

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Wirkstoff Efgartigimod alfa (D-858)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 9. Januar 2023

von 13:30 Uhr bis 14:32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Chirolì
Herr Wolff
Frau Dr. Schmidt
Frau Dr. Warmbold
Frau Zweyrohn (Dolmetscherin)
Herr Bentuerk (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Charité Berlin (Zentrum für Schlaganfallforschung):**

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universitätsklinik Münster (Klinik für Neurologie):**

Herr Prof. Dr. Wiendl (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hanseklinikum Stralsund (Klinik für Neurologie):**

Herr Prof. Dr. Sieb

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

Frau Dr. Holzer
Frau Dr. Kellershohn

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

Frau Dr. Dehmlow
Frau Bleilevens

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

Frau Dr. Salmen
Herr Dr. Hoernes

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Posevitz-Fejfar
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Dr. Derwand

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für uns ist das heute die fünfte Anhörung, für die meisten von Ihnen die erste. Zunächst einmal: Alles Gute zum neuen Jahr! Angesichts der weltpolitischen Rahmenbedingungen kann es eigentlich nur besser werden. Wir sind jetzt in der Anhörung von Efgartigimod alfa, einem Orphan, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist eine Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, argenx Germany GmbH, als klinische Experten Herr Professor Andreas Meisel von der Charité Berlin, Herr Professor Dr. Wiendl von der Universitätsklinik Münster sowie Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekl. Stralsund, als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie als weitere pharmazeutische Unternehmen Roche Pharma AG, UCB Pharma GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH und Merck Healthcare Germany GmbH.

Ich muss auch heute die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer argenx sind Frau Dr. Chiroli, Herr Wolff, Frau Dr. Schmidt und Frau Dr. Warmbold zugeschaltet sowie die Dolmetscherin Frau Zweyrohn und der Dolmetscher Herr Bentuerk, Herr Professor Dr. Meisel von der Charité – Herr Professor Dr. Wiendl von der Universitätsklinik Münster ist nicht eingeloggt –, Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekl. Stralsund, Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Kellershohn von Roche, Frau Dr. Dehmlow und Frau Bleilevens von UCB, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Hoernes von Alexion, Frau Posevitz-Fejfar und Frau Giesl von Merck, Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Derwand vom BPI sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff, zum Anwendungsgebiet einfürend einiges zu sagen. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Wolff, bitte.

Herr Wolff (argenx): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Auch von unserer Seite ein frohes neues Jahr allen Anwesenden! Mein Name ist Detlef Wolff. Ich bin zuständiger Geschäftsführer für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Bevor ich in das Eingangsstatement einsteige, würde ich gerne meinem Team die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gerne.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Mein Name ist Sabine Schmidt. Ich bin Medizinische Direktorin bei argenx für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Frau Dr. Chiroli (argenx) (Simultanübersetzung): Guten Tag! Mein Name ist Silvia Chiroli. Ich bin in der Position für Pricing and Market Access für argenx in Europa.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Einen schönen guten Tag! Mein Name ist Bianca Warmbold. Ich bin zuständig für die Erstellung des Dossiers.

Herr Wolff (argenx): Die Zulassung von Efgartigimod, Handelsname Vyvgart, ist für die Behandlung von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiv sind, als Zusatztherapie zur Standardtherapie erteilt worden. Im weiteren Verlauf werde ich der Einfachheit halber lediglich den Begriff Myasthenia gravis verwenden; gemeint ist jedoch der Zulassungstext.

Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine Immunglobulin-G-Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die sich durch eine ausgeprägte Muskelschwäche bis hin zum Ausfall

einzelner Muskeln darstellt. Patienten mit Myasthenia gravis leiden an schwerwiegenden Symptomen, die ihr tägliches Leben stark beeinflussen. In der Regel beginnt die Myasthenia gravis mit Symptomen, die die Augenmuskulatur betreffen. Das heißt, es kommt zu einer Lidhebeschwäche oder zum Doppelsehen. Daneben ist häufig die mimische Muskulatur betroffen. Dem Patienten fällt es schwer, zu lachen, den Mund zu schließen, zu kauen und zu sprechen. Darüber hinaus führen die Beeinträchtigungen der Muskulatur in den Gliedmaßen zur Unfähigkeit, ganz normale Tätigkeiten, so wie wir sie kennen, durchzuführen. Die Betroffenen können sich beispielsweise weder kämmen noch die Zähne putzen oder von einem Stuhl aufstehen oder Treppen steigen. Die Myasthenia gravis geht wie auch andere Autoimmunerkrankungen mit starker Müdigkeit einher, der sogenannten Fatigue. Das häufige Auftreten von Depressionen und Angstzuständen aufgrund der Krankheitslast ist eine Folge. Im Falle der Beeinträchtigung von Kau- und Rachenmuskulatur können die Patienten weder normal kauen noch schlucken. Hierbei sowie auch bei der Beeinträchtigung der Atemmuskulatur kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Das bedeutet, dass diese Patienten Gefahr laufen, zu ersticken.

Laut einer europäischen Studie sind über 50 Prozent der Betroffenen nicht in der Lage, einem Beruf nachzugehen, und sind somit arbeits- und erwerbsunfähig. Diese und auch weitere Auswirkungen auf den Beruf hat im Übrigen Frau Dr. Lehnerer als Erstautorin an der Charité in Berlin bestätigt. Bis zu zwei Drittel der Patienten haben einen Behindertenausweis.

Die derzeitige Therapielandschaft ist nach Initiierung einer Basistherapie geprägt von diversen Immunsuppressiva, welche zum großen Teil für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen sind. Darüber hinaus benötigen diese in der Regel eine längere Zeit, bis ein Wirkeintritt feststellbar wird. Stellen Sie sich vor, Sie sind erkrankt und müssen sechs bis zwölf Monate oder noch länger auf den Wirkeintritt warten. Darüber hinaus bestehen bei den angewendeten Therapien oft erhebliche Nebenwirkungen. Trotz Behandlung leiden diese Patienten weiterhin an den Symptomen der Myasthenia gravis, die ihre Lebensqualität erheblich einschränken, mit den bereits geschilderten Folgen. Daraus ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf im Sinne der Therapieleitlinien, nämlich die weitgehende Symptomfreiheit im täglichen Leben zu erreichen.

