

Mündliche Anhörung

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

hier: Pegcetacoplan (D-1045)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 7. Oktober 2024
von 12:02 Uhr bis 12:36 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Swedish Orphan Biovitrum GmbH (SOBI)**:

Herr Dr. Mechelke

Herr Dr. Flach

Frau Dr. Kiewning

Frau Utzmann

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. Melzer

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

Frau Bindig

Frau Dr. Wacker

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

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 12:02 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen erneut im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir haben heute wieder Anhörmontag. Wir sind bei der dritten Anhörung und behandeln Pegcetacoplan, jetzt in dem Anwendungsgebiet PNH nicht vorbehandelte Patienten.

Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Dossierbewertung der Fachberatung Medizin hier aus dem G-BA vom 2. September 2024, zu der Stellung genommen haben: zum einen der jetzige pharmazeutische Unternehmer, das ist Swedish Orphan Biovitrum GmbH, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany GmbH, Novartis Pharma GmbH, Roche Pharma AG, als Verband der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und als Fachgesellschaft die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Swedish Orphan Biovitrum müssten anwesend sein Herr Dr. Mechelke, Herr Dr. Flach, Frau Dr. Kiewning und Frau Utzmann

(Herr Dr. Mechelke, SOBI: Frau Utzmann ist heute leider kurzfristig erkrankt und kann nicht teilnehmen.)

– Danke schön –, für die Deutsche Gesellschaft für Hämatologie und Medizinische Onkologie Herr Professor Dr. Röth und Herr Professor Dr. Schubert – ich sehe ihn noch nicht –, für Roche Pharma Frau Schmidt und Frau Dr. Luig, für Novartis Pharma Frau Dr. Howe und Herr Dr. Melzer, für Alexion Pharma Germany Frau Bindig und Frau Dr. Wacker 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. Wer macht das? – Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Vielen herzlichen Dank für die freundliche Begrüßung und Ihre einleitenden Worte zur heutigen Anhörung. Wenn Sie erlauben, Herr Professor Hecken, würden wir mit einer kurzen Vorstellung des SOBI-Teams für die heutige Anhörung beginnen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, gerne.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Dafür übergebe ich direkt an meinen Kollegen Herr Dr. Flach.

Herr Dr. Flach (SOBI): Guten Tag, mein Name ist Henrik Flach. Ich bin der Medical Director für die Hämatologie bei SOBI und verantworte das DLBCL, die ITP und auch die PNH, wozu das Pegcetacoplan gehört, das Teil der heutigen Anhörung ist.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Frau Dr. Kiewning.

Frau Dr. Kiewning (SOBI): Einen schönen guten Tag auch von meiner Seite. Mein Name ist Daniela Kiewning. Ich bin als Medical Advisor seitens der Medizin bei SOBI für Pegcetacoplan und das Dossier verantwortlich.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Frau Utzmann, die die Dossiererstellung mit geleitet hat und für die Anhörung eingeplant war, ist heute leider kurzfristig erkrankt. Mein Name ist Matthias Mechelke. Ich verantworte bei SOBI den Bereich der Nutzenbewertung und war auch für die Erstellung des Dossiers verantwortlich.

Einleitend einige kurze Worte zu SOBI: Wie der Name Swedish Orphan Biovitrum, kurz SOBI, schon sagt, liegt unser Fokus auf der Entwicklung von Medikamenten für seltene oder sehr

seltene Erkrankungen. Genau um eine solche sehr seltene Erkrankung, nämlich die paroxysmale nächtliche Hämoglobinurie, kurz PNH, geht es heute.

Pegcetacoplan ist seit 2021 zur Behandlung von erwachsenen Patienten, die trotz einer Therapie mit C5-Inhibitoren nach wie vor anämisch sind, zugelassen. Mit der Zulassungserweiterung, um die es heute geht, erhalten nun auch diejenigen Patienten, die zuvor nicht mit einem Komplementinhibitor behandelt wurden, die Möglichkeit, gleich zu Beginn ihrer PNH-Therapie mit Pegcetacoplan behandelt zu werden. PNH-Patienten erleben in der Regel eine erhebliche Einschränkung ihrer Lebensqualität. Sie berichten von schwerer Fatigue, einer extremen Erschöpfung, die sie daran hindert, ihren täglichen Aktivitäten nachzugehen, bis hin zur Arbeitsunfähigkeit. Ein normales Leben ist für viele dieser Patienten schlichtweg nicht möglich. Darüber hinaus erfordert die Therapie der chronischen Anämie häufig lebenslange und teils engmaschige Bluttransfusionen, die mit entsprechenden medizinischen Risiken und persönlichen Unannehmlichkeiten verbunden sind.

