



Mündliche Anhörung

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

hier: Danicopan (D-1066)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2024
von 11:08 Uhr bis 12:01 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Hardenberg

Frau Dr. Lewke

Frau Dr. Holzerny

Frau Dr. Wacker

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Frankfurt:**

Herr Dr. Chromik

Angemeldeter Teilnehmender des **Instituts für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik GmbH Ulm:**

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier

Angemeldete Teilnehmende der **Deutschen Gesellschaft für Onkologie und medizinische Onkologie (DGHO):**

Herr Prof. Dr. Röth

Herr Prof. Dr. Schubert

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

Frau Schmidt

Frau Dr. Luig

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Novartis Pharma GmbH:**

Frau Dr. Howe

Herr Dr. Klebs

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Emmermann

Herr Dr. Wilken

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 11:08 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind acht Minuten zu spät. Ich bitte um Entschuldigung, die vorherige Anhörung hat etwas länger gedauert. Wir beschäftigen uns jetzt mit Danicopan zur Behandlung der PNH, hier konkret Zusatzbehandlung zu Ravulizumab oder Eculizumab. Basis der heutigen Anhörung – das Produkt ist markteingeführt worden – ist das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin vom 2. September dieses Jahres.

Wir haben Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, von der Deutschen Gesellschaft für Hämatologie und medizinische Onkologie, von Herrn Dr. Chromik von der Uniklinik Frankfurt, von Professor Schrezenmeier vom Institut für Transfusionsmedizin Ulm, von Roche Pharma, von Novartis, vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller und vom Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Alexion Pharma Germany müssten anwesend sein Frau Dr. Hardenberg, Frau Dr. Lewke, Frau Dr. Holzerny und Frau Dr. Wacker, für das Universitätsklinikum Frankfurt Herr Dr. Chromik, für das Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immunogenetik Ulm Herr Professor Dr. Schrezenmeier – er fehlt noch –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röth und Herr Professor Dr. Schubert, für Roche Pharma Frau Schmidt und Frau Dr. Luig, für Novartis Pharma Frau Dr. Howe und Herr Dr. Klebs, für den BPI Frau Emmermann und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Dr. Rasch. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen, danach machen wir die Frage-und-Antwort-Runde. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer?

Frau Dr. Wacker (Alexion): Das mache ich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Bitte, Frau Dr. Wacker.

Frau Dr. Wacker (Alexion): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die einleitenden Worte und die Gelegenheit, hier heute Stellung nehmen zu dürfen. Bitte lassen Sie mich kurz unser Team vorstellen: Meine Kolleginnen, Frau Dr. Hardenberg und Frau Dr. Lewke, kommen aus dem Bereich der Medizin bei Alexion. Frau Dr. Holzerny hat uns maßgeblich bei der Dossiererstellung unterstützt. Mein Name ist Margarethe Wacker aus dem Bereich Market Access bei Alexion.

Wir freuen uns, heute über den Wirkstoff Danicopan zu sprechen. Danicopan ist zugelassen als Zusatztherapie zu Eculizumab oder Ravulizumab zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit paroxysmaler nächtlicher Hämoglobinurie, kurz PNH, die eine residuale hämolytische Anämie haben. Die PNH selbst ist eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung. Sie ist durch fehlende Komplementinhibitoren auf der Zellmembran aller Blutzellen gekennzeichnet. Infolge löst das Komplementsystem, ein Teil des Immunsystems, eine Zerstörung der roten Blutkörperchen aus. Die klinische Präsentation zeigt sich durch eine Trias aus einer hämolytischen Anämie, Thrombophilie und Zytopenie und führt unbehandelt zu einer signifikant erhöhten Morbidität und Mortalität. Für Patientinnen und Patienten mit PNH stellen Thrombosen die klinisch relevantesten Komplikationen dar. Eine Thromboembolie ist hierbei die häufigste Todesursache.

Die Einführung der C5-Inhibitoren Eculizumab und Ravulizumab hat die Behandlung der PNH transformiert, und die Substanzen stellen heute die Standardtherapie für symptomatische Patientinnen und Patienten dar. Sie bewirken eine effektive und dauerhafte Kontrolle der intravasalen Hämolyse, und die Therapie führt bei einem Großteil der Patientinnen und Patienten zu einer deutlichen Minderung der klinischen Symptome. Ihre Krankheitslast ist damit spürbar reduziert, und sie haben heute eine annähernd normale Lebenserwartung.

Die Therapie mit C5 zielt auf eine terminale Komplementinhibition ab und beeinträchtigt nicht die Funktion des proximalen Teils des Komplementsystems. Somit kann es dazu kommen, dass eine extravasale Hämolyse auftritt, die allerdings nur bei einem kleinen Teil der Betroffenen zu klinisch bedeutsamen Symptomen führt. Diese leiden dann weiterhin unter einer symptomatischen residualen Anämie und Fatigue, teilweise mit Transfusionsbedarf. Unbehandelt beeinträchtigen diese Symptome betroffene Patientinnen und Patienten erheblich in ihrer physischen Aktivität, in ihrer Selbstständigkeit und Lebensqualität. Somit besteht für diese kleine Patientengruppe weiterhin ein erheblicher therapeutischer Bedarf.