Um diesen individuellen Bedarf zu decken, haben wir Efgartigimod entwickelt. Efgartigimod ist eine Innovation und begründet eine neue Wirkstoffklasse. Als Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors führt Efgartigimod zu einer gezielten Reduktion von IgG, im Gegensatz zu herkömmlich unspezifisch, breit immunsuppressiv wirkenden Therapien. Somit ist Efgartigimod das erste Arzneimittel, das spezifisch an der Krankheitsursache, der Myasthenia gravis, ansetzt. Jeder Patient hat eine individuelle Symptomatik und verdient deshalb eine individuelle Therapie. Das bietet Efgartigimod, nämlich ein individuelles, körperrgewichtabhängiges Dosierungsschema. Der Vorteil dieses flexiblen Dosierungsschemas von Efgartigimod liegt absolut in einer patientenindividuellen Behandlungsstrategie. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann in Abhängigkeit von der Wirkdauer individuell gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Therapiezyklen ermöglicht und somit der Aufwand für den Patienten reduziert. Efgartigimod wurde in der ADAPT-Studie untersucht. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. 40 Prozent aller Patienten wurden in Europa eingeschlossen. Ein wesentlicher Bestandteil der Prüfung waren die Veränderungen im sogenannten ADL-Score. Dieser misst die Aktivitäten des täglichen Lebens, zum Beispiel die Verbesserung bei den vorgenannten Symptomen wie Zähneputzen, Treppensteigen, Kämmen. Die Ergebnisse wurden von den Patienten berichtet. Zusätzlich wurden in dieser Studie verschiedene Lebensqualitätsparameter mit validierten Tests erhoben. Der Therapieeffekt von Efgartigimod ist absolut überzeugend. Fast 70 Prozent der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Patienten respondierten in kürzester Zeit. Über zwei Zyklen hinweg respondierten sogar fast 80 Prozent der vorgenannten Patienten. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant und klinisch relevant.

Für die Patienten bedeutet das, dass sie wieder kauen und schlucken können, sich die Zähne putzen können, Treppen steigen können, am normalen Leben teilnehmen können. Mit anderen Worten, die Vorteile von Efgartigimod zeigten sich verlässlich und uneingeschränkt in krankheitsspezifischen und Lebensqualitätsauswertungen.

Efgartigimod zeigte – zusammenfassend – eine hervorragende Wirksamkeit mit einem sehr schnell einsetzenden, starken und wiederholbaren Therapieeffekt. Darüber hinaus bewies Efgartigimod eine hervorragende Verträglichkeit. In einer weitergeführten Studie, ADAPT+, wurden im Übrigen keine Anzeichen für eine Erhöhung von Nebenwirkungen über einen längeren Behandlungszeitraum festgestellt. Aus den vorgenannten Gründen sind wir davon überzeugt, dass Efgartigimod in der Behandlung von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis einen sehr hohen Nutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung, in der Sie die Symptome, die Scores zur Messung der Symptomatik und die bisherigen Therapieoptionen dargestellt haben. Ich habe daraus abgeleitet zwei, drei konkrete Fragen an die klinischen Experten, die berufen sind, dazu Stellung zu nehmen, weil manche von ihnen maßgeblich an der Erarbeitung der neuen S2k-Leitlinie beteiligt sind. Wir haben gesehen, dass wir teilweise die Messung der Symptomatik nach dem QMG-Score haben, dass aber auch der MG-ADL-Score eingesetzt wird. Sie nehmen in Ihren Stellungnahmen darauf Bezug und sagen, dass laut Empfehlung der neuen Leitlinie gezielt ergänzend der MG-ADL-Score eingesetzt werden soll, um die Symptomatik zu erfassen. Vielleicht können Sie das näher erläutern, weil das von erheblicher Relevanz ist. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme auch – das haben wir gerade gehört –, dass bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten die Standardtherapie unzureichend ist. Vielleicht könnten Sie auch das mit Blick darauf etwas ausführen, dass Sie in der neuen S2k-Leitlinie bei Patienten und Patientinnen mit hochaktiven Verläufen zum einen moderne Immunmodulatoren empfehlen, auf der anderen Seite aber auch ausführen, dass Efgartigimod einen schnelleren Wirkeintritt als die bisherigen Therapieoptionen zeigt. Es wäre mir wichtig, dass Sie das in dieser Anhörung ein Stück weit ausführen könnten. Wer möchte beginnen, Herr Meisel oder Herr Sieb?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Wir können es uns teilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht, wie ihr wollt.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich würde der Berliner Charité den Vortritt lassen und dann aus der Warte der klinischen Versorgung schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich der Charité eine klinische Versorgung und einen Anspruch auf klinische Versorgung nicht generell absprechen möchte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Das ist ohne Zweifel so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir also mit der Charité an, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Danke. – Auch von meiner Seite alles Gute zum neuen Jahr in die Runde hinein! Ich fange mit dem MG-ADL an. Der MG-ADL ist ein Score, der sich in der Praxis bewährt hat, nicht nur ein Patient Reported Outcome. In der ursprünglichen Variante läuft dieser Score so, dass wir die Patienten befragen und in dem Fragebogen fixieren und daraus den Wert ableiten. Nach all den Daten, die wir zur Verfügung haben, wird sich kein großer Unterschied ergeben, wenn wir ihn von den Patienten selber ausfüllen lassen, was für die Zukunft wichtig ist. Es korreliert stark. Dieser Fragebogen wird von den Patienten gut verstanden und kann von ihnen selber ausgefüllt werden.

Das Zweite, was wichtig ist, ist, dass wir von unserem Beruf her die Frage stellen: Wie objektiv ist ein vom Patienten selber ausgefüllter Fragebogen? Dazu ist wichtig, zu sagen, dass der QMG, der für uns der objektivste Score zur Einschätzung der Myasthenie ist – er ist nicht ideal, aber er ist anerkannt der objektivste –, mit dem MG-ADL hochgradig korreliert. Insofern ist

der MG-ADL-Score als Patient Reported Outcome sehr gut geeignet und korreliert hochgradig mit dem, was wir als objektiv für die klinische Messung bezeichnen. Der Durchbruch für diesen Score kam mit den modernen Studien. Das war der Champion Drive für Eculizumab vor mehr als fünf Jahren, wo dieser Score erstmalig als primärer Endpunkt definiert worden ist und alle weiteren Studien diesen als primären Endpunkt definiert haben und wir dadurch, so vorsichtig man da sein muss, im Quervergleich die Studien ein Stück weit lesen können. Daher ist auf dieser Ebene dieser Score für die Praxis gut geeignet.