Bisher stellten C5-Inhibitoren die einzige zugelassene medikamentöse Therapie für die Behandlung dieser therapienaiven Patienten dar. Mit der Behandlung mit C5-Inhibitoren leiden allerdings immer noch mehr als die Hälfte der PNH-Patienten unter einer fortbestehenden Anämie, die durch chronische Hämolysen verursacht wird. Diese Anämie kann hierbei durch eine extravasale Hämolyse verursacht werden, die durch C5-Inhibitoren nicht verhindert werden kann. Pegcetacoplan setzt als C3-Inhibitor früher in der Komplementkaskade an und kann dadurch neben der intravasalen auch diese extravasale Hämolyse hemmen. Dies eröffnet eine neue Therapiemöglichkeit, um die anämiebedingte Symptomatik dieser Patienten nachhaltig zu behandeln, nun auch von Anfang an bei der PNH-Therapie bei therapienaiven Patienten.

Mit der PEGASUS-Studie liegen bereits direkt vergleichende Daten von Pegcetacoplan gegenüber Eculizumab als C5-Inhibitor bei vorbehandelnden Patienten vor. In dieser europäisch angelegten Studie konnten signifikante patientenrelevante Vorteile bei der Transfusionsfreiheit, aber auch der Lebensqualität, insbesondere der Fatigue, eindrucksvoll gezeigt werden.

Die PRINCE-Studie, um die es heute geht, ist eine 2 zu 1 randomisierte, zweiarmige Phase-III-Studie, welche Pegcetacoplan im Vergleich zu einer Kontrolle aus supportiven Therapiemaßnahmen als Vergleichsarm bei therapienaiven Patienten untersucht. In dieser Studie werden die überzeugenden Ergebnisse aus der PEGASUS-Studie bestätigt und die hohe Wirksamkeit und Sicherheit von Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten gezeigt.

Unter Pegcetacoplan konnte der Hämoglobinwert innerhalb kürzester Zeit stabilisiert und normalisiert werden. Der für die Erkrankung sehr wichtige LDH-Wert erreichte bereits nach vier Wochen den Normbereich und verblieb dort bis zum Ende der vergleichenden Phase nach 26 Wochen. Diese gute Krankheitskontrolle spiegelt sich auch bei dem für die Patienten so wichtigen Endpunkt der Transfusionsfreiheit wider. Insgesamt 32 von 35 Patienten bzw. 91 Prozent unter Pegcetacoplan benötigten bis zum Ende der vergleichenden Phase keine Transfusion, während dies im Vergleichsarm nur auf einen einzigen Patienten zutraf. Alle drei erhobenen Lebensqualitätsfragebögen zeigten signifikante Verbesserungen in beträchtlichem bis erheblichem Ausmaß.

Gleichzeitig zeigte Pegcetacoplan ein Sicherheitsprofil, das mit der Standardbehandlung ohne C5-Inhibitoren vergleichbar ist. Trotz des Status als Orphan Drug wurde ein vergleichendes Studiendesign durchgeführt, mit einem Vergleichsarm der in den jeweiligen Studienzentren auch als Therapiestandard anzusehen ist. Die Studie konnte deutlich zeigen, wie wirksam Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten ist und dass eine Verbesserung des Gesundheitszustands unter der supportiven Therapie nicht zu erwarten ist.

Zusammenfassend zeigen die Studiendaten damit eindrucklich, dass Pegcetacoplan auch bei therapienaiven Patienten eine signifikant verbesserte Krankheitskontrolle mit reduziertem

Hämolyserisiko sowie reduzierter Fatigue ermöglicht. Zusammen mit der Möglichkeit für eine häusliche Gabe und dem gut verträglichen Sicherheitsprofil ist Pegcetacoplan somit eine wertvolle, innovative Therapiemöglichkeit, die maßgeblich zu einer besseren Versorgung von sowohl therapieerfahrenen als auch therapienaiven Patienten beiträgt.

Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Meine Damen und Herren! Ich danke Ihnen herzlich für die Gelegenheit, unsere zentralen Punkte zu Beginn dieser Anhörung darlegen zu dürfen. Wir stehen nun gerne für Ihre Fragen zur Verfügung, und damit übergebe ich das Wort zurück an Sie, Herr Professor Hecken.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Mechelke. – Wir haben aus dem Bereich der Stellungnahmen der Kliniker – ich weiß nicht, ob Herr Schubert mittlerweile auch zugeschaltet ist, aber Herr Röth ist auf alle Fälle da – gesehen und die Fragestellung aufgeworfen bekommen, dass es unklar sein könnte, inwieweit die Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind. Mich interessiert, Herr Professor Röth, ob Sie hierzu noch einmal ausführen und eventuell auch die Übertragbarkeit hinsichtlich der Transfusionen mit Erythrozytenkonzentraten adressieren könnten.

Zweiter Teil: Wir hatten eben eine Anhörung, die im Kombibereich stattgefunden hat. Hier haben wir im Anwendungsgebiet mit den C5-Inhibitoren bereits etablierte Therapieoptionen, die den Patienten zur Verfügung stehen. Deshalb auch hier wieder die Standardfrage: Wie ist Pegcetacoplan im Vergleich zu den anderen, auch kürzlich zugelassenen Behandlungsoptionen insgesamt einzuordnen? Gibt es eine spezielle Patientenpopulation, die aus Ihrer Sicht besonders profitieren könnte, also im Wesentlichen: Übertragbarkeit, Versorgungskontext? Wie sieht es mit der Übertragbarkeit hinsichtlich der Transfusionen aus? Gibt es hier eine spezielle Klientel, Herr Professor Röth?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Ich denke, Pegcetacoplan war sicherlich eine der ersten Substanzen, die eine proximale Komplement-Inhibition ermöglichen und gezeigt haben, dass dieses Therapieprinzip im Vergleich zu einer i.v.-Gabe mit einer unabhängigen Subkutangabe als Infusion zu Hause sicher und gut einsetzbar war. Das war sicherlich ein entscheidender Punkt. Ich denke, im Vergleich zu anderen verfügbaren Therapien, die proximal eingreifen, ist es sicherlich vom Effekt her vergleichbar. Das ist das Prinzip dieser Komplement-Inhibition, der frühen Komplement-Inhibition. Die Möglichkeiten oder die Notwendigkeit der unterschiedlichen Therapien variieren natürlich. Muss ich dreimal am Tag eine Tablette nehmen, plus eine i.v.-Gabe? Muss ich eine Subkutaninfusion durchführen, oder muss ich eine Tablette zweimal am Tag nehmen? Das sind im Moment die praktischen Konsequenzen, die sich aus diesen unterschiedlichen proximalen Komplementinhibitionen ergeben.

Hinsichtlich der EK-Gabe ist durch die proximale Komplement-Inhibition häufig eine ausgeprägte Stabilisierung der Hämolysesituation gegeben und damit auch eine Verbesserung der Transfusionsbedarfe oder im Regelfall eine Unabhängigkeit von Transfusionen. Pegcetacoplan war eine der ersten Leitsubstanzen, die das und eine sichere Kontrolle der PNH ermöglichen haben. Ich glaube, das ist der Stand der Dinge.

Welche Patientenpopulation profitiert am besten davon? Ich glaube, jeder PNH-Patient, der eine ausgeprägte Hämolyse hat, wird davon profitieren. Im Endeffekt bleibt es dem Patienten überlassen, welche Therapieoption er für sich am besten in seinen Tagesablauf oder in sein Leben integrieren kann. Das ist heutzutage die gute Option. Das ist für die Patienten wichtig, weil einige Dinge hinsichtlich der Lebensgestaltung unproblematisch, andere problematisch sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Röth. – Herr Schubert, können Sie etwas ergänzen?