Genau hier setzt der Wirkstoff Danicopan an. Danicopan wurde gezielt als einziger proximaler Komplementinhibitor entwickelt, der als orale Zusatztherapie zu einer bestehenden terminalen C5-Inhibition eingesetzt wird. Unter Beibehaltung des Schutzes der PNH-Standardtherapie wird mit diesem zusätzlichen Ansatz sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse effektiv und mit minimierter Gefahr von Durchbruchhämolyse behandelt. In der kontrollierten Zulassungsstudie ALPHA wurde Danicopan mit Placebo verglichen, jeweils als Zusatztherapie zu einem C5-Inhibitor, Eculizumab oder Ravulizumab.

Die Behandlung mit Danicopan führt zu einer sehr schnellen und langfristig signifikanten Erhöhung des Hämoglobinwertes, einer Reduktion der absoluten Retikulozytenzahl und einer Erhöhung der Transfusionsfreiheit. Insbesondere kann eine schnelle und signifikante Reduktion der Symptomatik, nämlich Fatigue, Dyspnoe, Schlaflosigkeit, eine Verbesserung des Gesundheitszustandes und der Lebensqualität für die Patientinnen und Patienten sowie eine signifikante Reduktion der Beeinträchtigungen im Alltag durch deren Anämie-Symptome erreicht werden. Trotz der zusätzlichen Therapie zeigt sich ein gutes Nebenwirkungsprofil ohne signifikante Nachteile.

Im Folgenden möchte ich kurz auf drei wichtige Punkte in Bezug auf die Nutzenbewertung eingehen: Erstens. Die Ergebnisse der ALPHA-Studie sind über alle Datenschnitte hinweg sehr konsistent. Präspezifiziert war eine erste Interimsanalyse, als 75 Prozent der Studienteilnehmer die zwölfwöchige placebokontrollierte Behandlungsphase 1 abgeschlossen hatten. Diese Interimsanalyse hat zu einer vorzeitigen Beendigung des randomisierten kontrollierten Studienteils aufgrund der belegten Wirksamkeit von Danicopan geführt. Im Verlauf wurden zwei weitere Interimsanalysen durchgeführt, gefolgt von der finalen Analyse, basierend auf der ITT-Population, die erst seit Juli dieses Jahres zur Verfügung steht.

Für die Nutzenbewertung wurde die dritte Interimsanalyse vorgelegt, die zur Zulassung geführt hat. Alle Analysen zeigen einheitlich die klinisch relevanten Vorteile einer Zusatztherapie mit Danicopan. Auch für die Nutzenbewertung ergeben sich keinerlei relevante Unterschiede zwischen den Aussagen basierend auf der Interimsanalyse 3 und der finalen Analyse, wie sie mit dem finalen CSR dem G-BA nachgereicht worden ist. Aus unserer Sicht ist daher nicht von einer systematischen Verzerrung der Studie oder deren Ergebnisse auszugehen.

Zweitens zum Endpunkt Transfusionsvermeidung: Durch die Zusatztherapie mit Danicopan zeigt sich ein statistisch signifikanter und relevanter Vorteil auf die Transfusionsvermeidung in der randomisierten Behandlungsphase 1. Auch in der langfristigen Betrachtung bis 72 Wochen brauchten 59 Prozent der Patientinnen und Patienten, die zuvor alle Transfusionen benötigten, keinerlei Transfusionen mehr, was den langfristigen Effekt von

Danicopan unterstützt. Aus unserer Sicht ist der als patientenrelevant anerkannte Endpunkt in der Studie adäquat operationalisiert worden, weil die spezifischen Kriterien hierfür den Empfehlungen der Querschnittsleitlinie zur Therapie mit Blutkomponenten und Plasmaderivaten entsprechen. Die in der Stellungnahme dazu vorgelegte zusätzliche Sensitivitätsanalyse bestätigt auch die Ergebnisse der primären Analyse im Dossier.

Drittens zu den patientenberichteten-Endpunkten: Die Ergebnisse der PRO-Auswertungen zeigen deutliche Verbesserungen im subjektiven Empfinden bei den Patientinnen und Patienten unter Danicopan-Therapie. Diese leiden deutlich weniger unter den typischen Symptomen der PNH wie Fatigue, Dyspnoe und Schlaflosigkeit, und sie haben eine höhere Lebensqualität als unter alleiniger C5-Therapie. Wir haben im Rahmen der Stellungnahme noch Responderanalysen sowohl für Verbesserungen als auch für Verschlechterungen als Ergänzungen zu den im Dossier gezeigten präspezifizierten Mittelwertveränderungen vorgelegt. Auch diese Analysen sind insgesamt weitestgehend konsistent unabhängig von der angewendeten Methodik.

Zusammenfassen möchte ich Folgendes: Insgesamt legt Alexion trotz der Seltenheit der Erkrankung und der damit einhergehenden limitierten Patientenzahl umfassende und robuste Daten der höchsten Evidenzstufe vor, die zeigen, dass Danicopan als gezielte Zusatztherapie eine Reihe von patientenrelevanten Vorteilen bietet, insbesondere bezüglich der Symptomatik und der Lebensqualität. Damit freuen wir uns jetzt auf die Diskussion mit Ihnen. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Wacker, für diese Einführung. – Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wir haben gehört, Danicopan wird als Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab bei Erwachsenen angewendet, die eine residuale hämolytische Anämie aufweisen. Sie haben in Ihren Stellungnahmen ausgeführt, dass dieser residuale Anämie häufig eine extravasale Hämolyse zugrunde liegt. Mich interessiert, wie hoch ihrer Erfahrung nach der Anteil der Patienten ist, der unter Ravulizumab bzw. Eculizumab eine klinisch signifikante extravasale Hämolyse entwickelt.