Drittens. Dieser Score kompiliert in gewisser Weise etwas, was aus Patientensicht bei der Erkrankung sehr wichtig ist, die belastungsabhängige Muskelschwäche, die im Tages- und Wochenverlauf sehr unterschiedlich sein kann. Wir sehen die Patienten, wenn sie in die Praxis, in die Ambulanz kommen, punktuell und haben damit das Problem, dass die Belastungsabhängigkeit nicht wirklich gut geprüft ist. Es ist etwas anderes, Treppen zu steigen, als den QMG zu machen. Deshalb ist von meiner Seite aus klar – ich denke, das sieht die Mehrzahl der Kollegen, insbesondere derer, die in diesem Feld arbeiten, genauso –, der MG-ADL ist das Beste, was wir heute in der Summe haben.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage, den Standardtherapien, die wir aktuell haben. Die Leitlinie ist komplett im Konsens erstellt und zum Layout gegangen. Sie wird in den nächsten ein, zwei Wochen – hoffentlich – online erscheinen. Insofern kann ich darüber heute frei sprechen. Die Leitlinie hat verschiedene Veränderungen vorgenommen. Die wichtigste aus unserer Sicht ist die, dass wir versuchen, die Krankheit stärker im Sinne der Aktivität zu erfassen. Die Myasthenie kann eine Erkrankung sein, die durch die Therapie in Remission kommt, selten spontan. Für viele Patienten ist sie aber aktiv. Die Frage ist: Würde man Patienten, die mit einer hohen Krankheitsaktivität belastet sind, auf eine effektive Therapie warten lassen? Der entscheidende Punkt ist, dass wir mit den Standardtherapien jenseits von Pyridostigmin – Pyridostigmin als symptomatische Therapie wirkt innerhalb von Stunden – in der Dauertherapie, wenn Pyridostigmin nicht ausreicht, was regelhaft der Fall ist, zu lange auf die Wirkung warten müssen, insbesondere in der Steroid-sparenden Therapie, die eher Jahre denn Monate braucht, bis die Therapie erfolgreich ist. Thymektomie hilft, braucht mehr als neun Monate. Das ist überlappend für diese Patientengruppe. Azathioprin hilft, braucht aber ebenfalls mindestens ein Jahr, hilft nicht bei allen Patienten, macht auch Nebenwirkungen. Alle anderen Therapien – darauf hat Herr Wolff schon verwiesen – haben eigentlich gar keine richtige Studiensituation. Von allen am besten sind vielleicht die Steroide, allerdings in Dosierungen, die jenseits der Cushing-Schwelle Nebenwirkungen machen. Da haben wir Probleme. Das kann man vielleicht vertiefen, wenn eine Nachfrage kommt. Somit haben wir in der Standardtherapie für die hochaktiven Verläufe nichts. Deshalb sind wir in der Leitlinie so vorgegangen, dass wir gesagt haben: Bei den Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität haben, berücksichtigen wir im frühen Verlauf der Erkrankung die modernen Therapeutika, die schnelle Therapieeffekte machen, Efgartigimod kann nach Studie und nach praktischer Erfahrung innerhalb von einer bis drei Wochen für viele Patienten eine signifikante Verbesserung machen. Es stellt im Sinne der Add-on-Therapie für uns ein wertvolles neues Werkzeug in der Behandlung der Patienten dar.

Letzter Punkt – das ist der kritische Punkt –: Wie messen wir die Aktivität? Im Gegensatz zur multiplen Sklerose, wo wir über bildgebende Parameter messen können, objektivieren können, sind wir bei der Myasthenie an klinischen Verläufen orientiert. Für uns spielt insbesondere die Krankheitsschwere eine Rolle, die Frage, inwieweit die Patienten Exazerbationen bis hin zur Krise haben, wie gut sie auf die Therapien ansprechen, die sie bekommen. Das sind Aspekte, die wir aufnehmen. Allerdings haben wir hier keinen knallharten Score. Das muss man einfach sagen. Da sind wir, Stand heute, limitiert. Meine Prognose ist, wir werden in Zukunft Biomarker bekommen, auch messbare. Aber die haben wir heute noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich kann von meiner Seite nur unterstreichen, was Professor Meisel gesagt hat, und zwar aus der Perspektive des Neurologen, der in der klinischen Situation ist. Ich habe mich mein ganzes Berufsleben mit neuromuskulären Erkrankungen und speziell mit der Myasthenie beschäftigt. Wir versorgen in Stralsund etwa 300 Myasthenie-Patienten, im Wesentlichen aus dem Nordosten, aber auch darüber hinaus. Ich habe mit Herrn Köhler aus Leipzig eine Monographie zur Myasthenie geschrieben. Letzten Herbst ist die 5. Auflage erschienen. Die Erfahrung über die Jahre hinweg ist, dass die bisherige Therapie der Myasthenie unzureichend ist. Wir haben im Wesentlichen therapeutische Prinzipien, die seit mehr als einem halben Jahrhundert eingesetzt werden, wie das Azathioprin. Es gibt vom Ende der 80er-Jahre eine kleine, methodisch unzureichende Studie, die zur nachträglichen Zulassung von Azathioprin ausdrücklich für die Myasthenie-Behandlung geführt hat. Wie Herr Professor Meisel schon gesagt hat, ist es schwerwiegend, dass Patienten derzeit auf einen Therapieeffekt gegebenenfalls Jahre warten. Die Myasthenie ist insbesondere eine Erkrankung von jungen Frauen, die in der Phase des Schulabschlusses, der beruflichen Ausbildung sind. Es macht einen großen Unterschied für sie, ob sie zwei oder drei Jahre mit Azathioprin und dann mit einem nicht zugelassenen Immunsuppressivum behandelt werden. Es gibt erhebliche Begleitwirkungen oder Risiken, die in Kauf genommen werden.