Herr Prof. Dr. Schubert (DGHO): Ich glaube, in diesem Fall geht es darum, in welcher Linie man was wie einsetzt. Es ist an der Stelle so, dass man den harten Parameter nicht hat, zu sehen, welcher Patient das braucht und bei welchem Patienten womöglich der terminale

Inhibitor reicht. Professor Röth hat versucht, das mit der Hypothese zu überbrücken, dass wenn eine starke Hämolyse ist, solche Patienten womöglich davon profitieren. Ich glaube, was man am ehesten anführen kann, wäre die mit der Hämolyse verbundene Fatigue. Das heißt so viel wie, dass man einen signifikanten Effekt im Hinblick auf die klinische Symptomatik hinsichtlich Fatigue erzeugen möchte, dass man bei solchen Patienten erwägt, das in der ersten Linie einzusetzen. Ansonsten, wenn Sie nach einem Laborparameter fragen – der ist in dem Sinne nicht existent. Das muss man, glaube ich, an der Stelle so formulieren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Schubert. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen? – Herr Jantschak, bitte.

Herr Dr. Jantschak: Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Warum hat man sich im Rahmen des Studiendesigns entschieden, sich nicht mit Eculizumab oder Ravulizumab im Rahmen eines Head-to-Head-Vergleichs zu vergleichen? Eine RCT liegt vor, das ist sicherlich in der Indikation, die wir diskutieren, eine gute Sache, aber selbst die EMA hat kritisiert, dass der Vergleichsarm für den europäischen, insbesondere den deutschen Versorgungskontext, wahrscheinlich nicht aussagekräftig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Jantschak. – Herr Flach von SOBI, bitte.

Herr Dr. Flach (SOBI): Tatsächlich haben wir uns dazu entschieden, das Studiendesign so zu machen, weil wir eine rasche Rekrutierung der Patienten gewährleisten wollten. PNH ist eine seltene Erkrankung. Es gibt nur überschaubar Patienten, die therapieunabhängig sind. Deshalb haben wir die Länder ausgesucht, in denen es den größten ungedeckten medizinischen Bedarf gab. In diesen Ländern sind keine C5-Inhibitoren verfügbar. Dementsprechend ist Standard of Care die Therapie der Wahl. Deshalb ist das Studiendesign so ausgelegt worden. Zudem ist es so, dass in der PEGASUS-Studie bei den vortherapierten Patienten Pegcetacoplan gegen C5-Inhibitoren, also Eculizumab, verglichen wurde. Hier haben wir signifikante Vorteile bezüglich Transfusionsfreiheit und patientenrelevanten Endpunkten wie der Lebensqualität gegenüber dem C5-Inhibitor Eculizumab gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Flach. – Herr Jantschak, Frage beantwortet oder Nachfrage?

Herr Dr. Jantschak: Ja, eine Nachfrage. Aber warum war es nicht möglich, den Patienten der Kontrollgruppe in den Studienländern die Wirkstoffe Eculizumab oder Ravulizumab zur Verfügung zu stellen? Das wäre auch möglich gewesen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Flach, ich nehme an, Sie meinen das wieder?

Herr Dr. Flach (SOBI): Ja. – Tatsächlich haben wir das Studiendesign so entschieden, weil in diesen Ländern Standard of Care der etablierte Standard ist. Das war seinerzeit die Entscheidung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Jantschak, das nehmen wir zur Kenntnis.

Herr Dr. Jantschak: Genau, danke.

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

Herr Göbel: Mich interessiert: Wir haben Pegcetacoplan als proximalen Inhibitor als erstes auf dem Markt gehabt und deshalb schon einige Daten und Erfahrungen erstens von Durchbruchhämolyse und zweitens starkem Juckreiz. Meine Frage geht an die Kliniker. Wie relevant nehmen Sie diese Nebenwirkungen wahr? Wie häufig nehmen Sie die wahr? Das ist, sagen wir, der erste mögliche Fall gewesen, bei dem wir gesehen haben, dass das mit der proximalen Inhibition zwar eine schöne Idee ist, aber noch nicht alle Probleme für die Patienten löst. Wir kennen Leute, die länger Pegcetacoplan nehmen, die neben der Durchbruchhämolyse noch andere Nebenwirkungen haben, die später erst auftreten, also nach 24 Wochen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Göbel. – Herr Röth oder Herr Schubert, können Sie etwas dazu sagen?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Vielen Dank für die tolle Frage. Diese späteren Nebenwirkungen, muss ich sagen, habe ich bei meiner Patientenkohorte nicht beobachtet. Wir haben an der Studie teilgenommen und Langzeitpatienten verfolgt. Ich denke, problematisch ist die Methode der Wahl. Die Applikation der subkutanen Verabreichung ist aufwendig. Es gibt eine Infusion in das Subkutangewebe. Das kann durch die Einschichtstelle oder was auch immer leicht irritierend sein. Aber es war nie so, dass es in dem Sinne problematisch war, dass die Therapie deshalb beendet wurde.

