



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Nipocalimab (D-1282)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 11. Mai 2026  
von 11:00 Uhr bis 12:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson:**

Herr Dr. Sindern

Frau Meißner

Herr Dr. Kütting

Herr Bilyy

Angemeldeter Teilnehmender der **Neurologischen Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund:**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldete Teilnehmende der **Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum:**

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum:**

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

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

Frau Dr. Hinkelmann

Frau Schneider

Angemeldete Teilnehmende der Firma **argenx Germany GmbH:**

Frau Holzleitner

Frau Baumeister

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Schulte

Frau Dr. Buchholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Müller

Herr Altmann

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

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Nipocalimab. Hier haben wir eine Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. März dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung des IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von klinischen Sachverständigen, namentlich von Herrn Professor Dr. Sieb vom Hanseklinikum Stralsund, von Frau Professor Dr. Schneider-Gold vom St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum und von Herrn Professor Ruck vom BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, von weiteren pharmazeutische Unternehmen, hier von UCB Pharma, argenx Germany, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Alexion sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss auch hier wieder die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Meißner, Herr Dr. Kütting und Herr Bilyy, für die Neurologische Klinik des HELIOS Hanseklinikums Stralsund Herr Professor Dr. Sieb, für die Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr an der Universität Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold, für die Klinik und Poliklinik für Neurologie des BG Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum Herr Professor Dr. Ruck, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Dr. Rascher, für UCB Pharma Frau Dr. Hinkelmann und Frau Schneider, für argenx Germany Frau Holzleitner und Frau Baumeister, für Amgen Herr Dr. Schulte und Frau Dr. Buchholz, für Bristol-Myers Squibb Frau Müller und Herr Altmann, für Alexion Pharma Germany Frau Dr. Salmen und Herr Prager sowie für den vfa Herr Herden. 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 treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Das mache ich gerne.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen, dass wir in diese Anhörung einführen dürfen. Ich stelle Ihnen zunächst die Kolleginnen und Kollegen vor: Für das Dossier und alle Fragen dazu sind Frau Bianca Meißner und Herr Arnold Bilyy aus der Abteilung Marktzugang verantwortlich. Herr Dr. Fabian Kütting vertritt den medizinischen Bereich. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson.

Nipocalimab ist eine neue Zusatztherapie zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis aus der Klasse der FcRn-Blocker, zugelassen sowohl für Acetylcholinrezeptor- als auch MuSK-Antikörperpositive Patientinnen und Patienten. Die Zulassung umfasst bereits die Jugendlichen ab zwölf Jahren, einschließlich derer mit einer nicht refraktären gMG, wodurch sich Nipocalimab von allen anderen neuen Zusatztherapien unterscheidet. Für zehn bis 15 Prozent der Fälle beginnt die Myasthenia gravis im Alter zwischen zwölf und 18 Jahren. Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine unheilbare Erkrankung, die mit starken Einschränkungen des täglichen Lebens und einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Neben der erheblichen Morbidität ist sie im Fall einer myasthenen Krise auch eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Das unterstreicht den medizinischen Bedarf, insbesondere bei den Jugendlichen. Für Jugendliche mit einer nicht refraktären gMG ist die Standardtherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das entspricht Fragestellung 4 der Nutzenbewertung, für die wir mit dem Dossier die Evidenz aus der RCT VIVACITY bei Erwachsenen vorgelegt haben, um den Evidenztransfer auf das Teilanwendungsgebiet vorzugeben. Das IQWiG kritisiert, dass die Vergleichstherapie in der Studie nicht der zVT best supportiv Care bei Jugendlichen entspreche und kommt daher zu dem Schluss, dass die Studie VIVACITY nicht für den Evidenztransfer geeignet sei.

Die Fragen des IQWiG beziehen sich dabei zum einen auf die erfolgte Therapieoptimierung und Dokumentation derselben vor der Beobachtungsphase und zum anderen auf die Möglichkeit zur Therapieanpassung während der Beobachtungsphase. Auf diese beiden Punkte will ich im Folgenden eingehen.

Erstens zur Therapieoptimierung: Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Angaben und Auswertungen zur Dokumentation der Vortherapie eingereicht. Die Therapieoptimierung bei Patientinnen und Patienten mit gMG ist Teil des klinischen Vorgehens von auf neuromuskuläre Erkrankung spezialisierten Ärztinnen und Ärzten. Das heißt, vor Einleitung einer zusätzlichen immunmodulatorischen Therapie werden bestehende Therapieoptionen patientenindividuell geprüft, angepasst oder, sofern medizinisch indiziert, eskaliert oder beendet. Aus den Angaben zur Dokumentation der Vortherapie, die aus den Krankenakten der Patienten in den eCRF übernommen wurden, geht hervor, dass fast alle Patientinnen und Patienten zuvor eine verlaufsmodifizierende Standardtherapie aus Glucocorticoiden oder immunsuppressiven Therapien über die gemäß Leitlinie empfohlene Mindestdauer erhalten haben. Es lag vor Beginn der Beobachtungsphase die Information vor, die erforderlich ist, um eine Therapieoptimierung vornehmen zu können.

Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, hatte der Großteil der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie die in der Leitlinie empfohlene Kombination aus symptomatischer und verlaufsmodifizierender Therapie erhalten. In der Gesamtschau auf die Studiendokumentation, die zusätzlichen Auswertungen dazu und dem Vergleich mit Daten aus der Regelversorgung ist aus unserer Sicht die leitliniengemäße Umsetzung der Therapieoptimierung vor dem Beginn der Behandlungsphase gegeben.

Damit zum zweiten Thema, der Therapieanpassung: Während der 24-wöchigen Beobachtungsphase konnte die Therapie durch Anpassung der Dosis für die symptomatische Therapie sowie die im Studienprotokoll geregelte Möglichkeit für eine Rescue-Medikation bei einer klinischen Verschlechterung eskaliert werden. Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben geht hervor, dass nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten während der 24-wöchigen Studiendauer eine Notfallmedikation benötigt hat und bei keinem Patienten war eine Anpassung der symptomatischen Therapie erforderlich. Dass für den Großteil der Patienten, insbesondere im Kontrollarm, während der 24-wöchigen Behandlungsphase ein Anpassungsbedarf der Medikation bestanden hat, ergibt sich bei der Betrachtung der offenen Extensionsphase, auf die das IQWiG in der Nutzenbewertung eingegangen ist.

Wenn man nur die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation betrachtet, war nur bei zwei Patienten eine therapiebezogene Eskalation in Form einer Dosiserhöhung bzw. neuen Therapie erforderlich. Bei 94 Prozent erfolgte diese Eskalation nicht. Das zeigt, dass für den Großteil der Patienten im Kontrollarm kein Anpassungsbedarf während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase bestanden hat. Daher kann in der Studie VIVACITY von einer adäquaten Umsetzung der zVT für die Jugendlichen ausgegangen werden.