Die zweite Frage kann man sofort anschließen, weil wir heute noch weitere Anhörungen haben. Im Anwendungsgebiet bestehen mit Pegcetacoplan und kürzlich auch mit Iptacopan weitere Optionen zur proximalen Komplementinhibition. Vor diesem Hintergrund interessiert mich: Gibt es einen Patientenkreis, den man in irgendeiner Form spezifizierend beschreiben kann, der von der Zusatztherapie mit Danicopan besonders profitieren würde?

Das möchte ich gern von den Klinikern wissen. Wer kann und möchte etwas dazu sagen? – Herr Professor Schubert von der DGHO, danach Herr Professor Röth. Herr Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Die extravasale Hämolyse ist etwas komplexer zu verstehen, was da wirklich pathophysiologisch abgeht. Es ist so, dass wir, sagen wir einmal, bislang nur Hinweise haben, wodurch der eine Patient, der eine solche extravasale Hämolyse, die klinisch signifikant ist, entwickelt und der andere weniger. Das hängt möglicherweise mit genetischen Varianten zusammen. Ich glaube, darüber haben wir uns bei der Pegcetacoplan-Anhörung schon einmal unterhalten. Genetische Varianten im Komplementrezeptor 1 und auf der C3-Ebene, also der Komplementkomponente C3, scheinen das zu begünstigen, sodass man davon ausgehen kann, dass sich die Population, die hinterher eine solche proximale Inhibition benötigt, ein Stück weit von der abgrenzen kann, die das möglicherweise nicht benötigt.

Was man aber sagen kann, ist, wenn man die proximalen Inhibitoren miteinander vergleicht, dann gibt es nicht sehr viele, sagen wir mal, Spezifizierungen, dass man sagen kann, okay, das ist der Patient für das Danicopan, das ist der Patient für das Pegcetacoplan und das ist der Patient für das Iptacopan. Der einzige Unterschied zwischen diesen Substanzen ist, dass Danicopan die zusätzliche terminale Komplementinhibition noch mit im Spiel behält. Das ist das, was gerade ausgeführt worden ist. Das macht die Sache ein Stück weit sicherer

gegenüber Durchbruchhämolysen. Das heißt, wenn man auf der proximalen Seite Durchbruchhämolysen hat, dann können die sich dadurch, dass die enzymatische Aktivität ist, ein Stück weit stärker auswirken als auf der terminalen Seite.

Wenn man auf der terminalen Seite den Inhibitor beibehält, ist das etwas, was man als Flusspunkt an dieser Stelle einführen kann, insbesondere dann, wenn man einen Patienten hat, der seine Medikamente nicht ganz so zuverlässig einnimmt. Danicopan ist ein orales Medikament, und wenn die eine oder andere Gabe einmal ausgelassen ist, dann greift wieder der terminale Inhibitor. Insofern würde man, wenn man von Sicherheit spricht, denken, dass solche Patienten möglicherweise damit auf der sicheren Seite sind. Andere, die ihre Medikamente sehr genau morgens und abends oder alle drei Tage oder sonst wie einnehmen, kann man auf dem proximalen Inhibitor als Monotherapie lassen. Aber das ist, glaube ich, der einzige Unterscheidungspunkt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert. – Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Sie haben nach der Bedeutung der extravasalen Hämolyse gefragt. Das ist, glaube ich, ein wichtiger Punkt. Vom Wirkprinzip oder vom Grundsatz her ist es so, dass eigentlich alle PNH-Patienten unter einer terminalen Komplementinhibition eine extravasale Hämolyse entwickeln, unterschiedlich ausgeprägt, das hat Professor Schubert erläutert, unterschiedliche Faktoren, die das mitbestimmen. Wir haben in unserer Kohorte eine eigene Untersuchung durchgeführt und gesehen, dass unter einer terminalen Komplementinhibition nur 20 bis 30 Prozent der Patienten tatsächlich eine Normalisierung des Hb-Wertes erfahren und die anderen Patienten weiterhin eine anhaltende Anämie haben, die unterschiedlich relevant, aber eines der führenden Symptome ist. Das hat man nicht spezifiziert, aber das, was die Patienten in der klinischen Praxis berichten, ist eine anhaltende Fatigue, eine Abgeschlagenheit, die relevant ist und die Patienten deutlich einschränkt – trotz dieser terminalen Komplementinhibition. An den Parametern für die extravasale Hämolyse, Retikulozyten, Bilirubin-Wert, kann man das sicherlich gut nachvollziehen. Man kann es bei den Patienten jedes Mal nachweisen und hat dahin gehend diese Bedeutung. Das wäre die Relevanz. Zwei Drittel aller Patienten haben keinen normalen Hämoglobinwert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Frau Hardenberg, bitte.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion): Ich würde gerne auch zur Bedeutung der EVH bzw. zur Populationsgröße ausführen. Es gibt keine Definition, die diese Patienten genau definiert, sodass man hier sagen kann, nach diesen oder jenen Kriterien sind die Patienten von einer EVH stärker oder schwächer betroffen. Wenn man sich die publizierten Daten hierzu anschaut, dann ist Anfang des Jahres eine Publikation aus UK veröffentlicht worden, die alle C5-behandelten Patienten aus UK von 2002 bis 2022 anschaut. Dort wurde für ungefähr 26 Prozent der Patienten eine Transfusionspflichtigkeit nachgewiesen. Allerdings wurde im Verlauf des Textes der Publikation hervorgehoben, dass diese Transfusionsbedürftigkeit, die bei den Patienten weiterhin besteht, nach wie vor multifaktoriell ist, und hier wird nicht genau differenziert, was die genaue Ursache dafür ist, dass sie weiter anämisch bzw. transfusionsbedürftig sind. Das heißt, diese 26 Prozent müssten noch einmal genauer aufgeschlüsselt werden, weil zum Beispiel ungefähr die Hälfte der Patienten in dieser Publikation eine Knochenmarkdefizienz aufweist. Man müsste sich genauer anschauen, was konkret die Ursachen für die bestehende Anämie und für die Transfusionsbedürftigkeit sind. Wir haben selber auch Analysen geführt und unsere Danicopan- bzw. ALPHA-Studien-Einschlusskriterien zugrunde gelegt und das in der Ravulizumab-302-Studie angewandt und sind auf etwa 20 Prozent der Patienten gekommen, die diese Kriterien entsprechend unserer Einschlusskriterien erfüllen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Hardenberg. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Frau Schiller vom GKV-SV, bitte.

