangriffskomplex, der Zellen perforiert und damit abtötet. Daraus resultiert die komplementabhängige Gewebeschädigung im ZNS, die sich klinisch im Schubereignis widerspiegelt.

Jeder Schub kann, anders als bei verwandten Erkrankungen wie der multiplen Sklerose, zu irreversiblen Behinderungen führen. Die Schübe sind insbesondere durch Schmerzen,

Spasmen und Lähmungen gekennzeichnet. Eine Läsion des Sehnervs kann mit einer vollständigen Erblindung einhergehen. 41 Prozent der Patienten erblinden innerhalb von fünf Jahren auf mindestens einem Auge. Die Läsion des Rückenmarks kann zu einer Querschnittslähmung und damit den Verlust der Gehfähigkeit führen. Mehr als ein Viertel der Patienten ist innerhalb von sechs Jahren auf einen Rollstuhl angewiesen.

NMOSD betrifft vor allem Frauen. Der Krankheitsbeginn liegt meist im dritten und vierten Lebensjahrzehnt, also mitten im produktivsten Lebensabschnitt, dem Aufbau einer Familie, der Berufstätigkeit. Die Patientinnen und Patienten leben mit der Angst vor dem nächsten Schub, der von einem Tag zum nächsten einen dramatischen Verlust an Fähigkeiten mit sich bringen kann. Daher ist in der Behandlung der NMOSD die Schubfreiheit, also die Vermeidung eines jeden weiteren Schubes das absolute Ziel der Behandlung.

Ravulizumab ist ein Inhibitor der terminalen Komplementkaskade und verhindert damit die Bildung des zellschädigenden Membranangriffskomplexes. Auf diese Weise greift Ravulizumab hochspezifisch an der Ursache der Erkrankung der komplementvermittelten Zellschädigung im ZNS an und verhindert somit das Auftreten von Schüben. Es kommt wahrscheinlich innerhalb eines Berufslebens selten oder nie vor, dass man bei einem Arzneimittel in den klinischen Studien eine hundertprozentige Wirksamkeit sieht. Bei Ravulizumab haben wir in der Zulassungsstudie für NMOSD über 90 Wochen, also einer fast zweijährigen Studiendauer, bei keiner Patientin und keinem Patienten einen bestätigten Schub gesehen.

In der vorgelegten Netzwerkmetaanalyse zeigten sich im Vergleich zur zVT Satralizumab in den Endpunkten Zeit bis zum ersten bestätigten Schub sowie bestätigte jährliche Schubrate statistisch signifikante Vorteile der Ravulizumab-Behandlung. In den beiden Zulassungsstudien von Satralizumab zeigten 11 bzw. 22 Prozent der Patienten über den Zeitraum von 24 Wochen Schübe. Damit ist die Schubvermeidung unter Ravulizumab effektiver. Über einen indirekten Vergleich von Ravulizumab mit Eculizumab konnte eine vergleichbare Wirksamkeit erzielt werden.

Mit der externen kontrollierten Studie und den darauf basierenden indirekten Vergleichen hat Alexion die bestverfügbare Evidenz vorgelegt. Zur Zeit der Studiendurchführung war keine der anderen modernen Therapien zugelassen, und ein Vergleich zu Eculizumab hätte aufgrund der überragenden Wirksamkeit 8.600 Patienten in der Studie erfordert. Eculizumab wurde als erste der modernen Therapien in der NMOSD zugelassen. Ravulizumab ist eine gezielte Weiterentwicklung von Eculizumab mit einem deutlich verlängerten Dosierungsintervall von acht Wochen und damit sechs bis sieben verlässlich planbaren Infusionen im Jahr und einer individuell körperegewichtsbasierten Dosierung. Die Sicherheit von Ravulizumab wurde mittlerweile bei über 1.400 Patienten in Phase-III-Studien in verschiedenen Indikationen in der Nephrologie, Hämatologie und Neurologie demonstriert. Aus der klinischen Anwendung liegen Daten über 11.000 Patientenjahre seit der Erstzulassung 2018 vor.

Wir sehen damit einen Anhaltspunkt für einen erheblichen Zusatznutzen gegenüber der zVT-Satralizumab. Damit würde ich schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Welche Entscheidungskriterien gibt es für die Auswahl bestimmter Therapieoptionen bei der NMOSD? Existiert unter Berücksichtigung der bereits zugelassenen Therapieoptionen aus ihrer Sicht ein spezielles Patientenkollektiv, für das Ravulizumab besonders infrage kommt, oder sagen Sie, wie es von Frau Emmermann vorgetragen wurde, dass aufgrund der Wirksamkeit hier ausnahmslos alle Patienten, insbesondere Patientinnen, für die Behandlung mit Ravulizumab infrage kommen? Dazu hätte ich gerne Ihre Einschätzung, damit wir das einordnen können. Wer möchte von den Klinikern beginnen? – Herr Aktas hat sich gemeldet. Bitte geben Sie eine Nachricht im Chat, weil ich nicht alle auf meinem Bildschirm sehe. Herr Professor Aktas, bitte.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Vielen Dank für die Möglichkeit, das kommentieren zu dürfen. Grundsätzlich kommen aus klinischer Sicht alle Patientinnen und Patienten mit einer Aquaporin-4 seropositiven NMOSD infrage. Man muss Ravulizumab im Kontext des Eculizumab sehen, das wir bereits in der klinischen Nutzung haben. In dem Kontext ist es ein Vorteil, dass wir im Gegensatz zum Eculizumab Ravulizumab bereits nach der ersten Attacke oder nach dem ersten Schub nutzen können, da Eculizumab als Komplementblockade erst bei dem zweiten Schub einsetzbar war. In dem Zusammenhang ist es so: Die allererste Patientenpopulation ist rein praktisch gesehen diejenige, die bereits auf Eculizumab ist, denn rein aus dem Alltag heraus stellt es sicherlich einen relevanten Vorteil dar, wenn die Patientinnen und Patienten statt alle zwei Wochen, jetzt alle acht Wochen diese Infusion brauchen, bei – das muss man sagen – anzunehmend vergleichbarer Wirkung.