In der Studie VIVACITY hat Nipocalimab zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im MG-ADL geführt. Der Endpunkt erfasst die Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Atmen, Aufstehen von einem Stuhl und weitere Punkte. Bereits nach zwei

Wochen zeigte sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung unter Nipocalimab, die bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält. Auch für den Endpunkt QMG zeigt sich in der Studie VIVACITY ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nipocalimab, der bereits früh zu Woche 4 eintritt und bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält.

Um den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung sowie die Konsistenz zwischen den Studien VIBRANCE und VIVACITY abzubilden, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche MMRM-Analysen für die patientenberichteten Endpunkte der Studie VIVACITY eingereicht, welche die signifikanten und klinisch relevanten Vorteile im MG-ADL und QMG bestätigen. Es zeigen sich zudem in der MMRM-Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum auch im Gesundheitszustand EQ-5D VAS sowie den Lebensqualitätsendpunkten Neuro-QoL Fatigue, MG-QoL 15r und PGIC signifikante Vorteile.

Zusammenfassend ergeben sich in der Studie VIVACITY in vielen patientenberichteten Endpunkten klinisch relevante Vorteile aus der Zusatztherapie mit Nipocalimab im Vergleich zur Standardtherapie. Mit den MMRM-Analysen für die Studie VIVACITY liegen auch geeignete Analysen vor, die zeigen, dass das klinische Ansprechen bei Jugendlichen konsistent zu dem bei Erwachsenen ist. Das ist eine Voraussetzung für die Durchführung des Evidenztransfers. Auch die weiteren Voraussetzungen für die Übertragung der Evidenz von den Erwachsenen auf das Anwendungsgebiet der Jugendlichen werden erfüllt. Das sind ein identischer Wirkmechanismus sowie die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes der gMG bei Jugendlichen und Erwachsenen. Beides wird von der EMA bestätigt, und auch in der Nutzenbewertung wird die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes angemerkt. Wie wir zuvor erläutert haben, ist aus unserer Sicht auch die Voraussetzung erfüllt, dass die zVT für die Jugendlichen in der Studie VIVACITY adäquat umgesetzt worden ist. Daher lassen sich die signifikanten patientenrelevanten Vorteile in der Studie VIVACITY, denen keine Nachteile in der Verträglichkeit entgegenstehen, auf die Population der nicht therapierefraktären Jugendlichen übertragen, für die sich damit ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT ergibt. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Sindern, für diese Einführung. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Der erste Komplex betrifft den Evidenztransfer. Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass bei Jugendlichen und Erwachsenen von einem ähnlichen Erkrankungsbild und Verlauf auszugehen sei. Das hat Herr Sindern gerade noch einmal zum Ausdruck gebracht. Auch die Standardtherapie, sagen Sie, sei bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend vergleichbar. Ich wäre dankbar, wenn Sie diese Aussagen aus den Stellungnahmen noch einmal etwas detaillierter für das Protokoll erläutern können, weil es die entscheidende Frage ist, ob man Evidenztransfer hier überhaupt in Betracht ziehen kann oder nicht. Zur Standardbehandlung, auch das hat Herr Sindern adressiert, wäre mir daran gelegen, wenn Sie darlegen könnten, wie die Standardbehandlung bei anhaltender Symptomatik in der ärztlichen Versorgung wirklich ganz konkret angepasst wird, bevor dann eine Zusatztherapie, wie zum Beispiel mit Nipocalimab, zum Einsatz kommt. Gibt es da irgendeinen Algorithmus oder wie läuft das? – Dazu hat sich Herr Professor Sieb gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund):** Von meiner Seite kann ich nur unterstreichen, dass die juvenile oder pädiatrische Myasthenie einen Verlauf hat, wie wir das bei Erwachsenen kennen. Bei Kaukasiern beginnt die Myasthenie nach der Pubertät – das sind meistens 14-, 16-jährige Mädchen – und wir sind in einer Situation, dass die konventionelle Therapie orale Immunsuppressiva für diese Patientengruppe sicherlich sehr ungünstig ist. Mycophenolat ist hochteratogen, und wir brauchen insbesondere eine rasch wirksame Therapie. Die oralen Immunsuppressiva haben den Nachteil, dass sie erst mit großer Verzögerung in der Größenordnung von zwölf Monaten beginnen und dann gegebenenfalls beim Therapieversager des ersten oralen Immunsuppressivums eine maßgebliche Therapieverzögerung besteht. Das ist eine Lebensphase, schulische Bildung, dann der weitere Ausbildungsgang, in der die Patientinnen, und es sind meistens junge

Frauen, davon betroffen sind, dass man denen eine rasche Hilfe zukommen lassen kann. Das bisher zugelassene Soliris Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre Myasthenie zugelassen, und das ist ein entscheidender Nachteil. Diese jungen Frauen sind dann jenseits des 18. Lebensjahres, bis tatsächlich die Therapierefraktärität nachgewiesen ist.

Zur zweiten Frage: In den Leitlinien ist klar gegeben, dass man bei der Myasthenie nicht sequenziell behandelt, sondern bei hochaktiven Verläufen, also in der Situation gegebenenfalls in Richtung der myasthenen Krise, direkt mit einem der modernen und rasch wirkenden Medikamente eingreift, eben mit einem Komplementinhibitor oder einem Blocker des neonatalen Fc-Rezeptors. Mögliche Alternativen in der sich akzentuierenden Myasthenie sind die Gabe von i.V.-Immunglobulinen bzw. die Apherese-Gabe. Deshalb ist Nipocalimab aus meiner Sicht insbesondere als Hilfe für junge Patienten, vor dem 18. Lebensjahr rasch in den sich in der Therapie akzentuierenden Therapieverlauf einzugreifen, sicherlich eine weitere wichtige Therapieoption für uns.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Professor Ruck, bitte. Vielleicht möchten Frau Professor Schneider-Gold und Herr Rascher danach noch etwas sagen. Bitte schön, Herr Ruck.

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Vielleicht kurz als Ergänzung: Ich kann das nur sehr unterstützen, was Herr Sieb gesagt hat, gerade im jugendlichen Bereich. Das sind definitiv vergleichbare Krankheitsverläufe, doch von der Therapiesituation noch deutlich komplexer. Die Thymektomie, die zu den Standardtherapien, insbesondere im Erwachsenenalter, zählt, kann hier noch weitere Probleme generieren, wie eine Wachstumsretardierung, gewisse immunologische Effekte, sodass wir hier letztendlich noch einen größeren therapeutischen Need haben. Die von Herrn Sieb dargestellten Probleme, wie die entscheidende Lebensphase und Auswirkungen auf das weitere Leben, sind aus meiner Sicht hochrelevant zu sehen, plus dass klassische Immunsuppressiva wie Azathioprin im langen Einsatz ein Malignomrisiko mit sich bringen, insbesondere Haut-, Blutkrebstumoren. Somit sehe ich das sehr ähnlich wie Herr Sieb, insbesondere hier ein sehr großes Verbesserungspotenzial.