Es ist auch so, dass wir derzeit einen nicht unerheblichen Teil unserer Patienten mit i.v.-Immunglobulingabe behandeln, ein teures Therapieverfahren, wo wir gerade im Jahr 2022 damit konfrontiert waren, dass wir keine ausreichende Zufuhr von Immunglobulin hatten. Ich bin aus der klinischen Perspektive heraus sehr froh, dass sich jetzt nach nahezu 50 Jahren in der Myasthenie-Therapie etwas ändert, dass tatsächlich neue therapeutische Prinzipien kommen und die sich ergänzen, erst das Eculizumab in Richtung von Komplement. Für den raschen Therapieeffekt sind weitere Therapieprinzipien angebracht. Wir setzen diese Scores ein. Das ist der Versuch, die therapeutische Situation der Patienten standardisiert zu erfassen. Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher Scores – in unserem Buch sind das mehr als 10 Seiten –, die in der Myasthenie-Therapie eingesetzt werden. Das ist eine lange Tradition. Es ist sinnvoll, zum einen die Perspektive der Patienten zu erfassen, daneben natürlich auch die Scores, die die Situation erfassen. Das große Problem der Scores ist bei der Myasthenie, dass die Situation der Patienten fluktuiert. Das Charakteristikum ist die myasthene Schwäche. Es kann durchaus ein Unterschied sein, ob Sie einen solchen Patienten am Morgen oder vielleicht am Ende eines für den Patienten arbeitsreichen Tages untersuchen. Es besteht auf jeden Fall – das ist mein Resümee – der Bedarf, die Therapie von Myasthenie-Patienten zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Jetzt möchte Frau Hager vom GKV-SV eine Frage stellen. Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Guten Tag! Vielen Dank für diese Ausführungen. Wir würden den Begriff der Hochaktivität etwas besser verstehen wollen. Sie sprachen gerade von den unterschiedlichen Scores, nach denen die Krankheitsaktivität eingeteilt werden kann. Die Scores, die in der Studie eine Rolle gespielt haben, sind die MGFA-Klassifikation und der MG-ADL-Score. Korreliert der Begriff der Hochaktivität oder eben Nichthochaktivität mit diesen Scores, und können Sie das miteinander in ein Verhältnis setzen? Könnte man möglicherweise sagen: Patienten, die einen MG-ADL-Score von über 10 haben, werden als hochaktiv eingestuft, und solche, die einen niedrigeren Score haben, als nicht hochaktiv, oder Patienten, die in einer MGFA-Klasse III oder IV sind, sind hochaktiv und andere nicht?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Wir haben uns in der Leitlinienkommission nicht auf einen Cut Off einigen wollen. Ich kann nicht von „können“ sprechen. Denn es ist bisher keine Datenbasis verfügbar, dass man einen klinischen Score nehmen kann wie die MG-ADL, wo man sich genau auf eine Grenze festlegen kann. Es hat etwas damit zu tun, dass diese Scores nicht linear sind. Dann muss man den Punkt berücksichtigen, dass diese Krankheit dynamisch ist. In der Leitlinienkommission haben wir versucht, eine Definition zu machen, die dieser Schwierigkeit Rechnung trägt. Ich kann Ihnen die jetzt vorlesen, damit Sie sehen, wie wir damit umgegangen sind.

Vielleicht ist das ganz hilfreich. Es dauert auch nicht so lange. Wir haben drei verschiedene Möglichkeiten, eine höhere Aktivität zu definieren: erstens anhaltende alltagsrelevante Symptomatik, die mit MGFA \geq IIa – das ist eine Klassifikation, sozusagen der Status – und/oder mindestens zwei rezidivierenden schweren Exazerbationen/myasthenen Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Interventionen (Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender symptomatischer Therapie oder zweitens anhaltend alltagsrelevante Symptomatik MGFA \geq IIa und schwerer Exazerbation/myasthener Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender symptomatischer Therapie – die ist sehr dicht an der ersten dran – oder drittens anhaltend alltagsrelevante, auch milde moderate Symptomatik MGFA \geq IIa über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie. – Das ist sehr dicht beieinander. Es geht im Wesentlichen darum, die Alltagsrelevanz zum Kriterium zu machen. Die wird aus unserer Sicht bei MGFA \geq IIa gesehen, wenn zusätzliche Faktoren dazukommen oder die Dauer. Die Dauer wird schon berücksichtigt. Der Leitlinienkommission ist klar gewesen, dass dieses einen Kompromiss darstellt und wir hier dringend Verbesserungen brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meisel. – Herr Sieb, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Von meiner Seite ist zu ergänzen oder darauf hinzuweisen, dass die Myasthenie eine bedrohliche Autoimmunerkrankung mit einem nicht unerheblichen Risiko der myasthenen Krise, das heißt der intensivmedizinischen Behandlung und gegebenenfalls der längeren Beatmung ist. Um 1970 sind 20 Prozent der Myasthenie-Patienten in den ersten zwei Jahren ihrer Erkrankung an der Myasthenie verstorben. Diese Dynamik ist bei den Patienten unterschiedlich. Es gibt Warnsymptome wie Schwäche im Bereich der Schluckmuskulatur mit dem erschwerten Kauen, Sprechen und Schlucken. Es sind Patienten, die unterschiedlich rasch in eine bedrohliche Situation hineinkommen können. Das kann sich innerhalb von Stunden, Monaten oder auch unvorhergesehen nach Jahren entwickeln. Es ist schwierig, das in Scores zu erfassen. Das ist damit gemeint, dass die Myasthenie hochaktiv und bedrohlich sein kann, das heißt lebensbedrohliche Ausmaße erreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, Nachfrage oder zufrieden?

Frau Hager: Ich habe eine Nachfrage. Wenn ich die Definition, die Sie gerade vorgelesen haben, mit der Definition einer refraktären Myasthenia gravis vergleiche, stelle ich fest, sie sind an mehreren Stellen deckungsgleich, beispielsweise dass eine Exazerbation vorliegt, dass mehrere Immunsuppressiva bereits angewandt wurden und der Patient refraktär ist. Ein Unterschied liegt in der MGFA-Klassifikation, dass die Hochaktivität bereits ab IIa vorliegen kann, eine refraktäre Myasthenie erst ab Klasse III. Aber es gibt hier einen Deckungsbereich. Verstehe ich das richtig?