Ich möchte das mit einem praktischen Beispiel illustrieren: Wir haben in unserem Klinikum beim letzten Jahreswechsel, also 2022/2023, eine junge Patientin, eine 18-Jährige, mit einer schweren Rückenmarksentzündung, einer Myelitis gehabt. Es hat einen Moment gebraucht, bis wir tatsächlich eine NMOSD feststellen konnten. Sie hat zweimal einen Schub gehabt, eine Myelitis-Attacke, die auch eine Plasmapherese erforderte – über die Feiertage hinweg mit allen Belastungen und Schwierigkeiten, die es über die Feiertage bei einer solchen intensiven Medikation gibt. Da sie zwei Schübe hatte und schwer beeinträchtigt war, haben wir sie auf Eculizumab eingestellt, auch unter der Vorstellung, dass es eine sehr rasch wirksame Therapie ist, die eine höchste Wirksamkeit hat. Diese Patientin haben wir dadurch erfolgreich stabilisieren können. Ich habe sie gerade vor ein paar Wochen gesehen, sie läuft wieder herum und ist nicht mehr ans Bett gebunden. Diese Patientin leidet sehr stark darunter, alle zwei Wochen zu uns kommen zu müssen, sodass sie sogar zwischendurch zwei Monate lang ohne Therapie blieb. Wir hatten schon Sorge, dass sie wieder einen Schub haben könnte, da bei ausbleibender Komplementblockade ein Rebound-Schub droht. Wir stellen sie gerade auf Ravulizumab um, weil das rein praktisch gesehen einen relevanten Vorteil darstellt, das alle acht statt alle zwei Wochen zu machen. – Das als mögliches Szenario.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Lünemann, Sie haben sich auch gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Ich wollte mich noch kurz entschuldigen, weil ich anfangs Probleme mit dem Audiosignal hatte. Das hat sich jetzt insofern beheben lassen können, als dass ich den Computer gewechselt habe. Ich habe dem, was Herr Aktas gesagt hat, nichts hinzuzufügen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Lünemann. Gibt es andere Wortmeldungen von den Klinikern? – Das sehe ich nicht.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Doch, ich habe mich gerade gemeldet. Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer war das? Bei mir im Chat sehe ich nichts. Entschuldigung. Das ist Herr Professor Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich möchte zuerst das bestätigen, was Herr Aktas gesagt hat. Sie haben gefragt, wie die NMOSD behandelt wird, und wir haben zugelassene Medikamente, die in der Firstline eingesetzt werden, zum einen Eculizumab, gerade ausführlich erwähnt, Satralizumab und Inebilizumab. Aber es gibt auch die Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, und da wird eine weitere Antikörpertherapie jetzt außerhalb der Zulassung des Rituximab, mit dem es eine sehr lange Erfahrung gibt, erwähnt und empfohlen, und zwischen einem dieser vier Medikamente wird in der Regel gewählt, wenn man einen NMOSD-Patienten behandeln möchte. Jeder Patient mit der nachgewiesenen Diagnose, der eine Aquaporin-4-positive NMOSD hat, gehört auch behandelt. Das ist in der Einleitung richtig gesagt worden.

Was spielt eine Rolle in der Differentialtherapie oder Entscheidung, welche Therapie gewählt wird? Zum einen die Verfügbarkeit des Medikaments, die in Deutschland zum Glück gegeben

ist, zum zweiten Komorbiditäten. Viele NMOSD-Patienten haben weitere Autoimmunerkrankungen, beispielsweise eine rheumatoide Arthritis oder Myasthenie, und da würde man die Therapie der NMOSD auswählen, wie man dann die Komorbidität, die Autoimmune mitbehandelt. Zum Beispiel wäre ein Komplementinhibitor wie das Eculizumab oder Ravulizumab gut geeignet für einen Patienten, der zusätzlich eine Myasthenie hat, oder beispielsweise das Satralizumab für einen Patienten, der gleichzeitig eine rheumatoide Arthritis hat. Natürlich spielen auch die Compliance und die Darreichungsform eine große Rolle, das ist heute schon erwähnt worden. Dahin gehend ist es ein großer Fortschritt, wenn es jetzt einen Komplementinhibitor mit einem verlängerten Dosierungsintervall gegenüber den zwei Wochen gibt, weil die anderen Medikamente schon in größeren Intervallen gegeben werden, das Satralizumab alle vier Wochen und das Inebilizumab alle sechs Monate.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Kleiter. – Jetzt habe ich Fragen von Frau Müller, KBV, und von Frau Faßhauer, Patientenvertretung. Zuerst Frau Müller, bitte schön.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe nur zwei kurze Fragen. Es geht mir primär um den indirekten Vergleich gegen Eculizumab. Das IQWiG hat unter anderem die mangelnde Positivität, dass also praktisch nicht die gleichen Patienten in den Studien eingeschlossen waren, kritisiert und darauf hingewiesen, dass Patienten in der Ravulizumab-Studie bereits ab dem ersten Schub eingeschlossen, in der Eculizumab-Studie erst ab dem zweiten Schub zugelassen, aber trotzdem mit drin sind. Sie haben dazu die Medianwerte und die Mittelwerte vorgelegt bei den Baseline-Charakteristika zu den beiden Studien insgesamt wie viele Vortherapien. Die sind deutlich höher in der Eculizumab-Studie. Die Anzahl ist fast doppelt so hoch, aber die Frage ist: Wissen Sie, wie viele Patienten im ersten Schub in der Eculizumab-Studie waren? Für die ist es nicht zugelassen. Vielleicht auch die Frage an die Fachgesellschaften, wie Sie das eben berichtet haben. Ravulizumab hat eine frühere Zulassung als Eculizumab. Wird in der Praxis Eculizumab bereits ab dem ersten Schub eingesetzt oder empfohlen, also bevor es zugelassen ist?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Dann haben wir zuerst den pharmazeutischen Unternehmer, danach Herrn Lünemann als ersten für die Kliniker. Aber zunächst der pU zur ersten Frage. Herr Konieczny, bitte.

