

# Mündliche Anhörung



Gemeinsamer  
Bundesausschuss

gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V

**hier: Wirkstoff Ravulizumab (D-878)**

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 6. März 2023

von 10:59 Uhr bis 12:03 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Alexion Pharma Germany GmbH:**

Frau Emmermann  
Herr Dr. Hoernes  
Frau Dr. Salmen  
Herr Dr. Brand

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hansekrinikum Stralsund, Neurologische Klinik und Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation:**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldeter Teilnehmender für die **HHU Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender für die **Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie, Zentrum für Schlaganfallforschung Berlin, Charité:**

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldeter Teilnehmender für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Veit

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Roche Pharma AG:**

Herr Marcelli  
Herr Dr. Flacke

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Argenx Germany GmbH:**

Herr Dr. Derwand  
Herr Wolff

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Merck Healthcare Germany GmbH:**

Frau Dr. Posevitz-Fejfar  
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **UCB Pharma GmbH:**

Frau Bleilevens  
Frau Schneider

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Janssen-Cilag GmbH:**

Frau Cebulla  
Herr Frosien

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

Herr Bussilliat



**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren, wir sind noch 30 Sekunden zu früh; aber wenn ich mir die Teilnehmerliste anschau, glaube ich, wir können beginnen. Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Ich begrüße Sie ganz herzlich. Wir haben wieder Montag, das heißt Anhörungen. Jetzt ist das die Anhörung zu Ravulizumab und einem neuen Anwendungsgebiet, der Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 30. Januar 2023, zu der zum einen der pharmazeutische Unternehmer, Alexion Pharma Germany, und zum anderen als weitere pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany, Roche Pharma, Janssen-Cilag, Merck Healthcare Germany und UCB Pharma, als Kliniker in einer gemeinsamen Stellungnahme Herr Professor Dr. Ruck von der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin, Herr Professor Dr. Magnus vom UKE in Hamburg und Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekl. in Stralsund Stellung genommen haben. Verbandsstimmungen haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie abgegeben.

Ich muss jetzt, weil wir wieder Wortprotokoll führen, die Anwesenheit feststellen. Für den pharmazeutischen Unternehmer, für Alexion Pharma Germany, sind Frau Emmermann, Herr Dr. Hoernes, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Brand anwesend. Auch Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hansekl. Stralsund, Herr Professor Dr. Ruck aus Düsseldorf und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité sind zugeschaltet. Herr Veit vom BPI, Herr Bussilliat vom vfa, Herr Marcelli und Herr Dr. Flacke von Roche, Herr Dr. Derwand und Herr Wolff von Argenx, Frau Dr. Posevitz-Fejfar und Frau Giesl von Merck, Frau Bleilevens und Frau Schneider von UCB, Frau Cebulla und Herr Frosien von Janssen sind ebenfalls anwesend.

Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, einzuführen. Danach würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde eintreten. Wer macht das für Alexion? – Frau Emmermann, bitte schön.

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

Es gibt zwei gute Nachrichten für betroffene Patientinnen und Patienten mit Myasthenie. Zum einen wurden die lang erwarteten, grundlegend überarbeiteten Leitlinien für die Behandlung der Myasthenie am 1. Februar veröffentlicht. Hier hat ein wegweisender Richtungswechsel stattgefunden. Die Leitlinien gehen vom Patienten aus und stellen die individuelle Krankheitskontrolle, die sich nach der Krankheitsaktivität richtet, in den Mittelpunkt der Therapieentscheidung. Das Behandlungsziel ist eine deutliche Symptom- und Krankheitskontrolle, die zu einer Wiederherstellung von Alltagsfunktionen und einem möglichst uneingeschränkten Leben führen soll.

Die Leitlinien geben eine neue Systematik und damit verbundene Therapieempfehlungen für den deutschen Versorgungskontext vor. Das neue Therapieschema unterteilt die Patienten mit generalisierter Myasthenie in zwei Gruppen: zum einen Patienten mit milder und moderater Krankheitsaktivität, zum anderen Patienten mit hochaktiver – inklusive therapierefraktärer – Myasthenie. Eine Differenzierung zwischen „hochaktiv“ und „refraktär“ findet entsprechend nicht mehr statt. Für Patienten mit milder und moderater Krankheitsaktivität und -schwere werden als verlaufsmodifizierende Basistherapie Glukokortikoide und/oder Azathioprin oder Medikamente im Off-Label-Use empfohlen. Im Gegensatz dazu soll bei Patienten

mit hochaktiver Myasthenie und positivem Azetylcholinrezeptor-Antikörperstatus früh eine verlaufsmodifizierende Therapie ausschließlich mit den drei neuen und spezifisch zugelassenen Therapien, den Komplementinhibitoren Ravulizumab und Eculizumab bzw. dem FcRn-Modulator Efgartigimod alfa, als Therapie der ersten Wahl erfolgen.

Und das ist die weitere positive Nachricht: Durch die Zulassung neuer, innovativer und spezifischer Arzneimittel ist in dieser Gruppe ein patientenzentrierter und evidenzbasierter Therapiestandard etabliert worden. In dieser Patientengruppe werden also zweckmäßig nur drei zugelassene Therapien zusätzlich zur Basistherapie eingesetzt. Entsprechend besteht nun auch die Notwendigkeit, die zweckmäßige Vergleichstherapie für Ravulizumab anzupassen. Es ist davon auszugehen, dass Ravulizumab leitliniengerecht insbesondere bei den behandlungsbedürftigen Patienten mit hochaktiver Myasthenie eingesetzt wird. Somit stellen diese auch unsere Zielpopulation dar.

Bei der Myasthenie handelt es sich um eine seltene chronische Autoimmunerkrankung, welche zu einer schweren und über den Tages- sowie den Krankheitsverlauf hinweg fluktuierenden Muskelschwäche führt. Diese Muskelschwäche kann das Alltagsleben und die Lebensqualität maßgeblich einschränken. Hinzu kommen mögliche Exazerbationen und lebensbedrohliche myasthene Krisen. Schon eine Verbesserung um einen Punkt im patientenberichteten MG-ADL kann spürbare Auswirkungen auf den Alltag von Patienten haben. Das Ziel ist also eine möglichst kontinuierliche und sichere Kontrolle dieser Fluktuationen sowie eine Dosisreduktion der zumeist initial verwendeten Glukokortikoide, die insbesondere bei längerem Einsatz mit starken Nebenwirkungen assoziiert sind. Ein rascher Wirkeintritt ist im Vergleich zu der monate- bis jahrelangen Wirklatenz von nichtsteroidalen Immunsuppressiva wünschenswert.

Vor diesem Hintergrund bietet Ravulizumab Patienten mit Myasthenie innerhalb einer Woche eine langanhaltende, kontinuierliche Krankheitskontrolle, die sich über den Verlauf der Zulassungsstudie noch weiter verbesserte. Das verlässlich planbare achtwöchige Behandlungsintervall mit einer individuell körperrgewichtsbasierten Dosierung bietet deutliche Vorteile für die Patienten: Es sind lediglich sechs bis sieben Infusionen im Jahr notwendig.