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

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Von deckungsgleich würde ich nicht sprechen. Wir haben die Schwelle auf dieser Seite tatsächlich auf IIa heruntersetzt. Wir haben die Exazerbationen für diese Definition bei den Therapierefraktären dazugenommen; da haben Sie recht. Wir haben die Häufigkeit nach vorne verschoben, den Zeitraum kürzer gemacht. Es ist in der Tat so, dass wir darüber diskutiert haben, ob wir ein Jahr warten müssen. Es ist durchaus so, dass wir, die wir die Patienten behandeln, nicht bei jedem Patienten ein Jahr warten würden, bis eine schwere Verschlechterung eintritt. Das ist eine Leitlinie, die den Rahmen vorgibt. Sie berücksichtigt den Schweregrad, die Exazerbationen und die Therapiemöglichkeiten, die wir haben, mit den Standards. Um es kurz zu machen: Sie haben recht, dass wir die Elemente der Definition der therapierefraktären Myasthenie aufgenommen haben. „Therapierefraktäre Myasthenie“ ist unter Experten ohnehin ein denkbar unglücklicher Begriff. Wir wissen, dass die Patienten, die therapierefraktär sind, überwiegend mit Eculizumab gut behandelbar sind. Wir haben das mit aufgenommen, weil das für die Zulassung des Medikaments eine Rolle spielt. Wir

haben gesagt, das gehört mit dazu für die Hochaktiven, ist aber nur ein Teil, wahrscheinlich nur ein kleiner Teil der Gruppe der Hochaktiven, die wir am Ende erreichen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich kann nur noch einmal betonen, dass die therapierefraktäre Myasthenie als Begriff in die klinische Behandlung mit dem Zulassungstext von Eculizumab hineingekommen ist. Ich habe es als Problem angesehen, dass wir bei Patienten, die in den ersten Monaten der Therapie bedrohlich krank sind, das nicht haben einsetzen können. Es ist ein umstrittener Begriff. Es gibt in der Literatur keine einheitliche Definition, was als therapierefraktäre Myasthenie zu bezeichnen ist. Das zeigt aber, dass man mit den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten einen erheblichen Teil der Patienten nicht ausreichend behandeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Hager.

Frau Hager: Vor dem Hintergrund der Diskussion zur Kategorisierung der Patienten und zur Einstufung der Krankheitsaktivität, die wir gerade geführt haben, würde mich interessieren, wie die Patienten in der Studie einzuordnen sind. Sie sind stabil auf Standard of Care eingestellt. Schließt das eine hochaktive Erkrankung aus oder nicht? Es würde mich freuen, wenn Sie dazu Ihre Einschätzung geben könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Aus meiner Sicht: überwiegend ja. Man müsste sich jeden einzelnen Patienten anschauen. Die Patienten hatten als Einschlusskriterium den Cut Off für MG-ADL von 6. Das ist relativ stark betroffen. Diese Patienten haben überwiegend einen langen Krankheitsverlauf gehabt. Wenn ich mich recht erinnere, ist die Durchschnittszeit neun Jahre. Das sind Patienten, die durch diese Krankheit so massiv beeinträchtigt sind, dass wir sie in dem hochaktiven Teil sehen würden. Das ist jetzt nicht abgestimmt, es ist meine persönliche Meinung. Denn wir haben – da wiederhole ich mich –, Stand heute, keinen Cut Off genau festgelegt. Aus meiner Perspektive der Wahrnehmung ist die Mehrzahl der Patienten aus der ADAPT-Studie als hochaktiv einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu hat sich Frau Schmidt vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Wir würden hierzu gern Stellung nehmen, speziell zur Patientenpopulation in der ADAPT-Studie. In der ADAPT-Studie war die Population so gewählt, dass es Patienten waren, die trotz zumindest einer bestehenden Therapie für ihre Myasthenia gravis symptomatisch waren. Das haben wir mit einem MG-ADL-Score von zumindest 5 Punkten festgelegt. Die Patienten hatten entweder eine Standardtherapie, zwei oder drei. Sprich: Es waren Acetylcholinesterase-Inhibitoren erlaubt, als Begleittherapie Steroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva. Wie Herr Professor Meisel vorab erwähnt hat, war die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Studieneintritt dieser Patienten neun Jahre. Ebenso ist zu sagen, dass der durchschnittliche ADL-Score bei Krankheitseintritt 9 war, was durchaus auf eine schwerere Symptomatik schließen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schmidt. – Haben Sie noch eine Ergänzung, Herr Professor Sieb, oder ist alles gesagt?

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Wir sind nicht Studienzentrum gewesen. Es ist natürlich so, dass im Studiendesign bestimmte Patienten einfach nicht berücksichtigt worden sind, die klinische Relevanz haben. Das ist auf jeden Fall so. Es sind Patienten, die schwerwiegende Myasthenie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet? – Danke. Frau Teupen von der PatV, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Es geht um die Auswertung bei der Morbidität und auch bei der Lebensqualität, um die Unsicherheiten, bezogen auf die Analysepopulation im zweiten Behandlungszyklus. Ich glaube, Sie hatten Daten nachgereicht; ich weiß nicht, ob das stimmt. Vielleicht können Sie etwas zu dem zweiten Behandlungszyklus sagen und den Problemen, die die FB Med gesehen hat. Diese Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. – Vielen Dank.

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

Frau Dr. Warmbold (argenx): Die ADAPT-Studie war so angelegt, dass die Patienten anhand ihrer Symptomatik individuell in neue Zyklen eintreten konnten. Entsprechende Kriterien für einen zweiten Zyklus haben tatsächlich nur einen Teil der Patienten erreicht. Diese wurden für den zweiten Zyklus analysiert. Entsprechend kann die Analyse des zweiten Behandlungszyklus eine Sensitivitätsanalyse darstellen, die die erschlagende Wirksamkeit, die wir im ersten Behandlungszyklus bezüglich der patientenindividuellen Symptomatik und auch der Lebensqualität sehen, bestätigt. Wir sehen hier ähnliche Ansprechraten wie in einem ersten Zyklus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen: Sie hatten Daten nachgeliefert. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme haben wir Analysen nachgeliefert, ja, hierbei aber keine, die den zweiten Behandlungszyklus berühren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage beantwortet, Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Schmidt vom pU.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Ich wollte diesbezüglich ergänzen, dass in der ADAPT-Studie, die für 26 Wochen ausgerichtet war, ein großer Teil der Patienten, 68 Prozent, im Efgartigimod-Arm einen zweiten Zyklus erhalten haben und ein kleinerer Teil einen dritten Zyklus. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings die ADAPT+-Studie, die einarmige Open-Label-Verlängerungsstudie der ADAPT-Studie, die aktuell andauert. Sie wird dieses Jahr abgeschlossen werden. Im Moment, nach dem letzten Datenschnitt, überblicken wir bereits bis zu 10 Zyklen, die die Patienten bekommen haben. Die Analysen dieser 10 Zyklen haben gezeigt, dass über einen längeren Zeitraum hinweg der Therapieeffekt immer wieder nachweisbar ist, sowohl das schnelle Ansprechen, das Herr Wolff in seinem Eingangsstatement erwähnt hat, als auch das starke Ansprechen erhalten bleiben, bis zu 10 Zyklen vom letzten Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schmidt. – Herr Carl von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich habe insgesamt zwei Fragen. Meine erste Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie hoch waren die Prozentsätze der Behandlungsformen mit Steroiden in beiden Gruppen und der Prozentsatz mit nichtsteroidalen Immunsuppressiva in beiden Behandlungsgruppen? Waren die Prozentsätze vergleichbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Chirolì.