**Herr Dr. Konieczny (Alexion):** Ich beziehe mich jetzt auf die erste Frage. Es ist, wie Sie gesagt haben, so, dass es Unterschiede in den Baseline-Charakteristika der Studienpopulation bezüglich der erlittenen Schübe vor Studienbeginn gab. Dennoch gab es im Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Bereichen Morbidität und Sicherheit. Es konnte also eine gleichwertige Schubprävention beziehungsweise Schubrisikoreduktion unabhängig von der Krankheitslast und der Art der vorangegangenen Schübe bei Patienten gezeigt werden. Für Ravulizumab konnte, wie eingangs erwähnt, bei allen Patienten eine absolute Schubfreiheit bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes von beinahe zwei Jahren gezeigt werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann Herr Lünemann zum zweiten Teil, danach frage ich Frau Müller, ob die Frage beantwortet ist. Herr Lünemann.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Die zweite Frage ging an die Kliniker. Das ist die Frage, ob wir bereits beim ersten Schub mit Eculizumab behandelt haben. Das haben wir in der Regel nicht gemacht, weil die Zulassung so gewesen ist, dass es erst ab dem zweiten Schub zugelassen ist. Ziel der Behandlung ist es, möglichst jeden Schub zu vermeiden und gleich nach dem ersten Schub zu behandeln. Die Tatsache, dass die Zulassung damals so erfolgt ist, ist sicherlich auch dem zu schulden, dass man zu der Zeit das Krankheitsbild noch nicht so gut verstanden hat wie heute und dass NMOSD ein ganzes Spektrum von Erkrankungen ist. Dazu gehört zum Beispiel die MOG-Antikörper-assoziierte Erkrankung Mogad, die auch monophasisch verlaufen kann. Sie muss nicht schubförmig verlaufen. Man wollte sich ganz sicher sein, dass man hier tatsächlich Patienten behandelt,

die einen chronischen Verlauf der Neuro-myelitis-optica gehabt haben. Das ist sicherlich auch ein Grund dafür, weshalb die Zulassung erst beim zweiten Schub gekommen ist. Aber jetzt verstehen wir das Krankheitsbild besser. Es geht hier um die Aquaporin-Antikörper-positive NMOSD. Das ist die häufigste Form innerhalb dieses Spektrums. Aber die Erkrankung verläuft chronisch, verläuft in Schüben, und hier wollen wir von Anfang an jeden Schub vermeiden. Deshalb kann eine früh einsetzende Therapie für die Betroffenen von entscheidendem Vorteil sein.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank Herr Professor Lünemann. Gibt es dazu Ergänzungen von anderen Klinikern? Dann sind sie wieder dran, Frau Müller. – Ich sehe niemanden mehr. Frau Müller, sind die Fragen beantwortet? Der erste Teil wohl nicht.

**Frau Dr. Müller:** Nein. Der zweite Teil erst mal dazu. Vielen Dank, Herr Professor Lünemann. Das hat mir geholfen. Ich habe es jetzt so mitgenommen, dass Sie eher früher behandeln, weil die Erkrankung so schwerwiegend und ein früher Behandlungsbeginn essenziell ist. Dass wir aber Eculizumab in der Regel erst ab dem zweiten Schub eingesetzt haben, weil es so zugelassen war, spricht für mich ein wenig dafür, dass es hier eine mögliche Verzerrung gibt, wenn die Patienten in der einen Studie früher behandelt wurden oder beide gleich früh behandelt wurden. Aber gut, da muss man noch einmal schauen. Also de facto haben Sie es nicht gemacht.

Jetzt an den pU: Sie haben meine Frage nicht beantwortet. Ich habe ganz klar nach den Zahlen, nach den Anteilen gefragt. Sie sind der pU beider Wirkstoffe, und meine Frage war nicht, ob sich nachher Unterschiede bei dem Vergleich zeigen, sondern ob die Voraussetzungen gegeben sind. Die Frage ist jetzt, wie viel Prozent sind mit einem Schub mit Eculizumab behandelt worden und wie viele mit  $\geq$  zwei Schüben? Das ist weder den Baseline-Charakteristika noch Ihrer Antwort jetzt zu entnehmen. Die Zahlen müssten Ihnen in dem Fall eigentlich vorliegen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Müller. – Jetzt habe ich Frau Emmermann und Herrn Brand. Wer macht es? Oder beide?