Zur Standardtherapie: Wie gehen wir hier letztendlich vor? Auch hier übereinstimmend hochaktiv/aktive Verläufe, bei denen die Patienten sehr schwer betroffen sind. Hier haben wir keine Zeit, ein Jahr, anderthalb Jahre auf den Wirkeinsatz zum Beispiel von Azathioprin zu warten. Man muss hier einbeziehen, dass wir eine erhebliche Steroidtoxizität, also Kortikosteroide wie Prednisolon, generieren. Hier kommt es nicht nur auf Tagesdosen an, sondern auch auf kumulative Dosen. Das zeigen mehrere Studien, dass wir hier letztendlich relevante Risiken wie kardiovaskuläres Risiko, Schlaganfälle, Herzinfarkte deutlich steigern. Somit brauchen wir hier immer weitere Optionen. Gerade dieses fixe Schema bietet schon einen Vorteil, da wir aktuell bei einigen anderen Therapien häufig am Ende der Dosierungsintervalle sind und bei diesen flexiblen Schemata relativ schwankende Verläufe sehen, die die Patienten immer wieder vor neue Herausforderungen stellen, weil sie sich nicht so sehr darauf verlassen können und ihren Alltag wieder entsprechend gestalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ruck. – Frau Professor Schneider-Gold, haben Sie Ergänzungen? Bitte schön. – Sie haben Tonprobleme, es kommt nichts an. Ich gebe inzwischen Herrn Rascher von der AkdÄ das Wort.

**Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ):** Aus unserer Sicht haben wir gute Therapien für die Jugendlichen und sind froh, wenn es neue gibt. Aber es ist nicht so, wie es dargestellt worden ist, dass man über Jahre warten muss und enorme Nebenwirkungen verursacht. Die sind theoretisch drin, aber die Ärztinnen und Ärzte der Neuropädiatrie können damit recht gut umgehen. Ich will noch einmal sagen, dass wir mit Eculizumab eine Substanz haben, die doch sehr wirksam ist. In schlimmen Fällen, das ist auch meine Erfahrung, haben wir plasmapheriert und dann die Immunsuppression gemacht. Das war ausreichend. Das heißt, wir haben ein neues Medikament, aber wir haben kein Wundermedikament.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rascher. – Ich schaue in die Runde der Bänke und PatV. Gibt es Fragen? – Frau Teupen, bitte.

**Frau Teupen:** Einiges wurde schon angesprochen. Wir hätten eine Frage an die Fachexperten. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagen Sie, es gibt keine klassische Dosisescalation in dieser Indikation. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, weil es auch wichtig ist, ob die zVT umgesetzt wurde. Dann hätten wir noch eine Frage, weil das in den Stellungnahmen formuliert wurde, dass der Begriff der Therapierefraktärität bei der Myasthenia gravis eigentlich nicht so richtig anerkannt ist und es für die klinische Situation keine Bedeutung hat. Das interessiert uns, weil es für die Zulassung wichtig ist, wie Sie damit in der Praxis umgehen.

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

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekl. Stralsund):** Ich wollte zur zweiten Stellungnahme, was die Therapierefraktärität angeht, etwas sagen. Dieser Begriff ist erst 2017 im Rahmen des Zulassungsprozesses von Eculizumab in die klinische Praxis hineingekommen. Da ist die Behandlung mit einem oder zwei oralen Immunsuppressiva notwendig, um die Therapierefraktärität nachzuweisen, und das braucht bei Azathioprin und Mycophenolat lange Monate in der Größenordnung von zwölf Monaten. Ich persönlich habe den Eindruck, dass das ein Krankheitsbild ist, obwohl es sich häufig vor dem 18. Lebensjahr manifestiert, von Erwachsenen-Neurologen mit einer besonderen Expertise in der Myasthenie-Therapie behandelt wird, ähnlich wie es bei der Multiplen Sklerose ist, dass diese Patienten sehr frühzeitig aus der pädiatrischen Therapie von den Eltern zum Erwachsenen-Neurologen gebracht werden, und da ist tatsächlich eine rasche Therapie notwendig. Die Literatur ist eindeutig, orale Immunsuppressiva brauchen eine erhebliche Zeit, bis sie zu wirken beginnen. Das ist auch deutlich geworden. Es sind orale Immunsuppressiva, die sind teratogen. Sie haben ein Hautkrebsrisiko nach längerer Behandlung. Deshalb, glaube ich, sind orale Immunsuppressiva für junge Patienten, auch jenseits des 18. Lebensjahres keine sonderlich gute Therapieoption, und die Steroidgabe in dem Lebensalter muss sowieso minimiert werden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sieb. – Herr Professor Ruck, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Ergänzend zur Therapierefraktärität: Wie Herr Sieb gesagt hat, ist Eculizumab mit dem Zulassungstext erst in das Bewusstsein vorgedrungen, auch da schon schwierig formuliert, weil letztendlich schwammig Nebenwirkungen unter den vorbekannten Immunsuppressiva plus/minus Prednisolon in die Definition einbezogen wurden. Es gibt keine internationale, auch nicht nationale übereinstimmende Definition des Ganzen. Deshalb sind wir in der neuen Leitlinie zu einem Aktivitätsbegriff übergegangen, der einbezieht, wie der aktuelle Status ist, wie der bisherige Verlauf ist, wie das bisherige Therapieansprechen ist. Daran geleitet richten wir aktuell unsere Therapieentscheidung aus.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruck. – Herr Professor Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ):** Ich würde noch einmal widersprechen. Immunsuppression kennen wir aus der Transplantationsmedizin in der Neuropädiatrie sehr gut. Es ist nicht so, dass wir da die Patienten in große Konflikte bringen. Wir kennen die Nebenwirkungen, und viele Kinder und Jugendliche mit dieser Erkrankung werden von Neuropädiaterinnen und Neuropädiatern behandelt. Es ist nicht so, dass die Eltern, wie das hier angedeutet wird, aus der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin fliehen, weil da alles besser ist. Das will ich ganz deutlich sagen.