Frau Dr. Chirolì (argenx) (Simultanübersetzung): Ich will noch etwas zur Antwort von Frau Schmidt hinzufügen. Das war für die vorangegangene Frage.

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

Frau Dr. Chirolì (argenx) (Simultanübersetzung): Ich wollte hinzufügen, dass wir zusätzlich zu ADAPT+, um die Dauer der Wirksamkeit feststellen zu können, eine Area-under-the-Curve-

Analyse durchgeführt haben. Dort haben wir den MG-ADL-Score untersucht und auch die Scores zur Lebensqualität für Efgartigimod in der Komparatorgruppe, die die Standard-of-Care-Behandlung erhalten hat, und zwar für die gesamte Dauer der Studie. Wir haben diese Studie in zwei Zyklen durchgeführt, aber das Ansprechen war immer sehr schnell, sehr tiefgehend und bei einem sehr hohen prozentualen Anteil der Gruppe auch nachhaltig. In der Area under the Curve, bei der Analyse für die MG-ADL-Scores für Efgartigimod im Vergleich zur Standardtherapie, ist die Behandlung statistisch immer noch unterschiedlich, und zwar ist Efgartigimod immer überlegen, über den gesamten Verlauf der Studie und auch statistisch signifikant zusätzlich zu der weiteren Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Chiroli, für diese Anmerkung zur vorangegangenen Frage. – Herr Wolff.

Herr Wolff (argenx): Ich ziehe zurück. Es war das gleiche Thema, das ich kommentieren wollte. Frau Chiroli hat alles gesagt.

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

Frau Dr. Schmidt (argenx): Ich komme zur eigentlichen Frage, wie viele Patienten in der ADAPT-Studie im Efgartigimod-Arm eine Begleittherapie mit Steroiden oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva hatten und wie viele im Placeboarm. Zu den Steroiden ist zu sagen, dass 70,8 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm Steroide als Begleittherapie zur Baseline und somit über die gesamte Dauer der ADAPT-Studie bekommen haben. 79,7 Prozent waren es im Placeboarm. Zu den nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapien ist zu sagen, dass 61,5 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm diese als Begleittherapie bekommen haben und 57,8 Prozent im Placeboarm. Für beide Medikamentenklassen ist eine Gleichverteilung in den zwei Armen zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Carl, ich glaube, diese Frage ist präzise beantwortet.

Herr Dr. Carl: Meine zweite Frage richtet sich an die klinischen Experten. Wie steht es mit der Kombinationsfähigkeit dieser neuen Substanz, der Kombination mit Steroiden bzw. anderen Immunsuppressiva?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Bitte, Herr Professor Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Die Kombinationsfähigkeit ist nach allem, was wir wissen, sehr gut. Das hat die Studie gezeigt. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Studie hat die Standardmedikation bekommen. Wir haben vor zwei Monaten langsam angefangen, Patienten einzustellen. Wir haben dort keine Probleme gesehen. Zum Wirkmechanismus des Medikaments ist zu sagen, dass es Ähnliches tut wie bei der Plasmapherese. Wir gehen deshalb nicht davon aus, dass, wenn nicht noch andere Wirkungen da sind, die wir nicht kennen, daraus ein Problem entstehen könnte. Insofern ist die Kombinationsfähigkeit da. Der einzige Punkt, über den man diskutieren könnte, ist Rituximab. Rituximab ist nicht zugelassen, wird in Deutschland aber sehr weit hinten bei den sogenannten therapierefraktären Myasthenien eingesetzt. Ein Teil dieser Patienten rutscht in eine Hypogammaglobulinämie hinein, wo der IgG-Spiegel von vornherein sehr niedrig ist. Darauf müssen wir achten. Bei diesen Patienten besteht potenziell eine Gefahr. Aber das ist in der Praxis sehr selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Aus meiner Sicht ist nur zu betonen, dass das Ziel der Myasthenie-Therapie ist, auf Steroide zu verzichten. In der Dauertherapie ist der Steroideinsatz für die Patienten überaus ungünstig. Das heißt auch, der Einsatz von Immunsuppressiva gilt der Steroideinsparung. Bis auf Rituximab als B-Zell-depletierende Therapie, die wir bei der Myasthenie einsetzen, sollte es keine Probleme geben, was die Kombination Azathioprin oder Mycophenolat oder Methotrexat angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Carl, ist Ihre Frage beantwortet? – Wunderbar. Frau Hartwig von der FB Med, bitte schön.

Frau Hartwig: Einen schönen guten Tag auch von meiner Seite! Ich hätte drei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und einen Kommentar. Sie geben an, dass Sie Patienten und Patientinnen, die fehlende Werte hatten, als Non-Responder in die Analyse einbezogen haben. Wir würden gerne wissen, wie hoch der Anteil an Personen mit fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Schmidt. Ich denke aber, sie ist schon älter.

Frau Dr. Schmidt (argenx): So ist es. Die Meldung hat sich auf die vorherige Frage bezogen. Wenn Sie erlauben, gehe ich kurz darauf ein. – Die Frage hat sich darauf bezogen, wie die Kombinierbarkeit von Efgartigimod mit Steroiden und nichtsteroidalen Immunsuppressiva zu sehen ist. Dabei wollte ich betonen, dass genau diese Kombination in der ADAPT-Studie untersucht worden ist. Genau das haben wir gemacht. Wir haben Patienten, die eine Standardtherapie bekommen haben, die aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Steroiden und nichtsteroidalen Immunsuppressiva bestanden hat, zusätzlich mit Efgartigimod oder zusätzlich mit Placebo in der Studie therapiert. Ein weiterer Wert, den ich Ihnen noch liefern könnte, ist beispielsweise, wie viel Prozent der Patienten im Efgartigimod- und im Placeboarm eine Kombinationstherapie aus Steroiden und nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapien in der Studie erhalten haben, was durchaus die Versorgungsrealität widerspiegelt, wo Patienten häufig Steroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva gleichzeitig bekommen. Das waren 52 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm und 48 Prozent der Patienten im Placeboarm.