Frau Dr. Schiller: Ich hätte eine Frage an die Kliniker. In verschiedenen Stellungnahmen wurde darauf verwiesen, dass gemäß der Querschnittsleitlinie ein Hb kleiner sieben eine absolute Indikation für eine Transfusion darstellt, auch unabhängig von patientenindividuellen Faktoren bzw. der Symptomatik sachgerecht ist. Wir hatten kürzlich eine andere Anhörung. Das war zu Luspatercept, dem Anwendungsgebiet der transfusionsabhängigen Anämie bei MDS. Da wurde seitens der Kliniker und Fachgesellschaft darauf verwiesen, dass bei der Anämiebehandlung und der Indikationsstellung für Transfusionen eigentlich die Symptomatik immer mehr in den Vordergrund rückt und man in der klinischen Praxis in Deutschland und auch anderen europäischen Ländern davon abkommt, sich so auf die Hb-Werte zu fixieren. Könnten Sie vielleicht diese Diskrepanz einmal kurz erklären?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schiller. – Ich habe gesehen, Herr Professor Röth hat den Kopf bewegt. Er hat die Hand ohnehin noch oben, dann bekommt er als erster das Wort, danach Herr Professor Schubert. Herr Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, dass die Querschnittsleitlinie immer die Grundlage für alles Vorgehen ist. Dafür ist sie da. Aber klar ist, die Klinik und die Beschwerden der Patienten – Es ist eine individuelle Entscheidung, wann ein Patient transfundiert werden muss. Es gibt Patienten, die bei Hb-Werten von Acht symptomatisch sind und eine Transfusion brauchen, während andere bei sieben vielleicht wenig eingeschränkt sind. Das ist auch eine Frage des Alters, der Grunderkrankung, der Begleiterkrankung, sodass es zunehmend eine hochindividuelle Entscheidung wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Röth. – Herr Professor Schubert, bitte.

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich kann das nur unterstreichen. Die Individualisierung ist in den Querschnittsleitlinien gefordert. Ich glaube, es gibt wirklich Individuen, die sich mit einem Hb von unter sechs irgendwie noch ganz normal bewegen und funktionieren können, sage ich einmal, und es gibt andere, bei denen das anders aussieht. Ich denke, an dieser Stelle kommt es darauf an, dass man nach Möglichkeit so wenige Transfusionen wie nur möglich verabreicht. Genau das ist der Hintergrund hinter diesen Querschnittsleitlinien. Daran wollen wir uns auch halten. Es ist in dem Sinne schon so, dass man nicht sagt, du hast jetzt einen Hb von so und so, also bekommst du jetzt eine Transfusion, sondern es ist zunehmend darauf angelegt, dass man dokumentiert, worin die Symptomatik besteht, also Tachykardie, Tachypnoe, Belastungsdyspnoe und was sonst so alles dazukommt.

Ein Punkt, den man hier auch ausführen könnte, ist, dass diese von Professor Röth geschilderte Fatigue gar nicht so eindeutig mit dem Hb-Wert korrelierbar ist. Das heißt, es gibt Patienten, die haben einen Hb von über 10 und merken, irgendwie funktionieren sie trotzdem nicht vollständig, und es gibt andere Patienten, die haben einen Hb von 8 oder was auch immer sonst, und bei denen merkt man nichts. Das heißt, ich glaube, wir müssen uns hier wahrscheinlich von festen Werten verabschieden. Das ist, glaube ich, an dieser Stelle sehr eindeutig und genau das, was in diesen Querschnittsleitlinien beabsichtigt ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schubert. – Jetzt hat sich Frau Dr. Hardenberg vom pU dazu gemeldet, danach frage ich Frau Schiller, ob die Frage beantwortet ist. Frau Hardenberg.

Frau Dr. Hardenberg (Alexion): Ich möchte gern darauf verweisen, dass wir in der ALPHA-Studie symptomatische Patienten eingeschlossen haben. Diese Patienten hatten zu Baseline einen Fatigue-Wert von 33 im Schnitt. Also es waren keine Patienten, die neben den Laborwerten nicht auch klinische Symptome aufgewiesen haben.