Über einen für eine chronische Krankheit angemessenen Zeitraum von vollen 26 Wochen zeigt Ravulizumab in der Zulassungsstudie valide Daten für die Patientenpopulation mit primär hochaktiver und therapierefraktärer Myasthenie. Es zeigten sich eine stabile Krankheitskontrolle und patientenrelevante und statistisch signifikante Vorteile in der krankheitsspezifischen Symptomatik, gemessen unter anderem anhand des MG-ADL und des QMG. In die randomisiert kontrollierte Zulassungsstudie wurden insgesamt 175 stabil eingestellte Patienten eingeschlossen, wie es bei Studien für chronische Erkrankungen üblich ist. Die Diagnosestellung lag bei diesen Patienten im Mittel bereits zehn Jahre zurück, sodass die Basistherapie bereits voll ausgeschöpft war. Eine patientenindividuelle Therapieoptimierung durch den Studienarzt war möglich und wurde tatsächlich auch bei jedem vierten Studienpatienten im Verlauf der klinischen Studie vorgenommen. Die Dosis der Glukokortikoide unter Ravulizumab konnte in der offenen Extensionsphase über 60 Wochen reduziert werden. In einem validen indirekten Vergleich von Ravulizumab und Eculizumab nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo auf Basis der uns vorliegenden individuellen Patientendaten zeigten beide eine vergleichbare Wirksamkeit, insbesondere in den patientenrelevanten Endpunkten MG-ADL und QMG.

Die Sicherheit von Ravulizumab wurde mittlerweile bei etwa 900 Patienten in Phase-3-Studien in verschiedenen Indikationen eindrucksvoll demonstriert. Bei der Behandlung der Myasthenie sind durch Ravulizumab als Zusatztherapie zur Basistherapie keine weiteren Sicherheits-signale beobachtet worden.

Zusammenfassend möchte ich für die Diskussion festhalten, dass für Ravulizumab über 26 Wochen nachgewiesen wurde, dass es ein planbares und verlässliches Therapieregime mit

wenigen Infusionen pro Jahr bietet. Für die Patienten bedeutet eine schnelle und kontinuierliche Krankheitskontrolle, dass Fluktuationen und potenziell lebensbedrohliche myasthene Krisen verhindert werden können. Der Alltag der Patienten ist weniger eingeschränkt. Gemäß den neuen Leitlinien profitieren nun Patienten mit hochaktiver inklusive refraktärer Myasthenie von einer neuen, evidenzbasierten Therapieoption, basierend auf dem bewährten Prinzip der Komplementinhibition.

Damit möchte ich zunächst schließen und bedanke mich bei Ihnen, Herr Vorsitzender, für die Möglichkeit der Eröffnung der Diskussion von unserer Seite.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann, für diese Einführung. Sie haben ja bereits darauf hingewiesen, dass zu Beginn des Jahres die Aktualisierung der S2k-Leitlinie veröffentlicht worden ist und dass sich die Therapieempfehlung nunmehr primär nach Krankheitsaktivität und -schwere errichtet. Deshalb meine Frage an die Kliniker: Welche Patientinnen und Patienten kommen noch für eine Standardtherapie infrage? Welche Faktoren sind dann ausschlaggebend, um einen weiteren Wirkstoff wie beispielsweise Ravulizumab hinzuzufügen?

Und dann habe ich noch eine zweite Frage. Unter der hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis wird die therapierefraktäre Erkrankung subsumiert. Was unterscheidet die therapierefraktären und nicht therapierefraktären Patientinnen und Patienten in diesem Patientenkollektiv? Gibt es da Anhaltspunkte oder Werte, anhand derer das bestimmt werden kann?

Das wären Fragen, die ich einfach mal generell an Herrn Sieb, an Herrn Ruck und an Herrn Meisel stellen würde. Wer möchte dazu was sagen? – Herr Professor Dr. Sieb, bitte.

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekl. Stralsund):** Ich kann dazu gerne aus der Sicht einer neurologischen Abteilung, die in einen Schwerpunktversorger eingebunden ist, beginnen. Wir haben aufgrund des Interesses sehr viele Myasthenie-Patienten. Wir glauben eigentlich, dass denjenigen Patienten, die tatsächlich durch die Myasthenie bedroht sind, mit einem frühzeitigen Einsatz neuer Therapiemethoden entscheidend geholfen werden kann. Das sind also wirklich die hochaktiven.

„Therapierefraktäre Myasthenie“ ist eigentlich ein Begriff, der erst mit der Zulassung von Soliris in die klinische Versorgung gekommen ist. Therapierefraktär heißt ja, mindestens ein Jahr zuzuwarten, und das ist gerade für Patienten mit erheblicher Myasthenie, mit dem Risiko, in die myasthene Krise, das heißt in die lebensbedrohliche Situation, hineinzukommen, ein großes Problem. Deswegen sind wir froh, diese Therapieoptionen mit den neuen Leitlinien – ich gehöre zu den Mitautoren – frühzeitig einsetzen zu können.

Der große Nachteil der bisherigen oralen Immunsuppressiva ist, dass es lange Monate dauert, bis tatsächlich eine Wirkung eintritt. Das haben wir mit Steroiden überbrücken müssen, teilweise eben auch mit wirklich fatalen Problemen. Ich kenne eine Reihe von Myasthenie-Patienten, bei denen dann die Wirbelkörper-Sinterungsfrakturen das eigentliche Problem sind und gar nicht mehr die Myasthenie. Wir behandeln die Myasthenie jetzt seit 50 Jahren im Wesentlichen mit Azathioprin und mit Steroiden und sind froh, dass da jetzt wirklich Änderungen anstehen und dass mit den Leitlinien wirklich klare Koordinaten gesetzt werden, die eine rasche Besserung bei den Patienten erreichen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Herr Ruck.

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Vielleicht kann man zur Unterscheidung von refraktär und nicht refraktär noch ergänzen, dass letztendlich standardmäßig alle Patienten natürlich auch weiterhin mit den klassischen Immunsuppressiva behandelt werden und wir Ravulizumab und auch die weiteren neuen Alternativen letztendlich als Add-on-Therapien sehen und genau so auch verstanden wissen wollen. 80 Prozent der Patientinnen und Patienten sprechen

gut auf die Standardtherapie an. Das heißt also, sie reicht in den meisten Fällen tatsächlich aus, um die Krankheit zu kontrollieren.

Wir wissen von einigen Patientinnen und Patienten, die schon zu Beginn eine sehr hohe Krankheitsaktivität zeigen, vielleicht mit einer myasthenen Krise aufgenommen werden, lange auf der Intensivstation behandelt werden, dass wir hier schon sehr frühzeitig mit den Add-on-Therapien beginnen müssen, um die Erkrankung überhaupt kontrollieren zu können, um die Patienten teilweise auch unabhängig von den Akuttherapien – Plasmapherese, Kortikosteroide – überhaupt wieder von der Intensivstation, von der Beatmungspflichtigkeit loszubekommen. Da werden für uns auch neue Behandlungsoptionen eröffnet. Das deutet nun mal ganz eindeutig auf die Notwendigkeit dieser neuen Therapieoptionen hin, um insbesondere im hochaktiven Bereich die Erkrankung kontrollieren und tatsächlich Mortalität verhindern zu können, sodass wir diese neuen Optionen sehr begrüßen wollen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Ergänzungen, Herr Professor Meisel?

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Das meiste ist natürlich gesagt worden. Ich würde es gerne kurz von der anderen Seite aufziehen. Der Begriff der Therapierefraktärität ist im Prinzip ja – in Anführungszeichen – eine „Narbe“, die dadurch entstanden ist, dass wir mit den Standards einfach nicht effektiv behandeln konnten. Das ist dadurch aufgehoben worden, dass wir spätestens mit dem REGAIN-Trial, also mit Eculizumab, gesehen haben, dass die Patienten eben doch Responder sind. Ich sage das, damit klar ist: Dieser Begriff hat sich überholt und spricht, wie gesagt, nur dafür, dass die Standards nicht ausreichend waren.