Ich will auch sagen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie leider nicht eingehalten worden ist. Das muss man ganz klar sagen, und zwar aus folgendem Grund: Es ist nur bei 4 Prozent eine Anpassung der Glukokortikoide erfolgt, als dann die Extensionsphase kam. Also nachdem die Placebophase beendet war, ist bei 22 Prozent der Patienten die

immunsuppressive Begleittherapie angepasst worden. Ist es denn so, und das ist meine Frage, dass die Wirkung verloren gegangen ist, dass man nach einem halben Jahr anpassen musste, oder ist das dem Protokoll geschuldet, dass man Placebothherapie macht und die Eskalationstherapie zugelassen hat?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Rascher. – Ich gebe jetzt Frau Schneider-Gold noch das Wort, dann dem pU die Möglichkeit, auf das einzugehen, was Herr Rascher gerade gesagt hat. Danach frage ich Frau Teupen, ob sie weitere Fragen hat, und anschließend wäre Herr Carl an der Reihe. Zunächst Frau Schneider-Gold. Bitte. – Sie ist immer noch stumm. Vielleicht geht es über ein anderes Mikro. Bei mir passiert das auch oft. – Okay. Jetzt der pU zur Frage von Herrn Rascher. – Herr Kütting, bitte.

**Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson):** Es ist so, dass während der doppelblinden Phase bezüglich der Immunsuppressiva keine Anpassungen erfolgt sind, das war im Protokoll so vorgesehen. In der angesprochenen Extensionsphase ist es so, dass in dieser Phase auch bei 80 Prozent der Patientinnen und Patienten keine weitere Anpassung von Nöten war. Das heißt, das spricht dafür, dass sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt in einem klinisch stabilen und adäquat versorgten Zustand befanden. Zum Zeitpunkt der doppelblinden Phase war durch eine Auf- oder Abdosierung der Acetylcholinesterasehemmer, also von der symptomatischen Therapie, durchaus eine Therapiemodifikation möglich. Das ist nicht erfolgt. Gleichermaßen war es möglich, dass Patientinnen und Patienten mittels einer Rescue-Therapie, sprich: zum Beispiel mit IVIg, behandelt worden sind, und das ist lediglich in einem Fall im Rahmen der Studie erfolgt, einen Fall im Placeboarm, sodass wir auch hier nicht von einer Unter- oder Überversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext ausgehen.

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

**Frau Teupen:** Es waren Dosisanpassungen möglich, wenn man es einmal zusammenfasst.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** So habe ich es verstanden.

**Frau Teupen:** Super. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Das war doch richtig, Herr Kütting? Das haben Sie so gesagt.

**Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson):** Genau.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Herr Dr. Carl von der KBV, bitte.

**Herr Dr. Carl:** Noch einmal kurz zurück zu den Häufigkeiten: Das ist eine Frage an die klinischen Experten. Wie viel Prozent aller Myasthenia gravis-Erkrankungen beginnen im jugendlichen Alter, und bei wie viel Prozent der jugendlichen Myasthenia gravis-Erkrankten wird eine Therapieresistenz festgestellt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Herr Carl. – Wer möchte antworten? – Herr Professor Sieb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund):** Was die Häufigkeit angeht, gibt es große ethnische Unterschiede. Bei Europäern ist es relativ selten, in der Größenordnung von etwa 10 Prozent, beginnend vor dem 18. Lebensjahr. Das sind Patienten, die nach der Pubertät erkranken, also nach dem 14. Lebensjahr. Deshalb kommt man bei nicht allzu vielen Patienten tatsächlich in diese Therapieresistenz oder Refraktärität, das wäre der Ausdruck, weil die Patienten dann jenseits des 18. Lebensjahres da sind. Das heißt, wir haben durch das verzögerte therapeutische Ansprechen auf die Myasthenie einen erheblichen zeitlichen Verzug.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sieb. – Jetzt bitte Frau Schneider-Gold, dritter Versuch. – Es geht wieder nicht, Frau Schneider-Gold. Ich weiß auch nicht, wie wir von

hier aus helfen könnten. Sie können sich entstimmen, aber das Mikro geht nicht. – Dann Herr Kütting noch einmal.

**Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson):** Ich habe mich bezüglich der Rückfrage zu den Dosisanpassungen gemeldet. Dazu wollte ich einen Kommentar abgeben. Eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie war während der doppelblinden Phase nicht möglich, nur damit wir das richtig haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Aha. Okay.

**Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson):** Es war während sowohl in der symptomatischen Therapie als auch der Rescue-Therapie möglich, um auf mögliche Verschlechterungen der Erkrankung angemessen klinisch reagieren zu können.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kütting. – Frau Teupen, jetzt haben wir es.

**Frau Teupen:** Ja.

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

**Frau Duszka:** Ich habe auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmenden, und zwar geht es um die Thymektomie. Wann erfolgt eine Thymektomie in der Regel? Gibt es in der Praxis Unterschiede beim Vorgehen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen? Welche Erfolge sind damit zu erwarten, bzw. welchen Einfluss hat eine Thymektomie auf den weiteren Krankheitsverlauf, auch in Abhängigkeit vom Krankheitsbeginn und vom Alter bei der Durchführung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Duszka. – Herr Professor Ruck, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Es gibt tatsächlich erhebliche Unterschiede, wenn wir juvenile und adulte Myasthenie unterscheiden. Vielleicht erst zur adulten, weil wir hier die bestmögliche Studienlage haben: Es gab den MGTX-Trial, wo das untersucht wurde. Wir haben letztendlich Einschränkungen für den Indikationsbereich, also vorwiegend die Patienten mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver Myasthenie kommen infrage, idealerweise – da sind die Angaben unterschiedlich – früh in der Erkrankung, am besten in den ersten fünf, noch besser in den ersten drei Jahren. Nach OP-Risiko, zumindest im Erwachsenenalter, wird auch eine gewisse Einschränkung vorgegeben, 18 bis 65.

Das wird jetzt dadurch etwas mehr aufgehoben, dass sich die Technik der Thymektomie klar verändert: vorher immer die offene OP mit doch erheblichem Aufwand, Öffnung des Brustbeins und großen OP hin zu thorakoskopischen, minimalinvasiven und roboterassistierten Methoden. Der MGTX-Trial hat relativ klar nachgewiesen, dass hier eine Verlaufsmodifikation eintreten kann, auch in 10 bis 20 Prozent Remissionen eintreten können, also medikamentenunabhängig Remission eintreten können. Bei vielen anderen können Medikamente eingespart, die Dosen reduziert werden, Kortikosteroide und auch die symptomatische Therapie.