**Herr Dr. Brand (Alexion):** Ich ergänze gern. Die Einschlusskriterien der Zulassungsstudie für Eculizumab gaben damals vor, dass nur Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden konnten, die tatsächlich zwei Schübe vor Studienbeginn hatten. Dementsprechend waren alle Patientinnen und Patienten auch mit zwei Schüben vor Studienbeginn zu verzeichnen. Die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zulassungsstudie für Ravulizumab, die mehr als einen Schub und damit mindestens zwei hatten, lag bei 72,4 Prozent und ist damit ein Großteil der Studienpopulation. Uns ist nicht bekannt, dass die Anzahl der vorausgegangenen Schübe per se bereits ein Prädiktor dafür sind, wie hoch die Wahrscheinlichkeit eines neuen Schubes im weiteren Verlauf der Erkrankung ist. Dementsprechend kann ich dazu jetzt nicht direkt etwas sagen, aber das können die Kliniker vielleicht ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön.

**Frau Dr. Müller:** Vielen Dank, dass Sie die Zahlen genannt haben. Ich habe es so mitgenommen, 72,4 Prozent in der Ravulizumab-Studie hatten bereits zwei Schübe und in der Eculizumab-Studie alle, weil die Zulassungskriterien so waren. Das heißt, Sie haben eine Übereinstimmung von drei Viertel. Zu dem Klinischen kann ich nichts sagen. Vielleicht können sich die Fachgesellschaften oder die AkdÄ äußern, ob sie daraus eine Verzerrung erwarten würden oder nicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte von den Klinikern? – Herr Lempert, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Wir glauben, dass die Verzerrung eher durch den großen Anteil von Patienten mit einer transversen Myelitis in der Ravulizumab-Studie im Gegensatz zur Eculizumab-Studie hervorgerufen ist – das hat das IQWiG schon angemerkt –, weil eine transverse Myelitis automatisch mit einem höheren Rezidivrisiko einhergeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lempert. Gibt es andere Anmerkungen von Klinikern? – Herr Professor Aktas.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Ich kann aus unseren eigenen Daten von der Neuromyelitis optica Studiengruppe – Wir haben untersucht, inwiefern Patientinnen und Patienten, die eine Myelitis hatten und dann entsprechend den weiteren Verlauf untersucht, versus Patientinnen und Patienten, die keine Myelitis hatten, wie groß das Schubrisiko jeweils gewesen ist. Wir haben festgestellt, dass eine Myelitis mit einem höheren Nachfolge-Schubrisiko einhergeht. Man muss dazu sagen, unsere Daten sind etwas älter, mittlerweile zehn Jahre alt. Es gibt jetzt neue Studien, die unsere Ergebnisse von damals relativieren, die nahelegen, dass das doch nicht so ein großer Prädiktor sein könnte oder wäre. Das sind Studien von sehr großen Patientenpopulationen. Die hierzulande seltene NMO ist woanders sehr häufig. Die Kolleginnen und Kollegen in China zum Beispiel haben wirklich sehr viele Patienten. Da gibt es genetische Unterschiede. Auf der anderen Seite gehen wir davon aus, dass der Antikörper an sich schon die Krankheit ausreichend erklärt, weshalb ein Signal in diese Richtung geht, wir aber unsere Daten von damals vielleicht etwas relativieren müssen.

Dazu noch ein Punkt: Rein aus dem Praktischen heraus ist es so, dass für uns im Alltag die Entscheidung für oder gegen die Komplementblockade sicherlich nicht davon abhängt, ob jemand einen oder zwei Schübe hatte. In dem Moment, wo der Antikörper nachweisbar ist – und da ist genau dieser Kit zu gewinnen, den Professor Lünemann darstellte –, gehen wir davon aus, dass wirklich schwere Attacken drohen, die innerhalb eines Schubes zur Erblindung oder zur Rollstuhlpflichtigkeit führen, und daher eine Behandlungsbedürftigkeit gegeben ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Aktas. – Herr Professor Rascher von der AkdÄ hat sich noch gemeldet. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ja, noch einmal zu den Studien oder zur Methodik der Studie: Leider sind in diesen Studien doch ordentliche Verzerrungen zu verzeichnen. Das hat das IQWiG festgestellt. Das kann man eigentlich nur bestätigen. Ich selbst habe Erfahrungen mit zwei Patienten aus der Pädiatrie, die wir plasmaferiert und dann Off-Label behandelt haben, erst mit Mycophenolat-Mofetil und dann mit Rituximab. Ich würde heute auch mit hoher Wahrscheinlichkeit Ravulizumab nehmen. Von der AkdÄ kann man, weil es in diesen Studiendesigns so viele methodische Mängel gibt – man kann da die Sachen nicht direkt vergleichen – einen Zusatznutzen erahnen, aber man kann ihn nicht quantifizieren. Er ist leider nicht quantifizierbar. Das muss man sagen und eigentlich auch dem pharmazeutischen Unternehmer widersprechen, dass er einen großen Zusatznutzen sieht. Gegen Eculizumab haben wir letzten Endes keinen Unterschied. Das ist auch eine gute Substanz, und wir müssen die methodischen Bedenken, die es gibt und die das IQWiG wirklich sehr gut aufgeführt hat, zur Kenntnis nehmen. Wir brauchen saubere Daten, um einen beträchtlichen Zusatznutzen zu bescheinigen. Die AkdÄ sieht nur einen gewissen Anhalt für einen Zusatznutzen, der nicht quantifizierbar ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Müller, Ihr Komplex ist durch.