Die Frage, die jetzt von den Kollegen gestellt worden ist, war: Wie lang muss ein Patient warten, bevor eine effektive Therapie da ist? – Man muss sich von der anderen Seite annähern und die Frage stellen: Welche Therapien sind wie wirksam? – Klar ist, dass Pyridostigmin als symptomatische Therapie weiterhin einen wesentlichen Stellenwert für viele Patienten hat, aber eben nicht ausreichend im Hinblick auf den Therapieeffekt ist und in höheren Dosierungen natürlich auch Nebenwirkungen hervorruft, die dann nicht mehr tolerabel sind. Steroide werden sicher auch in Zukunft einen gewissen Stellenwert haben, vor allen Dingen für die Patienten, die leichter betroffen sind, oder aber die, die stärker betroffen, gute Responder und danach leicht einzustellen sind. Es ist im Moment aber noch nicht genau absehbar, wie sich das in Zukunft gestalten wird. Die Langzeitimmunsuppressiva – darauf haben die Kollegen schon hingewiesen – brauchen eben lange, bevor sie wirken. Wir haben dort eigentlich nur aus der praktischen Erfahrung gute Daten; denn die Studienlage – so man sie denn auswerten kann – spricht ja eindeutig dafür, dass die Medikamente erst nach sechs, neun, zwölf Monaten oder später wirken, wenn überhaupt. Das Gleiche gilt für die Thymektomie, die insbesondere bei den Patienten einen Stellenwert hat, die jetzt hier bei der Zulassung von Ravulizumab eine Rolle spielen. – Das ist mein letzter Punkt.

Ihre erste Frage, welche Patienten wir meinen, würde ich erst mal beantworten, indem ich sage, welche wir hier nicht meinen. Das sind die, die im Grunde genommen seronegativ sind, die den Acetylcholinrezeptor-Antikörper also nicht haben, die den MuSK- oder LRP4-Antikörper haben. Das wird sich pathophysiologisch in Zukunft wahrscheinlich noch etwas anpassen. Aber so, wie es im Moment ist, ist die Zulassung ja für die circa 70 bis 80 Prozent großen Gruppe der Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten. Und die Zulassung wird generalisiert, die okuläre Myasthenia gravis rausgenommen, obwohl nach den Subdomänenanalysen die Okulären wahrscheinlich auch profitieren würden. Mit der Zulassung haben wir jetzt im Prinzip eine relativ große Gruppe, die natürlich nicht alle umfasst. Wie die Kollegen gesagt haben, behandeln wir vor allen Dingen die sogenannte hochaktive Verlaufsform und stellen diese je nach Schweregrad der Erkrankung – darauf bezieht sich auch die Definition von hochaktiv – ein, wobei der Krankheitsverlauf, wie hier schon mehrfach erwähnt worden ist,

hochheterogen ist und wir uns im Moment jeden einzelnen Patienten dahin gehend anschauen müssen, zu welchem Zeitpunkt wir sinnvollerweise einsteigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Jetzt habe ich eine Frage von Frau Duszka, GKV-SV. Bitte schön.

**Frau Duszka:** Ich würde gerne näher auf die Ausführungen der Kliniker eingehen. Sie sagten, dass sich der Anteil der Refraktären verändern wird. Welchen Anteil machen die beispielsweise vom pharmazeutischen Unternehmer definierten refraktären Patientinnen und Patienten aktuell in der Versorgung aus? In der Studie war diese Patientenpopulation mit circa 60 Prozent vertreten. Dazu würden wir gerne Ihre Einschätzung hören. Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Duszka. Wer möchte und kann?

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Ich kann dazu gerne einsteigen, weil ich schon erwähnt hatte, dass wir tatsächlich 80 Prozent mit den Standardtherapien – darin sind Pyridostigmin, Thymektomie plus Kortikosteroide, die klassischen Immunsuppressiva, einbezogen – sehr gut kontrollieren können, sodass bei 20 bis 30 Prozent eine Add-on-Therapie benötigt wird. Das variiert je nach Zentrum; wenn wir jetzt bei den Niedergelassenen schauen, wird sich das Verhältnis ändern. Bei uns in den Schwerpunktzentren ist das Verhältnis natürlich etwas in die Richtung dieser therapierefraktären Fälle gebiased. Aber im Mittel, wenn man über all diese Szenarien hinwegschaut, werden es 20 bis 30 Prozent der Patientinnen und Patienten sein, die eine Add-on-Therapie anhand der aktuellen Leitlinie benötigen werden.

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

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Ich würde gerne nur kurz etwas ergänzen. Ich stimme dem zu. Die Frage ist, von welchen 20 bis 30 Prozent wir reden, worauf sich dieser Anteil also bezieht. Soweit ich die Zahlen kenne, reden wir, je nachdem, ob wir Krankenkassendaten auswerten, von ungefähr 25.000 bis 30.000 Myasthenie-Patienten deutschlandweit. Nach den Daten, die wir aus der groben Prävalenzabschätzung haben, liegen wir bei eher 15.000 bis 16.000; das würde zu dem europäischen Schnitt passen. Dann ist die Frage – den Punkt hatte Herr Ruck ja schon gemacht –, wen wir in den Zentren sehen. Die meisten Daten basieren auf unserem Myasthenie-Register, in dem wir 2.000 Patienten erfasst haben. Das ist wahrscheinlich dadurch gebiased, dass die Zentren eher schwere Fälle sehen. Durch diesen Bezug auf die Gesamtpopulation – bezieht man sich jetzt auf 30.000, 16.000 oder vielleicht sogar weniger? – ist nicht ganz klar, ob wir dann am Ende bei 30, 20 oder vielleicht nur bei 15 oder 10 Prozent der Gesamtpopulation liegen.

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

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund):** Dazu ist von meiner Seite zu sagen, dass es ja nicht um alle Myasthenie-Patienten geht. Es geht nicht um diejenigen mit einer okulären Myasthenie; es geht nicht um diejenigen, die einen anderen Immunprozess haben, das heißt keinen Immunprozess gegen den Azetylcholinrezeptor. Diejenigen und Patienten mit Anti-MuSK kommen eben auch für eine komplementgerichtete Therapie nicht infrage. Ich würde diese 10 bis 20 Prozent also auf die Gesamtheit der Myasthenie-Patienten beziehen. Die Therapie mit Ravulizumab bezieht sich aber eben nur auf einen Teil dieser Myasthenie-Patienten. Ich würde schätzen, dass vielleicht 5 bis 10 Prozent aller Patienten mit einer generalisierten Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie für eine Therapie mit den neuen Therapieoptionen einschließlich Ultomiris infrage kommen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Sieb. – Jetzt hat sich Herr Professor Meisel noch mal gemeldet.