Im Gegensatz dazu ist diese Problematik der Durchbruchhämolysen letztendlich nur die Folge dieses guten Ansprechens. Wir sehen diese schweren Durchbruchhämolysen, die unter Pegcetacoplan potenziell möglich sind, deshalb, weil wir mehr PNH-Erythrozyten haben. Das ist der Therapieeffekt, deshalb wird der Hb besser oder normalisiert sich, deshalb werden die Hämolyseparameter besser. Das ist auch ein gewünschter Effekt. Das Management dieser Durchbruchhämolysen, die es zuvor auch bei Eculizumab gab, muss man ehrlicherweise sagen – etwas weniger unter Ravulizumab wegen der Stabilität, das hatte ich vorhin schon erläutert –, macht das Ganze etwas anspruchsvoller und komplexer, indem man zusätzlich C5-Inhibitoren gibt. Aber das war von diesem therapeutischen Effekt im Endeffekt so zu erwarten. Ich denke, es macht das Management ein wenig komplexer, und Gott sei Dank treten nur bei einem Teil der Patienten oder nur in besonderen Situationen solche Durchbruchhämolysen auf.

Ich denke, diese Befürchtungen sind bei anderen Substanzen gerechtfertigt. Die weitere Zukunft wird zeigen, wie das eingesetzt wird und was die Real-World-Daten zeigen, aber im Endeffekt ist das Ganze eine Konsequenz des guten Ansprechens, das wir bei allen Therapien als Ziel haben. Die Nebenwirkungen sind nachvollziehbar, sie sind absolut managebar. Aber es ist eine gewisse Herausforderung für die beteiligten Parteien, Patient, Arzt, Klinik etc. Das wäre im Moment mein Punkt und die Antwort für Herrn Göbel.

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

Herr Göbel: Wenn ich gleich nachschießen darf: Wäre die Kombinationstherapie mit Eculizumab oder Ravulizumab die Option, die perspektivisch sicherer wäre, wie wir bei der anderen Anhörung gehört haben? Wäre es notwendig, dass man gleich kombiniert, oder sehen Sie das eher so, dass die Pegcetacoplan-Monotherapie ausreichend ist?

Herr Prof. Dr. Röth (DGHO): Das ist eine gute Frage. Ich denke, diese Kombinationstherapie ist eine Überlegung, die auf verschiedenen Ebenen eingreift. Wir wissen, dass eine Blockade an verschiedenen Stellen wahrscheinlich sicherer ist, aber wir sehen auch andere proximale Komplement-Inhibitoren, bei denen wir keine schwereren Durchbruchhämolysen im Vergleich zu Ravulizumab sehen. Das ist auch eine Sache, die individuell und von den Substanzen abhängig ist. Ich glaube, pauschal zu sagen, dass proximale Komplement-Inhibition problematisch ist, ist nicht korrekt und nicht vollständig.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Röth. – Herr Göbel, haben Sie noch eine Frage oder sind Sie durch?

Herr Göbel: Danke für die Kenntnis meiner Fragetechniken. – Ich habe tatsächlich noch eine Frage, die an den pU geht und sich auf den LASA-Fragebogen bezieht, den Sie eingesetzt haben. Ich hätte gerne eine Erklärung, warum Sie sich den ausgesucht und was Sie sich davon erwünscht haben, was er Ihnen an Erkenntnissen bringt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Kiewning oder Herr Flach?

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Ich möchte kurz einspringen. Das Ganze wurde zusammen mit der PEGASUS-Studie überlegt. Um im Einklang mit dem Studiendesign zu sein, hat es

wahrscheinlich Sinn gemacht, Lebensqualitätsfragebögen zu wählen, die bei beiden Studien gleich waren. Insgesamt liegen mit drei Lebensqualitätsfragebögen mehrere Instrumente diesbezüglich vor, um die Lebensqualität einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Göbel.

Herr Göbel: Das stimmt mich nur halbglücklich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Die Beförderung des Glückes ist immer unser Tagesziel, aber das gelingt manchmal nur temporär, manchmal nur unzureichend. Das ist eben so. Aber haben Sie eine weitere Frage?