**Frau Dr. Müller:** Der ist durch, nur noch eine kleine Nachfrage an Professor Rascher: Zusatznutzen gegenüber Eculizumab oder eher gegenüber den früheren Optionen?

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Nein, der Zusatznutzen gegen Eculizumab. Das ist von den Klinikern sehr eindrücklich gesagt worden. Das sehen wir auch bei unseren Patienten. Wir haben Eculizumab und Ravulizumab mit anderen Indikationen, dem typischen hämolytisch-urämischem Syndrom zum Beispiel. Da ist es auch so, dass wir doch viel lieber die Substanz einsetzen, die man alle acht Wochen geben muss, als die, die man alle zwei Wochen geben muss. Der Zusatznutzen bezieht sich auf Eculizumab.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt habe ich Frau Faßhauer, PatV.



**Frau Faßhauer:** Mich interessiert sehr, dass wir seit 2019 das Eculizumab für die Behandlung der NMOSD haben, und sowohl Leitlinie als auch NEMOS empfehlen bei sicherer Diagnose, sofort nach dem ersten Schub zu behandeln. Mich irritiert, dass sämtliche Präparate, die seit dieser Zeit zugelassen wurden, alle placebokontrolliert laufen beziehungsweise ihren Nutzen über indirekte Vergleiche nachweisen wollen. Ich verstehe nicht, dass man zumindest bei den ersten Studien nicht wirklich bewährtere Präparate wie das seit Jahrzehnten eingesetzte Rituximab zum Beispiel – – Ich kenne die Nebenwirkungen von Azathioprin oder ähnlichen Präparaten, aber dass es einfach keine vernünftigen Vergleichsstudien gibt. Ich weiß auch, dass es eine seltene Erkrankung ist, aber es ist unbefriedigend, wie es bislang läuft. Es passt einfach nicht zusammen, dass man bei dieser schwerwiegenden Erkrankung placebokontrollierte Geschichten akzeptiert.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Faßhauer. Wer möchte dazu etwas anmerken? – Ich sehe Herrn Lünemann, Herrn Kleiter und Herrn Rascher. Herr Lünemann, bitte.

**Herr Prof. Dr. Lünemann (Universitätsklinikum Münster):** Ich kann Frau Faßhauer nur Recht geben, das sehe ich genauso. Es ist aus mehreren Gründen schwierig, dass es keine Vergleichsstudien zu Off-Label-Therapien gibt, von denen wir aus der Vergangenheit wissen, dass sie wirksam sind. Nur ein Wort zu den Off-Label-Therapien, also Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und so weiter: Das sind Medikamente, die bei der NMOSD auch eine gewisse Wirksamkeit haben. Ein entscheidender Nachteil bei diesen Medikamenten ist, dass die Wirkung erst mit einer Latenz einsetzt. Wir wissen von anderen Erkrankungen, dass diese Latenz beim Azathioprin teilweise mehrere Monate bis zu über einem Jahr beträgt. Das ist bei der Myasthenie zum Beispiel gezeigt worden, und da vergeht wirklich Zeit. Wir wollen bei dieser Erkrankung so früh wie möglich eine effektive Kontrolle über das Krankheitsgeschehen haben. Das ist der entscheidende Vorteil, den diese neuen Therapien bringen, die einen vergleichbaren, wirklich schnellen, effektiven Wirkungseintritt gewährleisten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Herrn Kleiter, Herrn Rascher und dann Frau Salmen. Herr Kleiter, bitte.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich wollte etwas ergänzen. Vom Gesichtspunkt des Vergleichs der Nutzenbewertung wäre es sehr begrüßenswert, wenn es Head-to-Head-Studien geben würde. Man muss es auch aus der Historie heraus sehen. Bei den ersten drei zugelassenen Medikamenten Eculizumab, Satralizumab, Inebilizumab wurden die Studien zu einem Zeitpunkt geplant, als es noch keine Vergleichstherapie gab und die eingesetzte Therapie, also die Off-Label-Therapie, nicht auf randomisierten, kontrollierten Studien beruhte. Wir sind jetzt an einem anderen Zeitpunkt, aber das lag damals nicht vor. Insofern war es eine Entscheidung, und wenn ich das richtig verstanden habe, der Zulassungsbehörden FDA und EMA, dass man erst einmal placebokontrolliert testet, um ein ... (akustisch unverständlich) Konzept herbeizuführen. Da sind wir jetzt in einer anderen Situation, sodass man für Ravulizumab schon eine Vergleichssubstanz hätte wählen können, aber meines Wissens war es auch da so, dass erst Eculizumab zugelassen war und die anderen noch nicht. Mittlerweile gibt es auch für eine der Off-Label-Therapien, für das Rituximab, eine randomisierte, kontrollierte Studie, zwar nur mit knapp über 30 Prozent pro Arm, die auch einen klaren Benefit gezeigt hat.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Kleiter. – Herr Professor Rascher, dann Frau Salmen.

**Herr Prof. Dr. Rascher (AkdÄ):** Man kann die Patientenvertretung nur unterstützen, dass wir, um einen Zusatznutzen zu zeigen, immer eine Therapie gegen die Standardtherapie benötigen, auch wenn sie Off-Label ist, weil es keine andere gibt. Das kann man nur unterstützen. Wir brauchen Vergleichsdaten mit der aktuellen Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Rascher. – Frau Dr. Salmen vom pU.