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Die Frage haben Sie auf die Therapierefraktären bezogen. Insofern ist jetzt trotzdem die Frage, von welcher Population wir insgesamt reden; das geht natürlich darüber hinaus. Und wenn wir uns den Anteil der Patienten anschauen, die nicht

zufriedenstellend eingestellt sind, dann liegen wir deutlich höher. Wir wissen sowohl dank internationaler Daten als auch eigener Daten aus dem Register, dass der Anteil der Patienten, die in einem nicht akzeptablen Zustand sind – das ist wesentlich eine Patientensicht, muss man dazusagen –, in der Größenordnung von 50 Prozent liegt, bei 40 bis 50 Prozent. Das bezieht sich jetzt auf die Antikörper; das muss man sehen. Das gilt aber für alle, und der Anteil ist an der Stelle deutlich höher. Es spielt keine so große Rolle, ob die Patienten zwei Jahre oder eher länger im Krankheitsverlauf sind, weil es in jedem Fall dafürspricht, dass wir doch für relativ viele Patienten keine zufriedenstellende Einstellung sowohl im frühen als auch im späten Verlauf der Erkrankung schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Duszka, Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

**Frau Duszka:** Erst mal beantwortet, danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Engelhardt, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Dr. Engelhardt:** Guten Tag! Vielen Dank für Ihre Ausführungen bis jetzt. Ich habe das so verstanden, dass Ravulizumab jetzt überwiegend bei den Patienten mit hoher Krankheitsaktivität inklusive Refraktärer eingesetzt wird. Wir bräuchten hier Ihre Einschätzung dazu, ob der Stellenwert dieses Wirkstoffs ähnlich wie der von Efgartigimod und auch Rituximab ist. Letzteres ist besonders wichtig, weil es Off-Label ist. Welche Rolle spielt Rituximab noch in der Behandlung?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Engelhardt. – Wer von den drei Klinikern möchte?

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Ich kann anfangen. Per Zulassung ist klar, dass Efgartigimod und Ravulizumab um die gleiche Patientengruppe – in Anführungszeichen – „buhlen“. Das ist jetzt vielleicht die falsche Formulierung dafür; aber klar ist, dass beides die gleiche Patientengruppe adressiert. Der Unterschied zwischen dem einen und dem anderen Medikament bezüglich ihres Stellenwerts ist für uns – zumindest für mich; ich sage das mal so vorsichtig – nicht über die Wirkung und auch nicht über die Nebenwirkungen zu messen, soweit wir das aus Studienteilnahmen und auch aus der praktischen Erfahrung wissen. Beide sind sichere Medikamente.

Es wird sich wahrscheinlich eher über das Applikationsschema entscheiden; denn da gibt es Unterschiede bei den Patienten. Man muss dazu sagen, dass Efgartigimod ja in einem Therapiezyklus, an Tag 0, 7, 14 und 21, gegeben wird und die Verbesserung in der Regel rasch eintritt. Dann wird im weiteren Verlauf die Symptomatik wiederkehren; aber unklar ist, wann. Und dann wird der nächste Zyklus begonnen. Das ist bei Ravulizumab anders. Hier haben wir die regelmäßige Gabe alle zwei Monate. Das ist für die Patienten – in Klammern: auch für uns – schon ein Unterschied. Dann sind es Infusionstherapien. Darüber wird man Unterschiede sehen, aber nicht in der Wirkung. Wir brauchen beide Möglichkeiten für die Patienten.

Zu Rituximab. Wenn ich jetzt kurz ein bisschen weiter aushole, würde ich sagen, Rituximab ist wahrscheinlich für die MuSK-positive Myasthenie, die hier ja nicht zur Diskussion steht, eine sehr wirksame Medikation; deshalb klammere ich es jetzt mal aus. Auch da haben wir keine randomisierte Studie. Für die Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positive Myasthenie haben wir jetzt eine Studie, den RINOMAX-Trial, der in Schweden gemacht worden ist. Die Schweden setzen, wie auch bei der MS, sehr frühzeitig Rituximab ein. Das ist uns in Deutschland, sage ich mal so salopp, verbaut worden, weil wir hier eben erst nach vielen Nachfragen bei einzelnen Patienten möglicherweise die Kostenübernahme hatten, Studien natürlich auch nicht gemacht worden sind – das muss man dazusagen –, es aber auch, soweit ich weiß, noch keine Signale gab, dass Rituximab zur Zulassung kommen könnte. Kurz und gut: Rituximab steht bei uns weit hinten. Die skandinavische RINOMAX-Studie – so ist sie designt – spricht dafür, dass

ein sehr frühzeitiger Einsatz bei der Azetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie sinnvoll sein kann. Die Studie war im primären Endpunkt mit ungefähr 225 Patienten zwar positiv; aber da gibt es ein paar Endpunkte, für die die Konsistenz der Daten nicht wahnsinnig hoch ist. Es bräuchte eine größere Studie.

Aber ich sage es jetzt vielleicht mal von der anderen Seite: Klar ist, dass der B-Zell-therapeutische Ansatz, der plasmazelltherapeutische Ansatz für die Zukunft eine ganz wichtige Therapie ist. Da laufen Studien, die für uns hochrelevant sind. Aber– das ist mein letzter Punkt – sowohl der Neonataler-Fc-Rezeptor-Ansatz als auch der C5-Komplement-Ansatz arbeiten ja an der Endplatte, also einem anderen Compartment. Es ist für uns wichtig, das zu haben. Auf der anderen Seite sind Therapien wie Rituximab ja am Anfang der Erkrankung wichtig, in dem Sinne, dass sie die Immunität sozusagen manipulieren. Es ist für uns extrem wichtig, beide Therapieverfahren, beide Therapie-Targets oder Compartments zu haben.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Ergänzungen von den anderen? – Ich sehe Herrn Sieb.

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund):** Ich kann als jemand, der sich jetzt aus Mecklenburg-Vorpommern zugeschaltet hat, nur noch einmal betonen, dass die Anwendung bei Ravulizumab einfacher ist. Aufgrund des Infusionsrhythmus ist die Therapie leichter in Regionen, die nicht Metropolregionen sind, durchführbar. Rituximab ist nach unserer Erfahrung hochwirksam bei der Anti-MuSK-positiven Myasthenie. Wir haben das Problem, dass die Zulassung fehlt. Wir haben auch das Problem, dass mit der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie gegebenenfalls auch bei Myasthenie-Patienten eine lebensbedrohliche Therapiekomplikation möglich ist. Es laufen Studien, die entsprechend auf eine B-Zell-Depletion ausgerichtet sind, beispielsweise mit einem CD19-Antikörper. Ich denke mir, dass die B-Zell-Depletion in einigen Jahren ein ganz klares therapeutisches Ziel sein wird und Rituximab für manche Myasthenie-Patienten nach wie vor eine Option sein wird, bis die Zulassung der neuen Therapieoptionen tatsächlich kommt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Gibt es von Ihnen, Herr Ruck, noch Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Ja. Natürlich keine extremen oder wesentlichen; ich kann die Vorredner nur unterstützen. – Efgartigimod und Ravulizumab würden wir im aktuellen Therapiealgorithmus tatsächlich als gleichwertig betrachten. Efgartigimod ist vielleicht in der weiteren Anwendung im Umgang etwas komplizierter; das wird sich aber ehrlicherweise in der klinischen Erfahrung noch herausstellen. Man kann hier vielleicht Parallelen zu den Immunglobulin-Infusionen sehen, die wir ja auch schon lange Zeit regelhaft anwenden und für die wir eben auch krankheitsaktivitätsbezogen die Intervalle definieren.

Was man zur Vorbereitung sagen kann: Ravulizumab ist da mit der Meningokokken-Impfung vielleicht etwas komplizierter. Auch das alles ist beherrschbar und kontrollierbar, stellt uns in Einzelfällen aber doch vor gewisse Herausforderungen.