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

Frau Dr. Schiller: Herzlichen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Es ging gerade um die Fatigue, die als Symptomatik für diese Patienten extrem wichtig ist. Sie haben die Fatigue erhoben. Dazu haben Sie den WPAI, also Work Productivity and Activity Impairment, erhoben. Im Modul 4 haben Sie die Frage 6 dargestellt, um noch einmal die Alltagsaktivitäten darzustellen. Das ist in der Nutzenbewertung nicht dargestellt worden, weil dieser Punkt schon mit dem Fatigue-Fragebogen abgegolten ist. Ich wollte den pharmazeutischen Unternehmer fragen, wie Sie das einschätzen. Das würde uns interessieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Dr. Holzerny, bitte.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Es ist so, dass wir neben dem Fatigue-Fragebogen, wie Sie eben gesagt haben, den WPAI, also spezifisch die Beeinträchtigung der Symptome im Alltag durch die Anämie auch noch untersucht haben. Das bezieht sich sowohl auf die alltäglichen Aktivitäten als auch auf die Arbeit. Das betraf sozusagen die Fragen 5 und 6. Wir sind als pU durchaus der Meinung, dass beides zu berücksichtigen wäre. Wir sehen auch bei beiden patientenberichteten Endpunkten die klinisch relevanten Vorteile der Zusatztherapie von Danicopan.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen.

Frau Teupen: Sie haben selber nur – so steht es in der Nutzenbewertung – nur die Frage 6 herangezogen. Jetzt wurde das quasi wie bei der Mengenlehre einfach herausgestrichen. Ich halte das nicht für sachgerecht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Holzerny.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Genau. Aus unserer Sicht würden wir beides heranziehen.

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

Herr Göbel: . Meine erste Frage geht auch an die Kliniker, Herrn Schubert und Herrn Röth. Wieso gehen Sie beide davon aus, dass die Gabe eines C5-Inhibitors die Anzahl und Schwere der Durchbruchhämolysen verringert? Da Danicopan doch viel früher angreift, müsste rein theoretisch betrachtet die terminale Inhibition damit gleich mit abgedeckt sein. Welche Evidenz haben wir zu dieser zusätzlichen Gabe von Eculizumab bzw. Ravulizumab zu einer proximalen Hemmung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Göbel. – Wer möchte? Herr Röth, Herr Schubert? – Beide. Herr Professor Röth, bitte.

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Die Entwicklung des Medikamentes war als Kombinationstherapie angelegt, weil der alleinige Einsatz von Danicopan nicht ausreichend ist, um das Komplement ausreichend zu blockieren. Das ist letztendlich die Grundlage. Deshalb hat man diese Kombination gewählt, um beide Bereiche zu blockieren und sicherzustellen, dass durch Danicopan die extravasale Hämolyse ausreichend beeinflusst ist. Die alleinige Therapie mit Danicopan wird nicht ausreichend sein, obwohl es theoretisch, wie es andere Substanzen zeigen, sicherlich möglich ist. Das ist die Grundlage hierfür. Ich denke, Durchbruchhämolysen spielten unter Eculizumab sicherlich eine große Rolle, sind aber unter Ravulizumab erfreulicherweise sehr selten geworden, weil die Dosierung angepasst wurde, weil sich durch die Qualität der Einstellung eine bessere Kontrolle auch in Situationen ergeben hat, wo mehr Komplementinhibition notwendig ist, bei Infektionen etc. Das ist die Grundlage hierfür.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Schubert, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich glaube, dass diese Frage eine ziemlich tiefgreifende ist und danke dafür, dass sie gestellt wird. An einer Stelle, an der man den proximalen Teil komplett inhibiert, kommt beim terminalen Teil nichts an. Es ist aber an der Stelle genauso angelegt gewesen. Das heißt, man hat eigentlich gar nicht danach gesehen, ob man diesen proximalen Teil vollständig blockiert oder man hat im Prinzip eigentlich nur gesagt, okay, wir lassen den terminalen Teil drin, bringen das sozusagen als On-Top-Leistung. Das Interessante dabei ist im Vergleich zu den anderen Substanzen, wir brauchen jetzt auf der proximalen Seite keine vollständige Abdeckung. Also sprich: es muss nicht sein, dass der Patient alle acht Stunden das Danicopan einnimmt, sondern wenn an der Stelle eine Lücke entsteht, dann kann sich das nicht enzymatisch amplifizieren, also verstärken, sondern es ist dann an der Stelle so, dass der terminale Inhibitor weiter im Rennen bleibt, sodass diese Durchbruchhämolyse nicht passiert. Das ist, glaube ich, der eigentliche Punkt. Wenn man auf der proximalen Seite inhibiert, kann das immer daraus resultieren. Deshalb ist an dieser Stelle diese Kombination gewählt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt bin ich unsicher. Frau Dr. Holzerny, hatten Sie sich auch dazu gemeldet, weil ich die Uhrzeit Ihrer Wortmeldung nicht sehen kann, ob die vor oder nach Herrn Göbels Frage war.

Frau Dr. Holzerny (Alexion): Nein.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann Herr Göbel. Ist die Frage beantwortet, weitere Fragen, Nachfragen?