**Frau Dr. Salmen (Alexion):** Nur kurz als Ergänzung zu dem, was Herr Professor Kleiter gesagt hat: Damals, als 2019 die Studien für Ravulizumab in der NMOSD geplant und zugelassen wurden, lag nur Eculizumab als zugelassene Studie vor. Wie Frau Emmermann eingangs erwähnte, hätten wir 8.600 Patienten benötigt, um die Studie richtig zu powern. Das wäre bei einer seltenen Erkrankung wie der NMOSD nicht möglich gewesen. Alle anderen Therapien wie Satralizumab oder Inebilizumab, die jetzt auch zugelassen sind, waren damals noch nicht auf dem Markt. Von daher wurde gemeinsam mit den Zulassungsbehörden eine extern kontrollierte Studie für Ravulizumab zugelassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Dr. Salmen. – Gibt es weitere Fragen, Anmerkungen, Kritikpunkte? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

**Frau Preukschat:** Wir haben es heute schon von verschiedenen Stellungnehmern gehört, wir haben leider keine überzeugenden vergleichenden Daten für Ravulizumab, weder gegenüber Eculizumab in diesem Vergleich mit dem externen Placeboarm der Eculizumab-Studie, mit der Propensity Score Adjustierung. Wir haben die Mängel umfangreich aufgeführt. Abgesehen davon zeigt sich, wie vom Hersteller heute erwähnt, in diesem Vergleich kein Zusatznutzen. Hier haben wir keine überzeugenden Daten, auch nicht gegenüber Satralizumab in der Netzwerkmetaanalyse, die vorgelegt wurde. Dort geht der Ravulizumab-Arm ohne jegliche Adjustierung einfach naiv in dieses Netzwerk ein. Es gibt große Unterschiede zwischen den Studien und auch hier. Wir haben keine überzeugenden vergleichenden Daten gegenüber Satralizumab.

Die Frage, die ich noch habe, geht an den Hersteller. Aus meiner Sicht ist das hier eigentlich eine ideale Situation, in der noch in Zukunft vergleichende Studien gerade von ihrer Seite angestoßen und geplant werden könnten, um einen Zusatznutzen beispielsweise gegenüber Satralizumab zu zeigen. Daher meine Frage: Planen Sie etwas in die Richtung und wenn nein, warum nicht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. Wer möchte vom pU etwas dazu sagen? Bitte nicht so drängen. Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ich war nicht so schnell mit meinem X. – Ich denke, was wir festhalten sollten, ist, dass wir im Verlauf der klinischen Studie, der Zulassungsstudie, keinen einzigen Schub gesehen haben. Es ist sicherlich richtig, dass man sich da Vergleichsdaten wünschen könnte und dass die anzustreben wären. Ich denke, dass im klinischen Versorgungsalltag auf jeden Fall noch Erfahrungen gesammelt und dokumentiert werden. Es gibt das NEMOS-Register, und das sind aus meiner Sicht ausgesprochen wertvolle Daten, die im Verlauf der Zeit zeigen werden, welche Therapien sich in welcher Art und Weise bewähren werden. Das sind am Ende die relevanteren und valideren Daten, wenn man so möchte, wie es sich im Versorgungsalltag wirklich darstellt. Das heißt, ich bin der Meinung, dass das NEMOS-Register bei uns eine sehr wichtige Rolle einnimmt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Also die Frage ist zu so zu beantworten: Sie planen keine weitere klinische Studie?

**Frau Emmermann (Alexion):** Derzeit ist keine Studie geplant.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, dann habe ich Frau Müller von der KBV und danach Herrn Aktas.

**Frau Dr. Müller:** Ich habe noch eine kleine letzte Frage an die Kliniker. Ein weiterer Kritikpunkt des IQWiG, nur um dies etwas abzuschichten, waren die Unterschiede in den Klassifikationen. Ich gehe jetzt auf den Propensity-Score-Vergleich ein, einmal Ravulizumab, die 307. Studie mit den NMOSD-Kriterien von 2015 und in der Eculizumab 301-er Studie teilweise noch die Neuromyelitis optica Kriterien von 2006 oder die NMOSD-Kriterien von 2007. Hat sich da viel

geändert? Meine Frage: Erwarten Sie durch diese Änderung der Klassifikation eine relevante Verzerrung? Und vielleicht noch eine kleine letzte Frage an den pU in dem Zusammenhang: Sie haben die Rohdaten aus beiden Studien. Ich kenne das so, wenn man neue Klassifikationen einführt, dass man dann die Patienten nach der neueren oder nach der älteren nachklassifiziert, um eine Vergleichbarkeit herzustellen. Warum haben Sie das nicht gemacht?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. Beginnen wir mit der Frage an die Kliniker. Herr Aktas, Sie haben sich ohnehin gemeldet. Vielleicht können Sie dazu auch etwas sagen bzw. die alte Meldung abarbeiten. Danach habe ich Herrn Professor Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Aktas (NEMOS):** Das erste, Frau Müller, ist Ihre Frage hinsichtlich der Klassifikation. Tatsächlich ist das so, dass bei den beiden Alexion-Studien ausschließlich auf Aquaporin-4-seropositive Patientinnen und Patienten fokussiert wurde, während die anderen Zulassungsstudien Aquaporin-4-seronegative NMOSD-Patienten berücksichtigt haben. Das ist aus der Geschichte dieses Krankheitsbildes zu verstehen, dass wir zehn, 15 Jahre gebraucht haben, um wirklich fokussieren zu können. Man muss dem pU zugestehen, dass er eine gewisse Weitsicht gehabt hat, weil er sich nämlich nur auf die seropositiven Patienten fokussiert hat, während wir in der Szene die Krankheit noch breiter diagnostiziert haben. Das hat am Rande auch einen globalen Aspekt. Das hängt damit zusammen, dass die Testung auf Antikörper in anderen Gegenden dieser Welt einfach nicht möglich ist, zum Beispiel in Subsahara-Afrika, wo die NMOSD sehr häufig vorkommt, oder in bestimmten Regionen in Lateinamerika, wo das nicht bezahlbar ist, weshalb es dann eine rein klinische Definition der NMOSD gab.