Zu Rituximab wollte ich noch kurz sagen, dass die beste Evidenz zumindest in diesen frühen Erkrankungsphasen zu sehen ist. Für die therapierefraktären Verläufe gibt es sehr viele Fallserien und Beobachtungsreihen, die eben sehr unterschiedlich ausfallen und auf keinen eindeutigen Effekt hinweisen. Wir hier in Deutschland hatten gemeinsam mit Herrn Meisel in einer Kohorte von 800 Patienten eine Untersuchung dazu gemacht und Eculizumab und Rituximab genau in dieser therapierefraktären Subkohorte verglichen. Da sieht man tatsächlich relativ eindeutig, dass in dieser Population unter Eculizumab sehr viel häufiger der von Herrn Meisel vorhin schon angesprochene Patient Acceptable Symptom State erreicht werden kann. Das ist also wieder die Patientensicht. Hier kann letztendlich ein Status erreicht werden, der den Patientinnen und Patienten im Wesentlichen ein normales Leben ermöglicht. Das weist damit

auch darauf hin, dass Rituximab gerade in dieser Subpopulation im Moment wahrscheinlich nicht die beste Wahl ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Frau Engelhardt, ist die Frage beantwortet? – Dann als Nächste Frau Bickel, Kassenärztliche Bundesvereinigung.

**Frau Bickel:** Ich habe auch eine Frage an die Kliniker. Und zwar haben wir ja eine zweckmäßige Vergleichstherapie für eine Patientengruppe bestimmt. Da wollte ich Sie jetzt fragen, ob ich es richtig verstanden habe, dass die Patientengruppe so, wie sie bezeichnet ist, nicht mehr korrekt bezeichnet ist. Wir haben ja gesagt, in der Gruppe 2 sind Anti-AChR-Antikörper-positive Erwachsene mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis. Habe ich es richtig verstanden, dass das zu kurz greifen würde und man das mit „hoher Aktivität“ bezeichnen müsste, inklusive therapierefraktärer Patienten?

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Das ist die neue Definition; das ist richtig. Aber richtig ist auch: Sie können den Begriff der Therapierefraktärität natürlich auf einzelne Therapien beziehen. Ein Patient, der vor, sagen wir mal, drei Jahren eine Thymektomie hatte, Azathioprin, Steroide und Pyridostigmin bekommen hatte und nicht ausreichend gut eingestellt ist, ist für die Therapie refraktär. Das macht diesen Begriff so schwierig. Deshalb haben wir gesagt, dass es darum geht, ob die Krankheit noch aktiv ist. Das können wir in der Klinik ja quasi messen. So ist diese Umlabelung oder die neue Definition entstanden.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Bickel, Frage beantwortet?

**Frau Bickel:** Ja. – Ich hätte noch eine weitere Frage.

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

**Frau Bickel:** Ich habe eine Frage an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie wir jetzt gerade auch von den Klinikern gehört haben, ist das Medikament Ravulizumab ja auch eher dann anzuwenden, wenn es sich um Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität handelt. Dann wird unter anderem – oder wurde zumindest zum Zeitpunkt Ihrer Zulassungsstudie – auch Eculizumab angewendet. Sie haben in Ihrer Studie ja – in Anführungszeichen – „nur“ die Standardtherapie eingeschlossen. Jetzt die Frage: Warum gab es da keine Studie mit Eculizumab – in diesem Bereich ist es ja eigentlich anzusiedeln –, und ist da eine geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann das für den pU beantworten? – Herr Hoernes.

**Herr Dr. Hoernes (Alexion Pharma Germany):** Danke für Ihre Frage. Um eine Nichtunterlegenheitsstudie mit Eculizumab und Ravulizumab durchzuführen, hätte es ungefähr 3.200 Patienten pro Arm benötigt. Das war in diesem Setting schlicht nicht durchführbar.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Das heißt, es ist in diesem Therapiesegment auch nichts geplant, auch nicht gegen das neue Präparat, das jetzt gerade auf den Markt gekommen ist, Efgartigimod? Da ist also auch keine Studie geplant?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herr Hoernes?

**Herr Dr. Hoernes (Alexion Pharma Germany):** Hier ist keine Studie geplant. – Aber meine Kollegin Frau Emmermann hat sich im Chat gemeldet. Vielleicht möchte sie ergänzen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Emmermann.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany):** Ich wollte darauf hinweisen, dass zurzeit eine Studie bei Kindern mit Myasthenie läuft.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay, sonst aber nichts. – Frau Bickel, ist das okay? – Alles klar. Wer hatte sich noch gemeldet? – Frau Duszka, bitte.

**Frau Duszka:** Ich hätte zwei Anfragen an den pharmazeutischen Unternehmer. Mein erstes Anliegen betrifft die Patientengruppe A. Mit den vorliegenden Daten zur Vor- und Begleittherapie für die Gesamtpopulation ist es nicht wirklich möglich, zu beurteilen, inwieweit die zweckmäßige Vergleichstherapie für die nicht refraktären Patientinnen und Patienten in der Fragestellung umgesetzt ist. Und auch mit der Stellungnahme wurden die Daten nicht nachgereicht. Wir möchten Sie daher bitten, die Daten der Teilpopulation nachzureichen, um beurteilen zu können, ob die zVT umgesetzt wurde.

Die zweite Anfrage bezieht sich auf Patientengruppe B. Sie haben ja den adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vorgelegt, allerdings mit der gesamten Studienpopulation der Studie CHAMPION. Warum wurde die Studienpopulation herangezogen und nicht die als refraktär identifizierten Patientinnen und Patienten? Können Sie den Vergleich mit der Patientengruppe B vorlegen?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer kann dazu was sagen? – Herr Brand.

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Guten Tag! Ich beantworte zunächst gerne Ihre letzte Frage. Zunächst einmal sehen wir ja, wie bereits eingangs erwähnt wurde, eine neue Segmentierung der Erkrankung Myasthenia gravis, sodass wir eine Einteilung in refraktäre und nicht refraktäre Patienten gar nicht mehr vorliegen haben, sondern eben, wie bereits erwähnt, eine Segmentierung in Patientenkollektive, die mild und moderat erkrankt sind, und solche, die eine hochaktive Erkrankung aufweisen. Wir haben den indirekten Vergleich – da kann ich in die Beantwortung vor allen Dingen Ihrer zweiten Frage einsteigen – von Eculizumab gegen Ravulizumab basierend auf den gesamten Studienpopulationen so durchgeführt, weil wir eine relativ hohe Ähnlichkeit zwischen den Patienten beider Studienpopulationen gesehen haben. Beide Patientengruppen waren im Grunde genommen hochaktiv, und es gab lediglich geringe Einschränkungen bezüglich der Einschlusskriterien, sodass wir hier sämtliche Patienten einschließen konnten, die eine hochaktive Erkrankung vorwiesen. Mittels der Adjustierung nach Inverse-Propensity Weighting konnten wir gegen diese geringen Unterschiede in den Baseline-Charakteristika adjustieren, sodass wir einen adäquaten Vergleich nach Bucher vorgewiesen haben.

Dann würde ich gerne noch einmal nachfragen, auf welche Daten Sie sich für die nicht refraktäre Teilpopulation beziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Duszka.

**Frau Duszka:** Ich beziehe mich auf die vorliegenden Daten zur Vortherapie innerhalb von zwei Jahren vor Studienbeginn und zur Begleittherapie während der Studie. Meine Frage war, ob Sie da auch konkret die Daten für die Teilpopulation A und nicht nur für die Gesamtpopulation haben.