Im juvenilen Bereich postpubertär häufig eingesetzt, auch von den Neuropädiatern häufig und konsequent eingesetzt, vor der Pubertät mit dem Risiko insbesondere einer Wachstumsretardierung, vermutlich auch immunologische Effekte, also Einwirkung auf die Reifung des Immunsystems, wobei das nicht so im Vordergrund steht, wird trotzdem in schweren Fällen durchgeführt, aber hier mit den genannten Einschränkungen, was dann letztendlich immer eine Risikonutzenabwägung ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Ruck. – Herr Professor Sieb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hanseklinikum Stralsund):** Die Datenlage ist bei der Anti-Acetylcholinrezeptor-positiven Myasthenie so, dass wir den Patienten zur Thymektomie raten, aber die Patienten können sich nicht mehrheitlich für die Thymektomie

entscheiden. Was man aus Daten weiß, ist, in Deutschland sind es etwa 30 bis 40 Prozent, bei denen aus unserer Sicht die Indikation bestehen würde. Die Bereitschaft der Patienten hat nachgelassen. Vor zwei, drei Jahren ist im „New England Journal“ eine Publikation erschienen, die die Langzeitfolgen der Thymektomie untersucht hat, im Hinblick auf eine erhöhte Karzinomrate, eine erhöhte Rate von Autoimmunerkrankungen bis hin zum Auftreten assoziiert der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung nach Thymektomie lange nach Resistenz. Das heißt, wir empfehlen das den Patienten. Es gibt auch Daten, obwohl es seit Jahrzehnten empfohlen wird, aber prospektive Daten erst seit 2019. Aber die Bereitschaft der Patienten, diese Operation durchführen zu lassen, in Hinblick darauf, dass der Krankheitsverlauf mittel- und langfristig, das heißt im Zeitraum von Jahren, beeinflusst wird, ist nicht ausreichend gut. Auch in der Studie ist die Entscheidung, das durchführen zu lassen, in etwa identisch wie in der Bevölkerung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sieb. – Frau Duszka, haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Duszka:** Nein, vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

**Frau Junge:** Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu der offenen Extensionsphase: Der Hersteller hat eben darauf hingewiesen, dass bei den Patienten, bei denen sich etwas geändert hat, mehrheitlich deeskaliert wurde. Aber es ist klar, alle Patienten haben dann Nipocalimab bekommen. Das heißt, sie haben eine andere Therapie bekommen, sodass man daraus nicht unbedingt etwas ableiten kann.

Ich würde gerne das Thema Therapieoptimierung vor Studienbeginn noch einmal aufgreifen. Es wurde schon in der Einführung durch den Hersteller formuliert, dass wir unsere Probleme damit hatten, das nachvollziehen zu können. Es gab ein Protokollamendment, in dem die Einschlusskriterien um einen Hinweis ergänzt wurden, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und/oder Baseline optimiert sein sollte und die Prüfarzte dazu ermutigt wurden, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thymektomie vor Studienbeginn in Betracht zu ziehen. Bis zum Zeitpunkt dieses Amendments, das wissen wir jetzt, waren bereits 38 Prozent der Patienten im Vergleichsarm der für die Übertragung von Evidenz vorgelegten Teilpopulation eingeschlossen, und für diese Patienten galt der Hinweis der Therapieoptimierung somit noch nicht.

In seiner Stellungnahme hat der Hersteller unter anderem beschrieben, dass aus seiner Sicht der mit dem Amendment 1 eingefügte Hinweis eine formelle Klarstellung dessen war, was dem klinischen Standard entspricht. Hierzu habe ich einige Rückfragen an den Hersteller, denn für uns ergibt sich die Therapieoptimierung vor Studienbeginn nach wie vor nicht unmittelbar. Ich würde Sie darum bitten, noch etwas mehr auszuführen, wie die Therapieoptimierung im zeitlichen Verlauf konkret aussah. Wann wurde genau optimiert, und wie viele Patienten wurden wegen diesem Hinweis, also der Ergänzung des Hinweises, von der Studienteilnahme ausgeschlossen?

Ich frage auch vor dem Hintergrund dessen, dass für eine Studienteilnahme bereits bestehende Begleitmedikationen über definierte Zeiträume stabil gewesen sein mussten, beispielsweise die nicht-steroidalen Immunsuppressiva. Wenn ein Patient zum Screening kam und eine solche Therapie hatte, musste für einen Studieneinschluss die Therapie bereits seit mindestens sechs Monaten bestehen, und die letzten drei Monate vor Baseline musste diese Therapie stabil gewesen sein. Im Studienverlauf, das wurde eben gesagt, musste die Behandlung weiter stabil gehalten werden. Das ist insgesamt eine ziemlich lange Zeit, und wir haben symptomatische Patienten zu Studienbeginn, die grundsätzlich alle einer Eskalation bedürft hätten und wirklich erhalten haben sie diese nur mit Nipocalimab im

Interventionsarm. Wir sind hier bei den nicht-refraktären Patienten, für die per se noch Eskalationsmöglichkeiten bestehen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Junge. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? Herr Professor Rascher hat sich auch gemeldet. Herr Bilyy von Johnson & Johnson, bitte.

**Herr Bilyy (Johnson & Johnson):** Ich würde gerne zuerst auf das Thema Amendment 1 eingehen und was genau das ist. Wir hatten schon erwähnt, dass mit dem Amendment 1 im Prinzip eine formale Klarstellung eingefügt worden ist, was dem klinischen Standard entspricht und im Prinzip keine inhaltliche Änderung der Vortherapie oder Patientenselektion impliziert.

Wir haben mit der Stellungnahme Subgruppenanalysen eingereicht, die bestätigen, dass konsistente Effekte vor allem bei Patienten, die vor Amendment 1 als auch nach Amendment 1 in die Studie eingeschlossen worden sind, vorliegen. In den Auswertungen, insbesondere beim MG-ADL und QMG, zeigen sich klinisch konsistente und auch relevante Effekte zugunsten von Nipocalimab. Es zeigte sich hier keine Interaktion zwischen den Subgruppen. Es ist eingangs auch in den einleitenden Worten erwähnt. Es erfolgte eine Studienbehandlung durch auf die Versorgung neuromuskulärer Erkrankungen spezialisierte Prüfärztinnen und -ärzte. Das heißt, es ist davon auszugehen, dass die Optimierung und auch grundsätzlich das Vorgehen bereits vor Ergänzung des Hinweises der Therapieoptimierung mit Amendment 1 stattgefunden haben und dann auf Basis der eCRF Medical History geprüft wurden. Im Prinzip kann beim individuellen Patienten immunmodulatorisch etwas angepasst werden, das heißt, bestehende Therapien können geprüft, angepasst oder, wenn medizinisch indiziert, auch eskaliert oder beendet werden.

Wir haben uns das Thema nach Einreichung der Stellungnahme noch einmal weiter angeschaut und sehen, dass hier die Vergleichbarkeit der Patienten vor Amendment 1 und nach Amendment 1 gegeben ist, vor allem in Bezug auf die krankheitsbezogenen Charakteristika. Das heißt, insbesondere bei Krankheitsaktivität und Schwere sehen wir, dass bei dem MG-ADL-Gesamtscore, beim QMG, bei der MGFA-Klassenklassifikation oder Verteilung, weitgehend gleiche krankheitsbezogene Charakteristika vorliegen. Vor allem, wenn wir uns die gMG-Therapie zu Studienbeginn anschauen, sehen wir, dass sowohl vor Amendment 1 als auch nach Amendment 1 bei den jeweiligen Patienten die weitgehend gleiche Verteilung der jeweiligen stabilen gMG -Therapien vorliegt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Bilyy. – Herr Professor Ruck, haben Sie dazu auch eine Anmerkung?