Aber bei den Zulassungsstudien wurde immer noch auf den Serostatus geschaut. Wer seropositiv ist, den gruppieren wir auch vergleichsweise landlich ein. Eher wäre dann die Frage, ob der klinische Verlauf, ein, zwei Schübe Myelitis usw. – – Das war der Punkt von Professor Lempert. Das wären vielleicht noch spezielle Aspekte der Subgruppen innerhalb der Aquaporin-4 seropositiven Patienten. Diese unterschiedlichen Diagnosekriterien wären für mich klinisch nicht relevant, für den Einsatz nicht. Da halte ich das für vergleichbar.

Zu den neuen Studien, die dann notwendig wären: Tatsächlich denken oder hoffen wir, dass wir in unseren Echtweltanalysen, und dahin läuft der Trend – – Keiner kann sich vorstellen, dass wir eine Studie mit allen vier zugelassenen Therapieoptionen aufsetzen: Eculizumab versus Ravulizumab versus Inebilizumab versus Satralizumab und vielleicht idealerweise noch gleichzeitig mit Rituximab. Es ist kaum vorstellbar, das alles in einer prospektiven Studie aufzusetzen. Aber da ist die Idee oder die Hoffnung, dass wir aus unseren Echtweltdaten entsprechend Erkenntnisse gewinnen. Darauf war auch der Hinweis des pU gerichtet.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Prof. Kleiter. Dann haben wir noch die Frage von Frau Müller an den pU, danach noch einmal Frau Preukschat dazu. Ich weise darauf hin, Frau Faßhauer hat noch etwas in den Chat geschrieben. Bitte schön, Herr Prof. Kleiter.

**Herr Prof. Dr. Kleiter (KKNMS):** Ich kann es sehr kurz machen. Ich kann Herrn Aktas nur zustimmen. Für diesen Vergleich Eculizumab/Ravulizumab spielen die unterschiedlichen Diagnosen über die Jahre keine Rolle, da nur Aquaporin-4 positive Patienten eingeschlossen wurden. Letztendlich ist es so, dass diese Antikörper pathognomonisch und diagnostisch sind. Wenn dann ein typisches klinisches Merkmal dazu kommt, entweder eine Myelitis oder eine Optikusneuritis, dann ist die Diagnose gestellt. Deshalb spielt das hier tatsächlich keine Rolle. Es würde eine Rolle spielen, wenn auch Aquaporin-4 negative Patienten eingeschlossen worden wären. Das ist aber bei diesen Studien nicht der Fall.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. Jetzt habe ich Herrn Konieczny für den pU.

**Herr Dr. Konieczny (Alexion):** Ich wollte noch auf die Frage zu den Diagnosekriterien antworten. Es ist wirklich so gewesen, dass wir uns die Patienten in der Ravulizumab-Zulassungsstudie noch einmal genau angeschaut haben. Nach unserer Analyse haben wir

gesehen, dass 93 der Patienten in der Ravulizumab-Zulassungsstudie, das sind 54 von 58, mit den alten Kriterien von 2006 identifiziert wurden und somit eingeschlossen werden. Damit wäre die Vergleichbarkeit der Studienpopulation bezogen auf die NMOSD-Diagnose sichergestellt und die Vergleichsanalysen valide.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Konieczny. – Jetzt Frau Preukschat zu dem Komplex, dann frage ich Frau Müller, ob ihre Frage beantwortet ist, und Frau Faßhauer, ob sie noch etwas zu bemerken hat. Bitte schön, Frau Preukschat.

**Frau Preukschat:** Ganz kurz zu den Diagnosekriterien: Das war einer unserer vielen Kritikpunkte, der sich jetzt nach den Stellungnahmen deutlich relativiert hat, insbesondere das, was der pharmazeutische Unternehmer gerade ausgeführt hat, dass tatsächlich nur vier der 58 Patienten im Ravulizumab-Arm über die neuen Kriterien quasi eingeschlossen worden wären. Das zeigt uns, dass es da doch eine recht große Überlappung gibt, und dieser Kritikpunkt würde somit vom Gewicht her deutlich weiter nach hinten rücken. Nichtsdestotrotz haben wir viele weitere Argumente, warum dieser Vergleich gegenüber dem externen Placeboarm auch mit dieser Confounderadjustierung letztlich nicht geeignet ist. Die Argumente sind heute genannt worden. Das sind die unterschiedliche Anzahl vorangegangener Schübe, die Art der Schübe, die sich zwischen den Studien unterscheiden und dazu führen, dass wir auf Eculizumab-Seite eine wesentlich höhere Krankheitslast der Patienten haben, was sich in den Patientencharakteristika deutlich widerspiegelt und was durch die Confounderadjustierung, die hier durchgeführt wurde, nicht hinreichend geheilt werden kann.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Müller, ist Ihre Frage beantwortet?

**Frau Dr. Müller:** Ja, vielen Dank. Sie ist wirklich umfassend beantwortet worden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. Dann habe ich Frau Faßhauer. Herr Brand hat sich zu der Bemerkung von Frau Preukschat gemeldet, aber zuerst Frau Faßhauer.