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

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Wir haben die Daten zur Vortherapie tatsächlich mit der Stellungnahme nachgereicht. Ich müsste da gleich einmal kurz nachgucken und könnte Ihnen die Daten dann noch mal nennen. Die Daten zu Vortherapien bezüglich der immunsuppressiven Therapien haben wir nachgereicht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Frau Preukschat hat sich dazu auch gemeldet. Frau Preukschat, IQWiG.

**Frau Dr. Preukschat:** Genau. Ich wollte kurz sagen, dass auch wir diese Angaben zur Vorbehandlung für die nicht refraktäre Teilpopulation weiterhin vermissen. Falls wir dort jetzt beide etwas übersehen haben sollten, entschuldige ich mich natürlich; aber auch wir konnten die in

der Stellungnahme nicht finden. Das heißt, wir vermissen in der Tat weiterhin Angaben zur Vorbehandlung, die ja leider auch nur für die letzten zwei Jahre vor Studienbeginn für diese kleine, nicht refraktäre Teilpopulation vorliegen. Wenn man sich jetzt erst mal noch im Kontext der ursprünglichen zVT mit der Einteilung „refraktär oder nicht refraktär“ bewegt, sind diese Daten in der Tat sehr wichtig, um beurteilen zu können, inwieweit die zVT in der Fragestellung 1 adäquat umgesetzt ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Herr Brand.

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Wir werden die Daten auf jeden Fall nachreichen; wir haben sie ja vorliegen. Es tut mir leid, wenn sie irgendwie untergegangen sein sollten. Das tut mir sehr leid.

Ansonsten kann ich nur sagen, dass es ursprünglich einmal geplant war, soweit ich in Kenntnis gesetzt wurde, bezüglich der Vorbehandlung einen größeren Zeitraum abzudecken. Aber es geht aufgrund dessen, dass die Erkrankung bei den Patienten – Sie sehen das ja auch – schon bis zu zehn Jahre vorher diagnostiziert wurde, um einen sehr großen Zeitraum. Wie wir ja wissen, ist die Therapie bei der Myasthenia gravis sehr komplex. So ist es auch schwierig, in der Anamnese der Patienten einen validen längeren Zeitraum abbilden zu können, weshalb eben ein Zeitraum von zwei Jahren vor Beginn der Studie definiert wurde.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brand. – Jetzt habe ich Frau Bickel von der KBV.

**Frau Bickel:** Weil ja von der GKV gerade diese Patientengruppe 1 adressiert wurde: Da würde mich wirklich die Einschätzung der Kliniker interessieren. Ist das Einsatzgebiet von Ravulizumab denn tatsächlich noch so groß, dass man sagt, dass das auch Patienten sein können, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt? Lese ich es jetzt richtig, dass die Patientengruppe noch so sein sollte? Ich hatte Sie in Ihren Ausführungen anders verstanden; aber vielleicht könnten Sie mir das noch mal sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Bickel. – Wer möchte beginnen?

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Ich kann beginnen.

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

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Der Zulassungstext ist eindeutig, und so handhaben wir Ravulizumab auch: als Add-on zur Standardtherapie. Dann ist die Frage, wie wir Standardtherapie in dieser Subgruppe definieren. Es ist zumindest aus meiner Sicht so – ich glaube, da geht die Leitlinie in die gleiche Richtung –, dass bei diesen Patienten Pyridostigmin als symptomatische Therapie außer Frage steht. Für mich ist das eine Gruppe, der wir Thymektomie und als Basis Immunsuppression mit Steroiden und Azathioprin empfehlen. Jetzt ist die Frage, wie hochaktiv die Erkrankung ist bzw. wie schnell sie anspricht. Ich rede jetzt von Patienten, die frisch diagnostiziert worden sind, eine neue Diagnose bekommen haben. So würden wir die Patienten erst mal behandeln. Und ein Teil dieser Patienten wird damit möglicherweise in den nächsten Monaten oder Jahren nicht gut behandelbar sein; dafür haben wir dann zusätzlich eine Therapie mit den neuen Immunmodulatoren. Das ist die eine Gruppe. Die andere Gruppe ist die, über die wir jetzt sprechen und die in der Studie überwiegend untersucht worden ist. Das sind diejenigen Patienten, die schon länger behandelt werden.

Jetzt die Frage zur Vergleichstherapie. Ich muss dazu sagen: Ich finde es auch nicht glücklich, dass die Daten für mehr als zwei Jahre nicht da sind. Es ist aber sehr unwahrscheinlich, dass diese Patienten keine Standardtherapien bekommen haben; denn die Patienten sind ja offensichtlich krank. In so einer Situation geben wir jetzt auch bei solchen Patienten, die eben nicht ausreichend kontrolliert sind, Ravulizumab. Es ist eine Add-on-Therapie, im Übrigen auch wie ein Neonataler-Fc-Rezeptor-Inhibitor. Das sind jetzt die Patienten, die wir primär meinen, aber

auch – den Punkt hatten, glaube ich, Herr Ruck und Herr Sieb vorhin herausgearbeitet – schon im frühen Verlauf diejenigen, die hochaktiv und intensivtherapienah sind.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Herr Ruck oder Herr Sieb, Ergänzungen?

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund):** Aus meiner Sicht ist der Begriff der Therapierefraktärität bei der Myasthenie schwierig. Er ist ein Begriff, der international nicht eindeutig definiert ist. Ich glaube, dieser Begriff verkennt auch die Dynamik, die die Erkrankung gegebenenfalls insofern haben kann, dass Patienten innerhalb von Wochen oder Monaten in einen lebensbedrohlichen Zustand hineinkommen können. Für solche Patienten sind rasch eingreifende und wirksame Therapieoptionen wie Ravulizumab einfach sehr, sehr wichtig. Wir haben es sehr bedauert, bei Eculizumab gegebenenfalls lange Zeit einfach zuwarten zu müssen, bis eine Myasthenie der Definition der Therapierefraktärität entsprach. Wir sind froh, dass bei denjenigen, bei denen die Dynamik zeigt, dass sich eine akute Bedrohung entwickeln kann, entsprechend dem Zulassungstext ein im Krankheitsverlauf früherer Einsatz möglich ist.

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

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Vielleicht noch eine ganz kurze Ergänzung. Was wir eben auch aus anderen Indikationsgebieten kennen, zum Beispiel von der Multiplen Sklerose, ist, dass Therapierefraktärität letztendlich zur Hochaktivität wird. Die Aktivität drückt sich darin aus, dass die Standardtherapie nicht funktioniert und wir somit Therapien eskalieren und Add-on-Therapien hinzufügen, sodass die Definition wahrscheinlich eben, wie Herr Meisel vorher schon gesagt hat, mit dem Aktivitätsbegriff nicht mehr notwendig ist, sondern in dieser neuen Definition mit aufgeht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Frau Bickel, ist Ihre Frage damit beantwortet?

**Frau Bickel:** Trotzdem noch mal die Frage: Ist es eine korrekt gebildete Gruppe, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt? Das ist mir nach wie vor noch nicht so richtig klar. Wir haben ja gesagt, in Gruppe 1 sind die Patienten, für die eine Standardtherapie noch infrage kommt. Ich habe jetzt verstanden, dass es teilweise von Anfang an Hochaktive sind, die man gleich mit einer anderen Therapie behandeln würde. Aber was ist mit denen, die schon über längere Zeit eine Standardtherapie bekommen haben? Das ist dann doch eine Eskalationstherapie, oder?