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Die Hand war noch oben, Entschuldigung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, alles klar. Dann Frau Junge mit einer Nachfrage dazu. Ich habe Sie weiter auf dem Zettel, Herr Professor Rascher, dann Sie, nachdem die Frage des IQWiG beantwortet ist. Frau Junge, bitte.

**Frau Junge:** Die Fragen sind für uns nicht beantwortet. Die Subgruppenanalysen hatten Sie sie im Eingangsstatement bereits erwähnt und jetzt noch einmal ausgeführt. Die helfen uns aber nicht unbedingt weiter. Sie sagen selber, es ist davon auszugehen, dass die Patienten optimiert wurden. Wir wissen nicht, ob sich nach Ergänzung des Hinweises etwas geändert hat. Deshalb helfen uns diese Subgruppenanalysen in der Hinsicht leider nicht weiter, auch vor dem Hintergrund, das hatte ich eben gesagt, dass für einen Studieneinschluss die Therapien, wenn sie bestanden haben, über einen gewissen Zeitraum stabil gehalten werden oder gewesen sein mussten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke, Frau Junge. – Herr Bilyy noch einmal.

**Herr Bilyy (Johnson & Johnson):** Wir sehen, dass aus den nachgereichten Analysen der Medical History, dass der Großteil der eingeschlossenen Patienten bereits vor Studieneinschluss eine leitliniengerechte verlaufsmodifizierende gMG-Therapie bekommen hat, was unter anderem auch genutzt worden ist, um ... *[akustisch nicht verständlich]* Optimierungen noch möglich sind. Wichtig ist hier, dass das Gesamtbild der History zeigt, dass die Patienten letztlich eine ausreichende Dauer bekommen haben und eine ausreichende Dosis ... *[akustisch nicht verständlich]*. Welche Therapien ... *[akustisch nicht verständlich]*.

Die letztliche Entscheidung über eine Anpassung oder Eskalation bei dem ... basiert auf seiner klinischen Erfahrung.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Junge, wir nehmen das zur Kenntnis, würde ich sagen. – Herr Professor Rascher ist eingefroren. Heute ist irgendwie der Wurm in der Technik. Das ist ganz komisch. Herr Rascher scheint uns im Augenblick nicht zu hören. Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge noch einmal. Entschuldigung, zuerst Frau Duszka, dann Frau Junge.

**Frau Duszka:** Ich lasse Frau Junge gern vor. Das ist thematisch vielleicht sinnvoller.

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

**Frau Junge:** Ich hätte noch eine Nachfrage an die Kliniker. Es wurde schon mehrfach ausgeführt, dass Glucocorticoide eher sparsam und kurz gegeben werden sollen. Das ist klar, wegen des Nebenwirkungsprofils. Eine Stellungnahme betont, dass Zweierkombinationen gängige therapeutische Praxis sind. Wie sieht es anteilmäßig in der Versorgung aus? Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass 20 Prozent im Vergleichsarm in der Teilpopulation eine Dreifachkombination bekommen haben. Darauf wurde hingewiesen, und es war auch nicht unsere Absicht zu – – Wir wollten nicht damit sagen, dass alle Patienten auf einer Dreierkombination sein mussten. Das war einfach nur eine Anmerkung. 20 Prozent waren auf einer Dreifachkombination.

Jetzt zu der Frage: Wenn wir sagen, dass eine Zweierkombination gängige therapeutische Praxis ist, kann man etwas dazu sagen, was dann eher eingesetzt wird? Bei den nichtsteroidalen Immunsuppressiva wurde gesagt, die haben eine Wirklatenz. Glucocorticoide sind toxisch. Was hat man dann eher? Also eine Kombination mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem nichtsteroidalen Immunsuppressivum oder eine Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem Glucocorticoid, und vor dem Hintergrund der Latenzzeit der nichtsteroidalen Immunsuppressiva sind in dem Zusammenhang Dreifachkombinationen nicht durchaus relevant, um das zu überbrücken? Vielleicht kann dazu jemand etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Ruck und Herrn Sieb. Herr Ruck, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Wie Sie schon sagen, abhängig vom Krankheitssubtyp. Bei der okulären Myasthenie gibt es häufiger auch Konzepte, die rein auf der symptomatischen Therapie basieren mit Pyridostigmin. Aber auch hier sehen wir, dass unter einer immunsuppressiven Therapie die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in eine generalisierte Myasthenie niedriger ist. Leider sprechen die okulären Myasthenien insbesondere besonders gut auf Kortikosteroide an, nicht so sehr auf nichtsteroidale Immunsuppressiva, sodass hier vielleicht die etwas häufigere Kombination aus Kortikosteroid und Pyridostigmin besteht.

Bei der generalisierten, zumindest jetzt ziemlich sicher in der Ära vor Komplement- und FcRN-Inhibition ist es unterschiedlich vom Verschreiber her, aber hier haben wir doch sehr früh – die symptomatische Therapie ist immer Grundlage mit Pyridostigmin, das ist nicht wegzudenken – trotzdem die Kortikosteroide für eine relativ schnelle Verbesserung oder Remissionsinduktion und wie Sie schon sagen, aufgrund des sehr langen Delays, bis die