Herr Göbel: Die würde an die Fragebögen anschließen. Meine Auffassung ist, dass der LASA nicht unbedingt für irgendetwas größer hilfreich ist, was wir aber durchaus haben. Mich interessiert, da Sie ihn kennen: Der mit der Uniklinik Aachen entwickelte QLQ-Fragebogen zu PNH und AA wäre spezifisch und nicht wie FACIT-Fatigue oder wie der EORTC oder Ähnliches ein Standardfragebogen, der für Krebspatienten entwickelt wurde und viele PNH-spezifische Punkte nicht abfragt. Deshalb wundert es mich nach wie vor, wenn dieser selbst vom IPIG übernommen wurde, warum wir nicht diesen Fragebogen als zusätzlichen einsetzen, da uns dieser eine Menge mehr Informationen über PNH-spezifische Fragestellungen bietet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Der Fragebogen ist uns durchaus bekannt, und es ist gut, dass Sie ihn erwähnen. Tatsächlich war er zum Zeitpunkt, als die Studie aufgesetzt und gestartet wurde, nicht validiert und dementsprechend nicht so richtig verfügbar. Gerne können aber meine medizinischen Kollegen noch ergänzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte ergänzen? Möchte überhaupt jemand ergänzen? – Frau Kiewning.

Frau Dr. Kiewning (SOBI): Kurz noch zur Ergänzung zu dem, was Herr Mechelke bereits gesagt hat: Dadurch, dass der Fragebogen noch nicht validiert war, wurde er in der PRINCE-Studie nicht verwendet. Er findet aber Anwendung in unserer Phase-IV-Studie, der COMPLETE-Studie, in der er implementiert ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt habe ich Frau Teupen und Frau Hartwig.

Frau Teupen: Ich habe eine kurze Frage in die ähnliche Richtung wie Herr Göbel. Sie sagten gerade als pU, Sie hätten drei Instrumente eingesetzt, neben dem LASA, über den man diskutieren kann, den EORTC QLQ-C30. Wer wäre der Dritte gewesen? Das finde ich zumindest nicht in der Nutzenbewertung.

Herr Göbel: FACIT-Fatigue.

Frau Teupen: Das ist Lebensqualität. – Darüber müssen wir noch einmal reden. Danke schön.

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

Frau Dr. Hartwig: Wir haben kurz über die Übertragbarkeit gesprochen. Dazu habe ich eine Frage. Wir sehen besonders bei den Studienergebnissen zu den Endpunkten Hospitalisierung und thrombotische und kardiovaskuläre Ereignisse weiterhin Probleme, insbesondere deshalb, weil bei den Thromboembolien gezeigt wurde, dass es niedrigere Ereignisraten in der asiatischen PNH-Population gibt. Regionale Unterschiede wurden von Ihnen in der Stellungnahme nicht weiter diskutiert. Da die Studie im wesentlichen Teil in Asien durchgeführt wurde, wollte ich gerne nachfragen, ob Sie dazu noch einmal Stellung nehmen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte vom pU dazu etwas sagen? – Frau Kiewning, bitte.

Frau Dr. Kiewning (SOBI): In der PRINCE-Studie sind in beiden Armen, sowohl im Pegcetacoplan-Arm als auch im Standard-of-Care-Arm, keine thromboembolischen und keine kardiovaskulären Ereignisse aufgetreten, sodass sich hieraus keine weitergehenden Analysen erschließen. Natürlich ist es korrekt, dass die thromboembolischen Ereignisse oder das Risiko für thromboembolische Ereignisse im asiatischen Bereich niedriger sind. Generell haben die PNH-Patienten ein sehr hohes thromboembolisches Risiko für die Ereignisse, was den Hauptmorbidity- und Mortalitätsrisikofaktor bei der PNH dargestellt hat. Mit den Daten aus der PRINCE-Studie konnten wir hinsichtlich des Risikos für diese Ereignisse zeigen, dass die Patienten bestmöglich geschützt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Dr. Kiewning. – Frau Hartwig, Nachfrage?

Frau Dr. Hartwig: Ja. – Wir konnten nicht wirklich sehen, ob es da Unterschiede gibt, wenn es weniger Ereignisse bei den asiatischen Personen generell gibt. Wollen Sie dazu noch etwas sagen? Sonst habe ich noch eine zweite Frage im Anschluss.