Vorhin gab es noch einen Aspekt, nämlich die Steroid-sparende Wirkung von nichtsteroidalen Immunsuppressiva oder Efgartigimod. Wie Herr Professor Sieb erwähnt hat, ist das Ziel in der Myasthenia-gravis-Therapie, salopp gesagt, von den Steroiden wegzukommen, aufgrund der bekannten Nebenwirkungen, die die Steroidtherapie längerfristig mit sich bringt. Professor Meisel hat die Cushing-Schwelle bereits erwähnt. Dazu ist zu sagen, dass in der ADAPT-Studie die Begleittherapie nicht verändert werden durfte, sprich: Was die Patienten zur Baseline hatten, durfte über die Dauer der 26 Wochen nicht verändert werden, schlicht und einfach aus dem Grund, damit man den Effekt von Efgartigimod untersuchen konnte. Hätte man die Begleittherapie verändert, hätte man nicht mehr sagen können, ob die Effekte, die man beobachtet, auf Efgartigimod oder eine Veränderung der Begleittherapie zurückzuführen sind. In der Open-Label-Extensionsphase der ADAPT-Studie allerdings war es dann erlaubt, die Begleittherapie zu reduzieren. Da diese Studie aktuell noch andauert und die finale Auswertung noch nicht vorliegt, können wir hierzu noch nicht viel sagen. Allerdings gibt es inzwischen schon Real-World-Beobachtungen, die Ende letzten Jahres auf einem italienischen Kongress präsentiert worden sind, wo Patienten, die mit Efgartigimod behandelt worden sind, über einen längeren Zeitraum beobachtet worden sind und wo man hat zeigen können, dass 60 Prozent dieser Patienten Steroide als Begleitmedikation reduzieren konnten und es zu keiner klinischen Verschlechterung gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmidt. – Wer beantwortet jetzt die Frage von Frau Hartwig? – Frau Warmbold, bitte.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Wir haben uns die Responseraten im Studienverlauf angeschaut. Wir haben in den Rücklaufquoten bis Woche 18, bis der Übertritt der Patienten in die ADAPT+ möglich war, durchgängig eine Rücklaufquote von über 85 Prozent gesehen. Entsprechend fehlen nur bei einem geringen Teil der Patienten die Werte.

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

Frau Hartwig: Können Sie mir Genaueres über die fehlenden Werte sagen, wenn Sie sagen, Sie werten sie als Non-Responder? Das wäre ein wichtiger Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Die Werte liegen uns aktuell nicht vor. Wir müssten diesen Punkt prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Eine weitere Frage, bitte schön, Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Unter welchen Voraussetzungen haben Non-Responder im ersten Zyklus einen weiteren Behandlungszyklus erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Dazu ist zu sagen, dass Non-Responder nach den gleichen Kriterien in der ADAPT-Studie nachbehandelt worden sind wie Responder. Das waren folgende Kriterien: Es mussten zumindest 8 Wochen seit Beginn des vorangegangenen Zyklus, in diesem Fall Zyklus 1, vergangen sein, um einen weiteren Zyklus initiieren zu können. Der zweite Aspekt war, die Patienten mussten zumindest einen ADL-Score von 5 Punkten aufweisen. Das war es für die Non-Responder auch schon. Für die Responder galt zusätzlich, dass sie ihren vorhergegangenen Response verloren haben mussten. Ansonsten waren es die gleichen Kriterien für Non-Responder wie für Responder. Was man auch gesehen hat, ist, dass circa 30 Prozent der Patienten in der ADAPT-Studie, die im ersten Zyklus nicht angesprochen haben und einen zweiten Zyklus erhalten haben, in diesem Zyklus angesprochen haben und als Responder gegolten haben.

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

Frau Hartwig: Vielen Dank. – Für die Interpretation der AUC-Werte – die haben Sie vorhin kurz erwähnt – sehen wir nach wie vor eine Abhängigkeit der Größe vom Beobachtungszeitraum, da Sie nach der Standardisierung mit der Beobachtungsdauer multiplizieren. Können Sie bitte erläutern, warum Sie das anders sehen? Speziell für uns sind die dargestellten MG-ADL-Werte schwierig einzuordnen, da sie nicht innerhalb der MG-ADL-Skala liegen, die von 0 bis 24 reicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Ich möchte kurz erläutern, wie wir für die Area-under-the-Curve-Analysen vorgegangen sind. Wir haben zunächst patientenindividuell geschaut, wie sich die Area under the Curve bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt des Patienten verhalten hat. Die Größe dieses Wertes ist in der Tat abhängig von der Beobachtungsdauer. Die Normierung erfolgte, indem durch diese Zeit dividiert wurde und somit eine durchschnittliche Belastung innerhalb dieses Zeitraums für die jeweiligen Patienten ermittelt wurde. Mit diesem Wert wurde die dargestellte Dauer von 20 bzw. die Gesamtstudiendauer von 26 Wochen, die im Dossier vorgelegt sind, dargestellt. Die Area under the Curve stellt somit eine Gesamtbelastung des Patienten im Studienverlauf dar. Aufgrund dieses Vorgehens ist für uns die Area-under-the-Curve-Analyse durchaus eine valide Methode, um die Belastung des Patienten über die Gesamtdauer darzustellen.

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

Frau Hartwig: Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Die Validität wird gar nicht infrage gestellt. Es geht nur um die Interpretierbarkeit der Daten. Deshalb habe ich gefragt. – Nun würde ich gerne eine Anmerkung machen. Sie geben an, dass die Anzahl der Responder für eine stratifizierte Auswertung zu gering ist. Für das Dossier haben Sie die MG-ADL-Auswertung mit einem einmaligen Erreichen von 4 Punkten aufbereitet. Dabei haben mehr Personen eine Response erreicht als bei der stratifiziert ausgewerteten Analyse des primären Endpunkts mit 2 Punkten über 4 Wochen, die Sie vorgelegt haben. Daher möchten wir Sie bitten, uns eine stratifizierte Auswertung zumindest für den MG-ADL nachzureichen und, wenn möglich, auch für die anderen Endpunkte mit ähnlich hohen Responsezahlen.

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

Frau Dr. Warmbold (argenx): Wir werden gerne prüfen, ob wir Ihnen die Nachberechnungen vorlegen können.

(Frau Hartwig: Vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn, müsste es bis Ende dieser Woche klappen. Wenn es nicht klappt, wäre ich dankbar, wenn Sie uns eine kurze Notiz schicken würden, dass es nicht geht. – Frau Hartwig, haben Sie eine weitere Frage?