Herr Göbel: Gerne, wenn ich noch eine stellen darf.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ich hatte auch noch eine Handmeldung, wenn ich darf.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Gerne, Herr Professor Schrezenmeier, bitte schön. Ich sehe Sie jetzt.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ich bin seit ein paar Minuten dabei, allerdings deutlich verzögert wegen Problemen mit unserer Firewall. Entschuldigung deshalb. – Ich wollte den Aspekt unterstützen, den die Kollegen formuliert haben, aber noch ergänzend darauf hinweisen, es ist ein Klasseneffekt aller proximalen Inhibitoren, dass sie dazu führen, dass der relative Anteil der PNH-Erythrozyten deutlich ansteigt, wenn man die Studiendaten zur Iptacopan, Pegcetacoplan und Danicopan anschaut, so um die 90 Prozent, und damit wäre bei einem Verlust der Kontrolle die Gefahr einer schon heftigen Durchbruchhämolyse gegeben.

Wenn man auf Pegcetacoplan schaut, weil das schon länger zugelassen ist und es dazu Real-World-Daten gibt, treten solche Durchbruchhämolysen, die schwer sein können, durchaus in einer gewissen Häufigkeit auf. Dazu gibt es schon Publikationen – ich glaube ich hatte die in der schriftlichen Stellungnahme zitiert – aus der Gruppe von Morag Griffin als Erstautorin im „American Journal Hematology and Blood Advances“, die zeigen, dass durchaus interveniert werden muss und das Konzept dieser Doppelinhibition auf proximaler und terminaler Ebene solche Durchbruchhämolysen aufgrund des hohen PNH-Klons und der Amplifikation, die es im Komplementsystem auf der Ebene von C3 gibt, verhindert. Die Studiendaten aus der ALPHA-Studie zeigen diesbezüglich gute Ergebnisse. Sofern Hämolysen aufgetreten sind, waren das nur sehr geringe LDH-Exkursionen, sodass es nicht nur um Ja oder Nein geht, ob Durchbruchhämolysen auftreten, sondern auch, wie schwer diese sind und die Kombination mit der terminalen Inhibition, und ich denke, die Studiendaten zeigen, das verhindert, dass es zu schwerwiegenden Durchbruchhämolysen kommt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schrezenmeier. – Jetzt bekomme ich einen Zettel. Herr Dr. Chromik hat auch die Hand gehoben, den habe ich bei mir nicht als Bild, deshalb bitte zur Sicherheit immer im Chat ein Kreuzchen schicken. Also, Herr Dr. Chromik, danach sind Sie wieder dran, Herr Göbel.

Herr Dr. Chromik (Universitätsklinikum Frankfurt): Entschuldigung, ich war wegen Internetverbindungsproblemen eine kurze Weile offline. Ich wollte dem noch einen Kommentar hinzufügen. Ich weiß nicht, ob es schon angesprochen wurde, aber die Halbwertszeiten der verschiedenen Medikamente sind sehr unterschiedlich. Das kann man insbesondere bei der Kombinationstherapie anmerken, weil die Halbwertszeit von Ravulizumab sehr lang ist und damit die Patienten mit einer Infusion tatsächlich vor schweren Durchbruchhämolyse, die ein Mortalitätsrisiko mit sich bringen, für circa acht Wochen abgedeckt sind und die meisten verfügbaren proximalen Inhibitoren dementsprechende relativ kurze Halbwertszeiten aufweisen. Das ist sicherlich ein Aspekt, der diese Kombinationsbehandlung für manche Patientengruppen insbesondere sicher macht, gerade für die Menschen, bei denen eine orale Einnahme von Therapien vielleicht auf Dauer und dauerhaft, auch adäquat durchgeführt, nicht immer festzustellen ist. Gerade für solche Patienten birgt, glaube ich, diese Kombinationstherapie einen besonderen Zusatznutzen, weil eine wirkliche Sicherheit durch die Langzeitwirkung von Ravulizumab gegeben ist und trotzdem eine Verbesserung der besprochenen Parameter durch die proximale Inhibition möglich wird.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Ergänzung. – Herr Göbel, PatV.

Herr Göbel: Vielen Dank, das hat mich schon sehr viel weitergebracht. Die weitere Frage, die mir bei mir noch aufgetaucht ist, ist die Frage an die Kliniker zu den zusätzlichen Nachteilen im Nebenwirkungsprofil, die in den letzten Zeiten aufgetaucht sind. Das ist manchmal ein wenig unterschiedlich zu dem, was in den klinischen Studien präsentiert wird, notgedrungen. Da würde mich interessieren, was fällt so auf?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Göbel. – Wer möchte dazu etwas sagen? Ich sehe noch die Hand von Herrn Professor Schrezenmeier, vielleicht kann er trotzdem etwas dazu sagen.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Ja, gerne, aber da würde ich eher mit einer Rückfrage antworten, Herr Göbel, weil mir das nicht ganz klar ist. Sie meinen das Nebenwirkungsprofil aus kombinierter Inhibition?

Herr Göbel: Es ist genauso, wie Sie vermuten. Ich habe gesehen, es ist eine leichte Erhöhung nur gegenüber Ravulizumab, Eculizumab aufgetreten. Aber was erleben Sie während der Therapie sozusagen tatsächlich live von den Patienten?