Wirkung einsetzt, eigentlich immer direkt schon der Beginn des nichtsteroidalen Immunsuppressivums, also die Dreifachkombination.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Ruck. – Herr Professor Sieb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekl. Stralsund):** Manches ist historisch bedingt. Pyridostigmin ist 1956 in den Roche-Laboratorien synthetisiert worden, ist also ein Uraltmedikament. Rein symptomatische Therapie hat keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf und ist bei den Patienten häufig nicht sehr gut verträglich. Die haben Crampi, haben Diarrhö, haben vermehrte Schweißneigung. Azathioprin gibt es seit 1968 in der Myasthenie-Therapie, es ist das einzige zugelassene orale Immunsuppressivum. Im Laufe der Jahre sind weitere orale Immunsuppressiva hineingekommen. Mycophenolat ist teratogen. Tacrolimus, Ciclosporin sind eher ungünstig, zumindest was das Nebenwirkungsprofil angeht. Bei Steroiden ist ganz klar die Maßgabe, möglichst kurz und möglichst niedrig dosiert. Wir setzen die oralen Immunsuppressiva zur Steroideinsparung ein. Das sollte wirklich nur vorübergehend sein. Herr Ruck hat eben gesagt, es hängt letztendlich von der Gesamtdosis ab und nicht nur von der Einzeldosis, und Patienten haben Probleme, insbesondere zum Beispiel Depression und Osteoporose. Es ist ein wirklich sehr problematischer Einsatz von Steroiden bei Myasthenie-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sieb. – Frau Professor Schneider-Gold, wir versuchen es noch einmal. Bitte schön.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum):** Können Sie mich hören?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, jetzt geht es.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum):** Dazu möchte ich gerne sagen, dass wir in der Myasthenie die nach wie vor berechnete Basistherapie durchaus durchführen, wir aber, wenn wir uns die Rheumatologie anschauen, da schon ein sehr viel rigideres System sehen, was die Steroidvermeidung angeht. Es ist eigentlich nicht erklärlich, warum die Myasthenie-Therapie da so hinterherhinken sollte. In der Rheumatologie ist ganz klar der Trend zu den Biologicals und die Rheumatologen diktieren uns quasi eine Mindest- oder Maximaldosis von 5 mg Steroiden pro Tag, also unterhalb der Cushing-Schwelle, was wir in der Neurologie noch nicht bereit sind, umzusetzen.

Das hat viel mit Traditionen in der Myasthenie-Therapie zu tun, aber auch mit dem bekanntermaßen guten Effekt der Langzeittherapie, zumindest bei einem Teil der Patienten, wenn wir es durchhalten. Aber wir haben da im Laufe der Jahre akzeptieren gelernt, dass diese Patienten mit einem Cushing-Syndrom kommen, dass sie diese Nebenwirkungen haben. Die Frage ist, warum sollten wir da nicht von den Rheumatologen lernen und uns von diesen Therapiegewohnheiten, sage ich einmal, allmählich verabschieden? Wenn wir die neuen Medikamente haben, sollte man sie auch nutzen, nämlich um Langzeittherapiefolgen konsequent zu vermeiden.

Natürlich gibt es die Argumente für die alten Therapien, aber es ist nicht mehr zeitgemäß. Das muss man ganz klar so sagen. Man muss sich auch immer überlegen, wenn man selber betroffen wäre oder ein betroffenes Kind im jungen Erwachsenenalter hätte, was würde man da tun, und was hätte man da gerne? Ich glaube, es ist so, dass wir gute Neuropädiater haben, die die Myasthenie-Patienten gut behandeln. Aber die sind in ihren Therapien limitiert. Das ist das, was die uns sagen. Die können nicht anders, als die Basistherapie mit Steroiden und Azathioprin und Pyridostigmin durchzuführen, und das ist eigentlich ein Unding. Wir in der Erwachsenenmedizin können wenigstens sagen, wir haben die und die Möglichkeiten, aber in der Pädiatrie sind die Ärzte quasi gezwungen, die alten Schemen beizubehalten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Schneider-Gold, für diese Ausführungen. – Ich gehe zurück zu Frau Junge. War Ihre Frage beantwortet? Dann würde ich weiterleiten an GKV-SV.

**Frau Junge:** Mehr oder weniger. Zu den Dreifachkombinationen habe ich aus meiner Sicht eine recht eindeutige Antwort bekommen. Bei den Zweierkombinationen kann man es nicht wirklich genau sagen, so habe ich es zumindest verstanden, also ob es eher Kombinationen mit Glucocorticoiden oder Immunsuppressiva sind, weil es patientenindividuell ist, und ich habe die Frage aus dem Grund gestellt, weil wir die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Dann würde ich jetzt Frau Duszka das Wort geben, danach Herrn Rascher, der eben auch schon etwas in den Chat gestellt hatte, aber jetzt wieder beweglich ist, habe ich gesehen. Er hat sich gemeldet. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen, weil die Stunde durch ist. Frau Duszka, bitte.

**Frau Duszka:** Es wurde schon viel über Nebenwirkungsprofile gesprochen. Im Zulassungsverfahren hat sich die EMA hier ausführlich mit Sicherheitsbedenken auseinandergesetzt, hinsichtlich einerseits schwerwiegender Infektionen, aber auch der Erhöhung von Lipidwerten und der Therapie mit Nipocalimab, die auch in der pädiatrischen Population beobachtet wurde, und dem potenziell damit verbundenen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Uns interessiert vonseiten der klinischen Stellungnehmenden, wie dieses Risiko eingeschätzt wird. Welchen Einfluss haben die Unsicherheiten hinsichtlich dieses Sicherheitsprofils vor allem bei der Langzeitanwendung auf die Therapieentscheidung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Wer möchte etwas dazu sagen? – Herr Professor Sieb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekl. Stralsund):** Wir haben schon Erfahrungen, was die Therapie mit neonatalen Blockern des neonatalen Fc-Rezeptors angeht. Da ist das Infektionsrisiko – wir haben das bislang nicht beobachtet, anders bei Komplementinhibitoren. Ich sehe die Myasthenie wirklich als schweres Krankheitsbild, das gegebenenfalls lebensbedrohlich ist, und da ist eine konsequente Behandlung notwendig, und Folgewirkungen, wie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, sind, glaube ich, bei dieser Patientengruppe, bei der Schwere und dem möglichen lebensbedrohlichen Verlauf sekundär. Unter Zilucoplan hatten wir einen Patienten mit einer Morphea, das ist eine bekannte Folgewirkung. Es sind im Allgemeinen gut verträgliche Medikamente. Patienten sind damit sehr zufrieden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Professor Ruck und Frau Professor Schneider-Gold, bitte.

**Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum):** Dem ist nicht viel hinzuzufügen. Das Risiko-Nutzen-Potenzial ist bei all diesen neuen Therapien extrem auf der Seite des Nutzens.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Schneider-Gold, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum):** Das kann ich unterstreichen, und hinsichtlich der Lipidwerte muss man klar sagen, das sind graduelle Erhöhungen. Wir haben diesbezüglich noch keine Langzeitdaten, die ausreichend erlauben würden, ein Risiko abzuschätzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Jetzt Herr Professor Rascher, weil Sie eben bezogen auf die gastrointestinalen und die neurologischen Nebenwirkungen eine Frage hatten. Bitte schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt ist er wieder weg. Dann würde ich Herrn Kütting vom pU dazwischen nehmen. Sie hatten sich auch gemeldet.

**Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson):** Ich würde gerne noch einmal das Thema der Langzeiteffekte durch die Plasma-Lipid-Spiegel aufgreifen. Wir nehmen die Nebenwirkungen, dass sich das LDL in der Therapie erhöht, sehr ernst. Die EMA ... *[akustisch nicht verständlich]*

als relevant, aber beherrschbar. Ich glaube, es wurde als beherrschbar eingeschätzt, weil man sieht, dass die Veränderungen ... *[akustisch nicht verständlich]*

die wir zumindest nach zwölf Wochen sehen, handelt es sich um eine relevante Erhöhung bei dem individuellen Patienten oder der Patientin oder eben nicht. Da sehen wir mit den Daten, die über 96 Wochen gehen, dass es durchaus eine stabile Veränderung bei den Patienten gibt. Da zeigen Risikoscores, wenn wir uns anschauen, das Verhältnis von Gesamtcholesterin zum HDL, dass nicht ein Patient aus der Studie den Schwellenwert von 5 überschritten hat, was die Patientin oder den Patienten in ein hohes kardiovaskuläres Risiko umklassifiziert hat.

Das gleiche gilt für den Score-2-Wert, wo wir sehen, dass die Vielzahl an Faktoren wieder hineinzählt, gerade weil das HDL simultan zum LDL ansteigt, was dazu führt, dass sich das Risikoprofil nach den aktuellen Daten, die wir gesehen haben, nicht maßgeblich verändert. Das sind Scores, die für die Langzeitbeobachtung vielleicht einen Anhalt geben können. Wir beobachten die OLE-Kohorte weiter, haben bisher keine Nebenwirkungen gesehen, die auf kardiovaskuläre Ereignisse in schwerer Form schließen sollten. Aber gleichzeitig ist die Monitorierung wichtig. Wir glauben nur, dass die Einschätzung der EMA, dass es sich um einen beherrschbaren Sicherheitsaspekt handelt, wir teilen dies.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Kütting. – Ich versuche es noch einmal bei Herrn Rascher. Sie hatten gastrointestinale und andere neurologische Nebenwirkungen in Ihrem Chatbeitrag angeführt. Vielleicht könnten Sie das an der Stelle noch einbringen, bevor wir den Komplex verlassen. Nein. Es ist der Wurm drin. Das war der dritte Versuch. Dann frage ich Frau Duszka, haben Sie weitere Fragen oder Anschlussfrage?

**Frau Duszka:** Nein, die Frage ist beantwortet. Mit dem erhöhten HDL hatte sich auch die EMA in der Zulassung befasst. Ich habe keine weiteren Fragen dazu.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Rascher, bitte.

**Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ):** Hören Sie mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja.

**Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ):** Was mich interessiert und was von klinischem Interesse ist, ist, welche UAW zu den deutlich erhöhten gastrointestinalen und neurologischen Nebenwirkungen geführt haben. In der Placebogruppe waren es 8 Prozent gastrointestinale Nebenwirkungen, in der Nipocalimab-Gruppe 33 Prozent. In der Neurologie waren es 45 Prozent gegen 13 Prozent. Was war da los?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Bilyy, bitte.

**Herr Bilyy (Johnson & Johnson):** Wir hatten das Thema schon einmal in Modul 4 aufgegriffen. Wir sehen bei den unerwünschten Ereignissen bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Aspekte wie zum Beispiel Diarrhoe, Abdominalschmerz und Übelkeit. Aber das waren meist milde und reversible Verläufe, und es lagen auch keine Abbrüche vor. Die neurologischen Nebenwirkungen müssten wir noch einmal prüfen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Professor Schneider-Gold, bitte.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum):** Zu den neurologischen Nebenwirkungen gehörten diese Muskelcrampi, die beschrieben worden sind. Das ist möglicherweise auf eine relative Überdosierung des Pyridostigmins zurückzuführen, das im Rahmen der Studie nicht reduziert werden konnte, das stabil gehalten werden musste. Das heißt, das könnte eher Ausdruck der Wirkung gewesen sein, einer relativen Überdosierung durch die Effekte der Nipocalimab-Therapie.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Herr Rascher? Haken dran oder Nachfrage?

**Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ):** Nein, es wird nicht geklärt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Ich habe keine Frage mehr. Herr Sindern, Sie dürfen die letzte Stunde zusammenfassen. Bitte schön.

**Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson):** Ich glaube, ein wichtiges Thema war, ob die zVT, die für die Jugendlichen definiert ist, auch in dieser Studie umgesetzt war. Das betrifft das Thema Therapieanpassung vor der Studie, aber auch während der Beobachtungsphase. Es ist regelhafter Bestandteil des klinischen Vorgehens, dass die immunmodulatorischen Therapien patientenindividuell geprüft und gegebenenfalls anpasst, eskaliert oder auch beendet werden. Deshalb haben wir gesagt, dass das Amendment 1 eine formale Klarstellung ist. Wir haben die Analysen in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht, dass sich die Patienten vor und nach diesem Amendment 1 nicht wesentlich unterscheiden und auch die Ergebnisse vor und nach Amendment 1 keine Unterschiede zeigen. Wir haben auch, darauf möchte ich hinweisen, über Thymektomie gesprochen und dazu in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht, dass sich die Patienten mit und ohne Thymektomie in der Studie nicht unterscheiden. Aus Zeitgründen gehe ich darauf jetzt nicht weiter ein.

Das zweite wichtige Thema war die Therapieanpassung während der Beobachtungsphase. Wenn ein klinischer Bedarf bestand, konnte in der Studie jederzeit die symptomatische Therapie angepasst oder eine Eskalation mittels Rescue-Medikation eingeleitet werden. In nur einem Fall war im Kontrollarm diese Eskalation erforderlich, und eine Dosisanpassung der symptomatischen Therapie musste nicht erfolgen. Das spricht aus unserer Sicht dafür, dass eine adäquate Krankheitskontrolle im Kontrollarm stattgefunden hat und auch die vorherige Therapieoptimierung so gegeben war. Beide Punkte zeigen aus unserer Sicht, dass hier von einer adäquaten Umsetzung der zVT bei Jugendlichen ausgegangen werden kann.

Wir haben gehört, dass ein hoher medizinischer Bedarf gerade bei den Jugendlichen besteht. In der Studie VIVACITY hat Nipocalimab zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im MG-ADL geführt. Bereits nach zwei Wochen zeigt sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung, die bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält. Alle Voraussetzungen für die Durchführung des Evidenztransfers auf die Jugendlichen sind erfüllt. Der Wirkungsmechanismus ist identisch. Das Erkrankungsbild ist vergleichbar. Auch das Ansprechen der Therapie ist bei den Jugendlichen konsistent zu dem bei den Erwachsenen, und schließlich, das hat die Anhörung gezeigt, ist die zVT bei den Jugendlichen in der Studie VIVACITY adäquat umgesetzt worden. Daher kann aus unserer Sicht der signifikante Vorteil aus der Studie auf die Population der Jugendlichen übertragen werden. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Sindern. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an die klinische Expertin, an die klinischen Experten und die Fragestellenden. Wir werden das diskutieren und in unsere weiteren Erwägungen einbeziehen, was heute besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:05 Uhr