(Frau Hartwig: Nein, das war es, danke schön!)

Gibt es weitere Fragen? – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich hätte zwei Fragen an die Kliniker. Sie sprachen von dem stark fluktuierenden Krankheitsverlauf. Mich würde interessieren, was das für die Patienten in der Versorgung heißt. Wie oft wird die Therapie im Schnitt angepasst? Kann man sagen, wie häufig das notwendig ist?

Die andere Frage bezieht sich darauf, wie sich der neue Wirkstoff Efgartigimod in die bisherigen Therapieschemata einreicht. Wann entscheiden Sie sich für eine Eskalation mit Eculizumab, und wann würden Sie sich bei weiterer Aktivität der Krankheit für Efgartigimod entscheiden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte beginnen? – Herr Sieb fängt an.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Es gibt Fluktuationen. Die myasthene Schwäche bildet sich gegebenenfalls im Armvorhalteversuch. Patienten sind zunächst in der Lage, die Arme anzuheben, und es kommt zu einem raschen Absinken nach 30, 60 oder 120 Sekunden. Es gibt auch eine Dynamik im Krankheitsprozess, die sich in Tagen, Wochen oder Monaten entwickelt. Die Therapie wird entsprechend individuell angepasst. Das hängt von der akuten Situation ab. Es wird mit Steroiden hochdosiert begonnen, es wird rasch abdosiert, aber es gibt auch grundlegende Therapieentscheidungen, die gegebenenfalls über einen langen Zeitraum getroffen werden, zum Beispiel der Einsatz von Azathioprin als zugelassenes Immunsuppressivum. Da muss man mindestens 12 Monate warten, um einen Therapieeffekt zu sehen. Hier braucht es eine ruhige Hand, die den Patienten gegebenenfalls belastet. Ich sehe insbesondere Patienten, die derzeit von uns Immunglobuline erhalten. Das betrifft Patienten, die in einer Situation sind, die in Richtung der Intensivstation gehen kann. Das sind Patienten, die eine rasche Stabilisierung brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sieb. – Herr Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich stimme Herrn Sieb zu. Man muss berücksichtigen: Wo steht der Patient im Krankheitsverlauf? Im frühen Krankheitsverlauf, wo die Krankheit ohnehin instabiler ist, muss man diese Frage etwas anders beantworten. Man muss sehen, wie schwer der Patient betroffen ist. Einen Patienten, der sich in Richtung Exazerbation, Intensivmedizin bewegt, wird man eher umstellen. Bei Patienten, die eine leichtere Fluktuation haben, wird man entweder gar nicht umstellen oder die Therapie ergänzen, die Dosis erhöhen, zum Beispiel Pyridostigmin, wenn so etwas geht. Man muss den Patienten einbinden. Die Frage, ob man mit Steroiden oder Immunglobulinen oder gar mit einer Immunadsorption arbeitet, haben wir uns in der Vergangenheit gestellt, gerade die Umstellung, die Herr Sieb erwähnt hat. Aus meiner Sicht muss man da mit ruhiger Hand herangehen. Die Thymektomie entscheidet man ohnehin im frühen Verlauf. Übrig bleibt die Frage: Wann würden wir bei dem Patienten mit dem Instrument eines neonatalen Fc-Rezeptor-Blockers, der schnell wirkt, frühzeitig reingehen? Das sind die Patienten, die stärkere Ausschläge haben, die im Prinzip mit den Standards nicht mehr gut zu steuern sind, und das im frühen Krankheitsverlauf, also nicht fünf, neun oder zehn Jahre warten.

Zu Eculizumab. Das ist per Zulassung die therapierefraktäre Myasthenie. Ich sehe nicht, dass wir den Patienten, die nicht in dem sogenannten therapierefraktären Label sitzen, im höchst aktiven Verlauf, weiter Eculizumab geben müssten. Dafür ist es zugelassen. Wir werden immer

anhand des Verlaufs eine Entscheidung treffen. Wir werden in der Regel nicht so lange warten, bis die Patienten im sogenannten therapierefraktären Stadium ankommen. Somit wird sich diese Frage zunehmend nicht mehr stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Hager.

(Frau Hager: Vielen Dank, das waren meine Fragen!)

Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn es gewollt ist, die letzte Stunde kurz zu würdigen, zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Wolff, bitte schön.

Herr Wolff (argenx): Wir haben in den vergangenen 60 Minuten insbesondere von den Experten sehr deutlich gehört, dass das in den Therapieleitlinien formulierte Ziel für die Patienten häufig nicht erreicht werden kann. Das heißt, die weitgehende Symptombefreiheit im täglichen Leben ist ein Problem. Die Wirksamkeit von Efgartigimod ist unbestritten beeindruckend. Acht von zehn Patienten respondieren positiv. Darüber hinaus hat Efgartigimod seine hervorragende Verträglichkeit bewiesen.

Erlauben Sie mir ein persönliches Wort. Ich bin seit über 30 Jahren in der Industrie tätig, war auch schon das eine oder andere Mal vor diesem Unterausschuss. Herr Professor Hecken mag sich erinnern. Ein solch herausragendes Produkt, welches die Lebensqualität der Patienten so dramatisch verbessert, habe ich noch nicht erleben dürfen. Deshalb kann ich nur sagen: Wir als pharmazeutischer Unternehmer freuen uns, dass mit Efgartigimod eine neue, innovative Therapie zur Verfügung steht. Wir sind davon überzeugt, dass Efgartigimod mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen verdient. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Zusammenfassung. Mich schmerzt es ein bisschen, wenn Sie sagen, Sie waren „vor dem Unterausschuss“. Man ist vor Gericht, aber Sie waren im Unterausschuss. So schlimm ist es doch gar nicht. – Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten und an diejenigen, die Fragen gestellt haben! Herr Professor Meisel, Herr Professor Sieb, Sie müssen jetzt untereinander klären – damit wir jetzt maximale Zwietracht säen –, wer primär Patientenversorgung betreibt. Das war das Eingangsstatement von Herrn Sieb. Danke, dass sie unsere Fragen beantwortet haben, danke, dass Sie auch für mich weitergehende Erkenntnisse vermittelt haben! Meine Bitte an den pU: Wenn die von der FB Med adressierten Daten zur Verfügung gestellt werden könnten, dann bitte bis zum Ende dieser Woche.

Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Damit schließe ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14:32 Uhr