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Insgesamt ist der wesentliche Punkt, wie es um Infektionen steht, und die bisherigen Erfahrungen zeigen, dass trotz Komplementinhibition auf mehreren Ebenen keine offensichtliche Steigerung von Infektionen vorliegt. Zurückkommend zu dem Punkt, den wir vorher angesprochen haben: Gerade die Sicherheit der Komplementinhibition auf verschiedenen Ebenen überwiegt letztendlich in der Bewertung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Gibt es dazu noch Wortmeldungen? – Ich sehe keine. Dann frage ich Herrn Göbel, ob er damit zufrieden ist oder eine konkrete Nachfrage hat.

Herr Göbel: Wenn Sie mir den Zeitraum einräumen, möchte ich gerne noch eine dritte Frage stellen, die an Herrn Schrezenmeier geht, der die Studie, glaube ich, in Deutschland an seinem Zentrum hatte, wenn ich das richtig überblicke. Wieso reichen Ihnen in Ihrer Stellungnahme die zwölf Wochen Behandlungsdauer aus, um eine Transfusionsfreiheit für ausreichend zu erklären? Ich kenne Patienten, die acht Wochen transfusionsfrei sind, und wenn es dann über zwölf Wochen geht, würde ich das noch nicht so richtig als den Bringer betrachten. Wieso sind Sie der Auffassung, dass zwölf Wochen eine ausreichende Angabe sind, um von „transfusionsfrei“ sprechen zu können?

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Vielen Dank für das sorgfältige Lesen der Stellungnahme. Dort habe ich mich in der Tat

in der von Ihnen beschriebenen Weise positioniert. Bei der Transfusionsfreiheit ist zunächst die Frage, ob die Transfusionsbedürftigkeit, die zum Zeitpunkt des Beginns der Therapie, das heißt, in dem Falle zum Zeitpunkt des Einschlusses in der ALPHA-Studie besteht, bestand und beherrscht werden kann. Die Patienten in der ALPHA-Studie hatten Hämoglobin unter 9,5 Gramm pro Deziliter. Das war eines der Einschlusskriterien, und es war dann in einem hohen Anteil Transfusionsfreiheit erreicht worden. Aufgrund der Einschlusskriterien, auch mit den hohen Retikulozytenzahl, die gefordert wurden, kann man davon ausgehen, dass das extravasale Hämolyse war. Da sind zwölf Wochen durchaus in der Lage zu zeigen, dass dieser Mechanismus der extravasalen Hämolyse durch die Kombination beherrscht werden kann.

Ich sehe das auch im Kontext mit anderen Parametern, nämlich der Retikulozytenzahl, die zurückgegangen ist, und der Beladung der Erythrozyten mit C3-Fragmenten. Das spricht alles dafür, dass die extravasale Hämolyse beherrscht wurde. Die beiden zuletzt genannten Parameter sind Laborparameter. Die Transfusionsfreiheit ist quasi der unmittelbar greifbare Parameter mit Patientennutzen. Wenn wir uns andere Studien mit anderen Komplementinhibitoren und der Frage der Transfusionsfreiheit anschauen, wurde das initial erreichte Ergebnis in den Studien unterschiedlich, einmal waren es nach zwölf, einmal nach 16 Wochen, die Evaluationszeitpunkte für den primären Endpunkt auch über die weiteren Beobachtungszeiten aufrechterhalten.

Das hatte ich ausgeführt, indem ich auf die C5-Inhibitor Daten in dieser Publikation von Hillman, „British Journal of Hematology“ 2013, Bezug genommen habe, wo sich das, was initial in der TRIUMPH-Studie nach sechs Monaten beobachtet worden ist, im weiteren Follow-up noch weiter verbessert hat. Genauso waren die verschiedenen Updates von ALXN 301, 302, also den Ravulizumab-Studien, wo die Erstausswertung auch nach sechs Monaten gemacht wurde, dann aber zwölf Monats- und inzwischen auch Zweijahres-Follow-up-Daten und dann noch Vierjahres-Follow-up-Daten beim letzten ESH präsentiert worden sind, die gezeigt haben, dass so die Transfusionsfreiheit aufrechterhalten wurde.

Auch für die proximalen Inhibitoren gilt – das hat er zitiert –, dass es in Kongressen zu Iptacopan dann Follow-up-Berichte gab. Bei Pegcetacoplan war die Erstpublikation die PEGASUS-Studie 2021 im „New England Journal“, das waren 16-Wochen-Daten, und dann gab es auch Follow-up-Daten, die im „Lancet Hematology“ publiziert wurden und immer gezeigt haben, wenn die Transfusionsbedürftigkeit beherrscht wird, dann wird das aufrechterhalten, was sozusagen den grundsätzlichen zugrunde liegenden Pathomechanismus angeht.

Jetzt kommen wir zu dem anderen Aspekt, wo Sie auf Fälle verwiesen hatten, die länger transfusionsfrei und dann doch wieder transfusionsbedürftig waren. Da kann man davon ausgehen, dass das wieder neu aufgetretene Durchbruchhämolysen sind. Man muss unterscheiden, was sozusagen den chronischen der ursprünglich zugrunde liegenden Transfusionsbedürftigkeit bedingenden Pathomechanismus angeht, und dann die Durchbruchhämolysen, die quasi ein Verlust der Kontrolle der Komplementaktivierung sind. Da kann es später noch einmal zum Transfusionsbedarf kommen, aber wir haben in der vorherigen Frage schon diskutiert, dass doch viele Argumente dafür sprechen, dass eine Doppelinhibition, Häufigkeit und vor allem die Schwere von Durchbruchhämolysen im Sinne erneut auftretender intravasaler Hämolyse reduzieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schretzenmeier. – Herr Göbel, das war beantwortet?