**Frau Faßhauer:** Nach allem, was wir gehört haben, erstaunt das natürlich. Ich meine, viele Studien, das wissen wir, laufen in Osteuropa und im Süden der Halbkugel zu MS. Wenn ich jetzt höre, dass Neuromyelitis-optika-Erkrankungen in anderen Bereichen wesentlich häufiger sind als bei uns, muss doch das, was seit langem gefordert wird, eine vernünftige Studie möglich sein. Es wurde für unmöglich gehalten, was der G-BA gefordert hat, eine Multikomparator-Studie aufzulegen. Ich verliere nicht die Hoffnung und drücke sie hiermit nochmals aus, dass in die Forschungslandschaft zu NMOSD doch langsam etwas mehr Licht kommt und wir uns hier nicht mit indirekten Vergleichen und Ähnlichem befassen. Es ist schon toll, dass sich NEMOS zum Beispiel damit sehr beschäftigt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Faßhauer. – Ich sehe eine nonverbale Kommunikation. Professor Rascher stimmt Ihnen wie eben wieder zu. – Jetzt habe ich Herrn Brand vom pharmazeutischen Unternehmer.

**Herr Dr. Brand (Alexion):** Ich wollte gerne zu den Äußerungen von Frau Preukschat eben Stellung nehmen. Natürlich ist es so, dass es in den Baseline-Charakteristika innerhalb der verschiedenen Studien zu Eculizumab und zu Ravulizumab teilweise gewisse und auch deutliche Unterschiede gab. Wir haben eben von Herrn Professor Dr. Aktas gehört, dass es keine klare Evidenz gibt in Bezug auf die Wahrscheinlichkeit der Schübe in der Zukunft bezogen auf die Krankheitslast, die besteht bzw. auf die Anzahl der Schübe, die im Vorverlauf stattfand und eben auch zur Krankheitslast generell. Das heißt, das ist sowieso noch nicht eindeutig geklärt. Es gibt aus unserer Sicht keine publizierten Daten dazu, dass es da wirklich einen direkten Zusammenhang gibt.

Die Studie war, wie eingangs gesagt, so designt, weil es nicht möglich war, direkt gegen Eculizumab zu vergleichen und da Effekte zu sehen. Man hätte über 8.000 Patienten benötigt, um hier eine Nichtunterlegenheitsstudie aufsetzen zu können. Das ist in der NMOSD völlig

unrealistisch. Wir haben mit dem gewichteten indirekten Vergleich versucht, gegen die bestehenden unterschiedlichen Baseline-Charakteristika zu adjustieren, haben gegen demografische und krankheitsbezogene Charakteristika adjustiert. Wir haben gesehen, in der Ravulizumab-Studie gab es keine Patienten mit einem Schub. Das heißt, egal wie wir jetzt auch slicen würden, wie wir uns jetzt eventuell Patienten herauspicken würden, die schwerer betroffen wären, auch die hätten zum Glück keinen Schub gehabt. Dementsprechend wären die Daten am Ende ähnlich gewesen, und das zeigt für alle Patienten, wie deutlich positiv doch die Effekte von Ravulizumab waren oder auch sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brandt, für dieses Statement, für die Anmerkung, zu dem, was Frau Preukschat gesagt hat. – Gibt es weitere Wortmeldungen? – Das sehe ich nicht. Dann gebe ich Frau Emmermann, ich vermute, Sie machen das, die Möglichkeit für ein Schlusswort.

**Frau Emmermann (Alexion):** Ja, vielen herzlichen Dank, Herr Professor Hecken. – Danke für die Gelegenheit der Erörterung von Ravulizumab heute und die angeregte Diskussion. Wir hoffen, wir konnten Ihre Fragen zufriedenstellend beantworten. Ich würde wirklich gerne noch einmal zusammenfassend festhalten, dass das vorrangige Ziel der NMOSD-Behandlung die Schubfreiheit ist, um die schweren, nicht reversiblen Behinderungen zu verhindern. Mit der externen kontrollierten Studie und den darauf basierenden validen indirekten Vergleichen hat Alexion die bestverfügbare Evidenz an dieser Stelle vorgelegt, und im weiteren Verlauf werden wir sicherlich sehen, wie sich die verschiedenen Therapien in der klinischen Realität bewähren werden. Dafür ist das NEMOS-Register eingerichtet. Ravulizumab zeigt in der Phase-III-Zulassungsstudie eine überzeugende Wirksamkeit. Über einen Beobachtungszeitraum von beinahe zwei Jahren, oder über 90 Wochen trat bei keiner der Patientinnen und keinem Patienten ein Schub auf. Wir haben in einem indirekten Vergleich in der Netzwerkmetaanalyse in Bezug auf die jährliche Schubrate und in Bezug auf die Zeit bis zum ersten bestätigten Schub signifikante Vorteile gegenüber der zVT Satralizumab gezeigt. Damit bedanke ich mich sehr herzlich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann. Danke an Sie und Ihr Team. Danke an Herrn Kleiter, Herrn Lünemann, Herrn Aktas, Herrn Rascher und Herrn Lempert für die klinische Expertise. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben, was heute diskutiert worden ist. Die Anhörung ist geschlossen, und ich unterbreche die Sitzung bis zum Fachaustausch, der nach der Mittagspause beginnt. Ganz herzlichen Dank und noch einen schönen Resttag. Tschüss.

Schluss der Anhörung: 12:51 Uhr