Frau Dr. Kiewning (SOBI): Ergänzend kann man auf die PEGASUS-Daten schauen, in die wir auch die europäischen Patienten eingeschlossen hatten und es ebenfalls zu keinen thromboembolischen Ereignissen und kardiovaskulären Auffälligkeiten gekommen ist. In diesem Patientenkollektiv konnte die Sicherheit in die Richtung gehend gezeigt werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Hartwig noch einmal.

Frau Dr. Hartwig: Ich möchte gerne noch eine Frage zur Sicherheit anschließen. Sie haben in der Stellungnahme gesagt, dass das relative Risiko, die Berechnung nicht sachgerecht wäre. Dem stimmen wir zu. Wir haben in der Studie durch dieses frühe Crossover das Problem, dass die Beobachtungszeit im Kontrollarm über mehr als die Hälfte kürzer ist als in der Beobachtungszeit zum Pegcetacoplan-Arm. Deshalb ist nach der Studie die Anwendung des EAER zur Approximation der Hazard Ratio nicht sachgerecht. Um eine Bewertung vornehmen zu können, bitten wir Sie darum, dass Sie noch Ereigniszeitanalysen mindestens für die UE-Gesamtraten mit der zugehörigen Hazard Ratio nachreichen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Kiewning, geht das?

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Wenn es in Ordnung ist, springe ich hier kurz ein. Gerne können wir prüfen, ob wir diese Analysen nachreichen können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, wenn, dann müsste es bis zum kommenden Freitag hier sein. – Gibt es noch eine weitere Frage von der FB Med, Frau Hartwig?

Frau Dr. Hartwig: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Andere Fragen bitte. – Es gibt keine mehr. Dann gebe ich dem pU die Möglichkeit – ich nehme an, Sie machen das, Herr Dr. Mechelke –, die letzte gute halbe Stunde aus seiner Sicht kurz zusammenzufassen und die wichtigen Punkte noch einmal zu adressieren. Dann können wir diese Anhörung schließen. Herr Mechelke, bitte.

Herr Dr. Mechelke (SOBI): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Meine Damen und Herren! Ich möchte mich zunächst herzlich für die Fragen und die Diskussion bedanken. Ich möchte auch den klinischen Experten danken, die heute wertvolle Antworten auf die aufgeworfenen Fragen geben konnten und ein umfassendes Bild der aktuellen Therapiesituation dieser Patienten vermittelt haben.

Abschließend möchte ich noch einmal hervorheben, dass wir es hier mit einem Orphan Drug mit entsprechend kleiner Patientenpopulation und Herausforderungen im Studiendesign zu tun haben; dennoch wurde mit der PRINCE eine zweiarmlige Studie mit einer Vielzahl an patientenrelevanten Endpunkten wie Transfusionsfreiheit und drei unterschiedlichen patientenberichteten Fragebögen vorgelegt. Für alle diese Endpunkte wurden beträchtliche

Verbesserungen unter Pegcetacoplan gezeigt, und das alles bei einem Sicherheitsprofil, das keine klinischen Auffälligkeiten zeigt.

Durch die Zulassungserweiterung steht Pegcetacoplan nun nicht nur den Komplementinhibitor-vorbehandelten, sondern auch den therapienaiven Patienten zur Verfügung. Somit kann Pegcetacoplan nun bei allen PNH-Patienten von Anfang an die intravasale und extravasale Hämolyse inhibieren, damit eine verbesserte Krankheitskontrolle mit reduziertem Hämolyserisiko und reduzierter Fatigue erreichen und die PNH-Therapie nachhaltig verbessern. – Haben Sie vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank an Sie, Ihr Team, die beiden Kliniker und alle, die sich an der Diskussion beteiligt haben. Wir werden das alles zu wägen und zu prüfen haben. Wenn Sie die von der FB Med adressierten Unterlagen noch vorlegen könnten, bitte bis zum Freitag, damit wir es in die AG-Beratungen und in den Unterausschuss einbringen können. Ganz herzlichen Dank. Ich unterbreche die Sitzung bis 13:15 Uhr. Einen schönen Tag an diejenigen, die uns jetzt verlassen. Danke schön.

Schluss der Anhörung: 12:36 Uhr