Herr Göbel: Alles gut, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wunderbar. Gibt es weitere Fragen? – Herr Broicher von der KBV, bitte.

Herr Broicher: Ich habe eine möglicherweise etwas naive Frage bezüglich des Therapiealgorithmus. Wenn man mit einer C3-Inhibition anfängt, wie das als Möglichkeit in

der gerade neuen DGHO-Leitlinie beschrieben ist, und das nicht ausreichen sollte, wie würde man unter diesen Umständen seinen Weg zur Danicopan-Therapie finden? Würde dann als erstes auf C5 umgestellt werden und dann Danicopan-Kombination, oder würde man direkt im Anschluss C5 plus Danicopan geben, oder was würde man in diesem Fall tun?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Broicher. – Wer kann Herrn Broicher diese Frage beantworten? – Herr Professor Schrezenmeier, bitte.

Herr Prof. Dr. Schrezenmeier (Institut für Klinische Transfusionsmedizin und Immungenetik Ulm): Dann ist die Umstellung auf Danicopan plus C5-Inhibitor. Ich denke, in Deutschland würden wir aufgrund der Erfahrung jetzt Ravulizumab bevorzugen. Das ist eine Option, denn es wurde schon in der Diskussion zur vorletzten Frage ausgeführt, dass diese Kombination wirklich als Kombinationstherapie entwickelt wurde und wir jetzt aus der ALPHA-Studie, der entsprechenden Follow-Up-Studien-Extensionsphase-Erfahrung, Daten zu dieser Kombination haben. f therapeutische Intervention erfordern, dann wird in der Tat empfohlen, eine – oftmals so genannt – Rescue-Gabe von C5-Inhibitoren zu machen. Das steht unter anderem so als Möglichkeit in diesen Publikationen, die ich vorher zitiert habe. Da ist allerdings dann die Thematik, dass diese anderen proximalen Inhibitoren nicht für die Kombinationstherapie entwickelt wurden, nicht für die Kombinationstherapie zugelassen sind, sodass wenn man sich hier innerhalb der Zulassung in der Therapie bewegen möchte, C5-Inhibitionen und Danicopan die einzige zugelassene Kombination proximale Inhibition plus terminale Inhibition ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Schrezenmeier. – Herr Broicher, Frage beantwortet?

Herr Broicher: Ja, danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt sehe ich keine weitere Frage mehr. Dann gebe ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit, die wichtigen Punkte zusammenzufassen. Machen Sie das wieder, Frau Dr. Wacker?

Frau Dr. Wacker (Alexion): Ja, sehr gerne. – Sehr geehrter Herr Vorsitzender! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen Dank für die Fragen und die tiefe fachliche Diskussion. Zusammenfassend möchte ich Folgendes festhalten: Bei der PNH handelt es sich um eine sehr seltene und potenziell lebensbedrohliche Erkrankung, die durch eine intravasale Hämolyse charakterisiert ist. Wie diskutiert, haben manche Patientinnen und Patienten mit PNH trotz der sicheren Kontrolle der intravasalen Hämolyse unter der Behandlung mit C5-Inhibitoren und damit der Kontrolle der lebensbedrohlichen Symptome der PNH eine extravasale Hämolyse, und diese führt bei einem kleinen Teil der Patientinnen und Patienten zu klinisch relevanten Symptomen der residualen hämolytischen Anämie.

Danicopan wurde als einziger proximaler Komplementinhibitor hierfür gezielt entwickelt, der als orale Zusatztherapie zu dieser bestehenden terminalen C5-Inhibition eingesetzt wird. Mit diesem zusätzlichen Ansatz können sowohl die intra- als auch die extravasale Hämolyse effektiv und mit minimierter Gefahr von Durchbruchhämolysen behandelt werden. Der verbleibende therapeutische Bedarf hinsichtlich Symptomatik und Lebensqualität bei den betroffenen Patientinnen und Patienten wird somit adressiert. Als gut verträgliche Zusatztherapie zu Ravulizumab oder Eculizumab, also unter der Beibehaltung des Schutzes der PNH-Standardtherapie, werden unter Danicopan die krankheitsassoziierten Symptome und die Krankheitslast signifikant verringert. Die Transfusionsfreiheit wird klinisch relevant erhöht und die Lebensqualität der Patientinnen und Patienten deutlich verbessert. Die Ergebnisse der Zulassungsstudie ALPHA sind jetzt alle sehr konsistent. Danicopan deckt somit den hohen therapeutischen Bedarf in diesem sehr kleinen und definierten Anwendungsgebiet.

Basierend auf den Ergebnissen der ALPHA-Studie sehen wir einen Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Danicopan als Zusatztherapie zur Behandlung dieses seltenen Leidens als gerechtfertigt an. Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank. Herzlichen Dank an die Kliniker, herzlichen Dank auch an alle anderen, die sich an dieser Diskussion, an der Fragerunde beteiligt haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und zu werten haben und in unsere Überlegungen einbeziehen. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich verabschiede mich von all denjenigen, die uns jetzt verlassen. Schönen Tag noch. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 12:01