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Das ist natürlich eine total wichtige Frage; das ist ohne Zweifel so. Nur, noch mal: Im Datensatz sieht man, dass die allermeisten Patienten schon eine langjährige Erkrankung haben. Im Median waren es meiner Erinnerung nach neun oder zehn Jahre in beiden Gruppen. Den Standardtherapiebereich müsste man jetzt auch definieren. Zählen wir da Therapien wie zum Beispiel die Cyclophosphamid-Hochdosis-Therapie dazu? In Klammern: Wir nicht mehr, weil sie einfach zu toxisch ist. Wir reden dann in der Regel also von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil. Das sind die beiden Möglichkeiten, die wir haben. Die Wahrscheinlichkeit, dass wir die noch einsetzen können und dass die nach dieser Zeit bei diesen Patienten irgendetwas bringen, tendiert gegen null. Man kann nie ausschließen, dass ein Effekt da ist. Aber alle praktischen Erfahrungen und alle Daten, die wir vorliegen haben, sprechen dagegen, dass die Patienten davon profitieren. Und diese Patienten würden wir eben mit den neuen Immunmodulatoren behandeln.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Sehen die beiden anderen Kliniker das genauso?

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekllinikum Stralsund):** Ich kann von meiner Seite nur ergänzen, dass sich gegebenenfalls auch Patienten, die längerfristig unter einer oralen

Immunsuppression standen, im Krankheitsverlauf durch eine Aktivierung des Immunprozesses maßgeblich verschlechtern können. Es ist also nicht so, dass man jemanden mit Azathioprin oder Mycophenolat andauernd in einem stabilen Zustand halten kann.

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

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Aus dem zuvor Gesagten geht aus meiner Sicht hervor, dass die definierten Subgruppen zum Zeitpunkt der Einreichung die korrekten Subgruppen waren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel?

**Frau Bickel:** Danke.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Jetzt habe ich Frau Salmen von Alexion.

**Frau Dr. Salmen (Alexion Pharma Germany):** Ich wollte dazu ganz kurz was ergänzen. Für uns ist es so, dass die neuen Leitlinien ja jetzt ganz klar eine Therapiekaskade vorgeben, zum einen eben für die milde, moderate und zum anderen für die hochaktive Myasthenie. Wir sehen durchaus, dass die Patienten mit einer geringen Symptomlast, das heißt die, die unter die milde, moderate Gruppe fallen, ja weiterhin gut mit der Basistherapie behandelt werden könnten und dann für das Letztere, die hochaktive Myasthenie, Ravulizumab als Therapie zum Einsatz kommen kann. Dieser Bereich ist ja durchaus auch von unserer Zulassungsstudie abgedeckt, weil da sehr symptomatische Patienten eingeschlossen worden sind, die schon lange eine Diagnose hinter sich haben, stark vorthesapiert sind und daher als hochaktiv gelten können. Die sehen wir als unsere leitliniengerechte Zielpopulation.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Salmen. – Fragen? – Frau Preukschat, IQWiG.

**Frau Dr. Preukschat:** Entschuldigung an alle beteiligten Kliniker, weil Sie wahrscheinlich den Eindruck haben, dass sich die Fragen wiederholen. Ich muss es aber leider noch mal auf den Punkt bringen. Verstehe ich das richtig: Wir haben in dieser RCT CHAMPION, die uns vorliegt, eigentlich nur hochaktive Patienten und keine Patienten mehr, die noch für eine Standardtherapie infrage kommen? Wenn Sie das vielleicht ein letztes Mal noch einmal ganz ausdrücklich bestätigen könnten.

An den pharmazeutischen Unternehmer habe ich eine Anschlussfrage. Sie haben es gerade auch schon gesagt; aber ich bitte noch mal um Bestätigung: Auch Sie schätzen die Patienten in der RCT Champion als durchweg hochaktiv ein – korrekt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön. – Wer von den Klinikern möchte?

**Herr Prof. Dr. Ruck (HHU Düsseldorf):** Ich kann beginnen. So, wie ich die Studie verstanden habe, sind 50 Prozent der Patienten in den letzten zwei Jahren ja mit zwei Immunsuppressiva vorbehandelt. Damit besteht die Möglichkeit, dass noch weitere Patientinnen und Patienten zusätzlich zu den Glukokortikosteroiden Immunsuppressiva erhalten. Aber wie Herr Meisel ausgeführt hat, wird bei einem durchschnittlichen Diagnosezeitraum von zehn Jahren sehr häufig schon die immunsuppressive Vortherapie bestanden haben.

Zusätzlich muss man, wie gesagt, aber sagen: In unserem Therapiealgorithmus kommen Azathioprin und Mycophenolat ja trotzdem immer noch vor. Nur in wirklichen Ausnahmefällen würden wir die Standardtherapie auf die kleinstmögliche Definition, also Pyridostigmin und vielleicht Thymektomie, herabsetzen. Das kann man sich zum Beispiel vorstellen, wenn in der Vorgeschichte alle Genome bekannt sind, wir von Azathioprin und Mycophenolat-Mofetil ein erhöhtes Malignom-Risiko erwarten und dieses bekannt ist. Die Standardtherapie, bestehend aus Immunsuppressiva, ist also weiterhin Teil unseres Algorithmus. Und damit sind, was diese Definition angeht, in der Studie nicht nur Patienten untersucht, die hochaktiv sind.

Allerdings ist das Eingangskriterium ja auch, dass unter dieser Therapie noch ein MG-ADL von mindestens sechs bestehen muss, also zumindest eine mittelgradige klinische Aktivität noch vorhanden sein muss, sodass wir uns schon in dem Bereich bewegen, in dem diese Krankheitsaktivität auch nach den Definitionen, wie wir sie in der Leitlinie finden, trotz Therapie für eine gewisse Dauer vorhanden wäre.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank.

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Ich würde vielleicht noch etwas ergänzen, weil ich ein paar Daten der Studie kenne.

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

**Herr Prof. Dr. Meisel (Charité):** Die Studie stellt an dieser Stelle in gewisser Weise eine Mischung dar, weil Patienten schon sechs Monate nach Krankheitsbeginn eingeschlossen werden konnten. Das heißt, wir haben hier einen Anteil von Patienten, die im vergleichsweise frühen Verlauf der Erkrankung waren. Die Zahlen kann ich jetzt nicht genau nennen; es war ein vergleichsweise geringer Anteil, der unter zwei bis drei Jahren gelegen hat. Diese Patienten haben aber auch die Standardtherapien bekommen. Somit haben wir hier jetzt nicht nur Patienten, die sich im späten Langzeitverlauf befunden haben. Insofern sind sie nicht ganz identisch mit der Gruppe etwa beim Eculizumab-Trial, die ja eher die Kriterien dieser sogenannten therapierefraktären Gruppe erfüllt hat.

Aber zu Ihrer Frage zu den Hochaktiven – den Punkt hat Herr Ruck gemacht –: Das sind Patienten, die nach unserer neuen Definition hochaktiv sind – mit aller Vorsicht. Das muss man selbstkritisch sagen: Wir sind im Moment nicht in der Lage, eine sehr präzise Definition eines hochaktiven Verlaufs zu formulieren, weil uns dafür valide Biomarker fehlen. Wir müssen uns an der Stelle auf die Klinik und die Symptome verlassen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Ergänzungen von Herrn Ruck oder von Herrn Sieb?

**Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekl. Stralsund):** Von meiner Seite: Wir sind an der Studie nicht beteiligt gewesen; aber es gibt nicht allzu selten Myasthenie-Patienten, die für eine Standardtherapie nicht infrage kommen. Ein Problem sind insbesondere chronische Infektionen. Wir haben Patienten, die insofern große Probleme haben, als dass sie unter Azathioprin oder Mycophenolat in eine Knochenmarkdepression hineinkommen. Es gibt nicht allzu selten Patienten, die über einen längeren Zeitraum unter Immunglobulinen stehen. Die Standardtherapie ist also nicht für alle Patienten tatsächlich eine verfügbare und sinnvolle Option.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank. – Jetzt habe ich Herrn Brand.

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Im Prinzip kann ich das Ganze nur unterstreichen und wollte es mit den Zahlen belegen, da wir die hier ja auch vorliegen haben. Man sieht schon, dass die meisten Patienten im Durchschnitt schon zehn Jahre lang diagnostiziert sind und entsprechend eine Geschichte an Vortherapien hinter sich haben. Dementsprechend sieht man auch trotz des Einschlusskriteriums eines MG-ADLs größer gleich 6 einen durchschnittlichen Score von 9,5 für die Studienpopulation der Zulassungsstudie. Darüber hinaus sieht man in der Historie der Patienten, dass zwei Drittel der Patienten bereits myasthene Krisen erlebt hatten und dass fast 70 Prozent der Patienten zum Zeitpunkt des Studieneintritts Kortikosteroide oder nicht steroidale Immunsuppressiva erhalten haben. Es ist also schon eine Population von Patienten, die vieles hinter sich hat und nach wie vor hochsymptomatisch ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brand. – Frau Preukschat, weitere Fragen?

**Frau Dr. Preukschat:** Nein, danke schön.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke. – Frau Hager, GKV-SV.

**Frau Hager:** Guten Tag! Ich hätte an den pharmazeutischen Unternehmer noch eine Frage zu den refraktären Patienten, die in der Studie betrachtet werden. Da hatten Sie vorhin ausgeführt, dass Sie davon ausgehen, dass die Patienten, die hier in die Studie eingeschlossen sind, im Grunde identisch sind mit denen, die in der Eculizumab-Studie eingeschlossen waren, und es daher nicht notwendig ist, für den indirekten Vergleich Patienten praktisch herauszurechnen. Das kann ich aus zwei Gründen nicht ganz nachvollziehen. Einmal kommt auch die EMA zu dem Schluss, dass die Patienten, die hier in der Ravulizumab-Studie eingeschlossen sind, andere sind als bei Eculizumab, was dazu führt, dass Ravulizumab breiter zugelassen wurde. Und zum anderen spalten auch Sie aus der Gesamt-Studienpopulation Patienten ab, die Sie als nicht refraktär betrachten und die dann bei der Fragestellung 1 separat betrachtet werden. Daher kann ich nicht nachvollziehen, dass Sie sagen, dass Sie für den indirekten Vergleich keine Patienten herauszurechnen brauchen, weil das im Grunde ja die gleichen wie in der Eculizumab-Studie wären. Wenn Sie das einmal aufklären könnten, wäre das super.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Hager. – Wer möchte für den pU? – Herr Brand.

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Ich möchte gerne noch mal darauf hinweisen, dass wir unter der jetzigen Perspektive und der neuen Leitlinie diese krasse Differenzierung zwischen nicht refraktären und refraktären Patienten ja gar nicht mehr haben. Nichtsdestotrotz sehen wir natürlich von den Einschlusskriterien her, dass die Patienten der Eculizumab-Studie ein Therapieversagen aufweisen mussten, was so in der Zulassungsstudie von Ravulizumab nicht operationalisiert gewesen ist. Nichtsdestotrotz: Wenn man sich die Patientenkohorten ansieht und diese miteinander vergleicht, dann sieht man eben schon, dass sich die Patienten durchaus in vielen Charakteristika sehr ähneln. Es gab in einigen Bereichen statistisch signifikante Unterschiede, weswegen wir ja auch eine Adjustierung gegen diese Baseline-Charakteristika durchgeführt haben, um eben gegen diese Confounder bzw. Kovariaten zu adjustieren.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Brand. – Frau Hager, Frage beantwortet?

**Frau Hager:** Ich würde vielleicht ganz gerne das IQWiG mit einbinden wollen. Frau Preukschat, auch Sie sind ja zu dem Schluss gekommen, dass die Patientinnen und Patienten, die da jeweils betrachtet wurden, in dem indirekten Vergleich eben nicht gleich sind und daher der indirekte Vergleich nicht durchzuführen ist. Wäre es denn Ihrer Meinung nach möglich, dass aus der Ravulizumab-Studie die Patienten herausgeschnitten werden, was dann einen indirekten Vergleich zu Eculizumab ermöglichen würde?

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

**Frau Dr. Preukschat:** Ich kann sehr gerne ein paar Worte zu den indirekten Vergleichen sagen. Als Erstes würde ich gerne sagen, dass wir in der Dossierbewertung fälschlicherweise beschrieben haben, dass der pharmazeutische Unternehmer hier Vergleiche einzelner Arme vorgelegt hat. Das hat sich jetzt durch die Stellungnahme geklärt. Darin wurde deutlich, dass wir hier sozusagen ein Novum vorgelegt bekommen haben, nämlich einen indirekten Vergleich nach Bucher mit vorangehender Adjustierung basierend auf der IPW- oder der MAIC-Methodik. – Das zuerst einmal dazu.

Wir haben in der Dossierbewertung dennoch verschiedene Kritikpunkte im Hinblick auf die indirekten Vergleiche vorgebracht, die weiterhin gelten. Zum einen zählt dazu, dass diese indirekten Vergleiche nicht vollständig sind; wir haben also keine Daten zu den Nebenwirkungsendpunkten, keine vergleichenden Daten und keine Effektschätzer. Zum anderen haben wir auch Mängel in der Ergebnisdarstellung, die aus unserer Sicht nicht der Dossievorlage entsprechen, kritisiert. Das erst einmal als Grundlage. Das heißt, dass wir aus unserer Sicht nicht alle Informationen vorliegen haben, die nötig wären, um diese indirekten Vergleiche zur Nutzenbewertung heranziehen zu können.

Zur Frage der Ähnlichkeit: Wir fanden das Vorgehen vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier zunächst einfach inkonsequent. Warum ziehe ich die Gruppe der Nicht-Refraktären heraus und rechne dann den indirekten Vergleich doch wieder inklusive dieser nicht refraktären Gruppe? Damit haben wir weiterhin ein Problem, und wir sehen dies auch nicht durch die Adjustierungsansätze gelöst, weil zum Beispiel – das ist auch in Ihrem Dokument sehr schön beschrieben – für die Variable „Fälle on Prior Treatment“ ja gar nicht adjustiert werden konnte, weil dazu keine Informationen aus der CHAMPION-Studie vorlagen. Das heißt, auch wir haben nach wie vor valide Kritikpunkte die indirekten Vergleiche gegenüber Eculizumab betreffend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Preukschat. – Dazu jetzt Herr Brand.

**Herr Dr. Brand (Alexion Pharma Germany):** Aus unserer Sicht stellt die hier angewandte Methodik der Adjustierung durch Inverse-Propensity Weighting durchaus eine adäquate Methode dar, da wir hier ja in beiden Fällen patientenindividuelle Daten vorliegen hatten, um die Adjustierung adäquat umzusetzen. Es gab bezüglich Alter, Geschlecht, MG-ADL und QMG-Status zur Baseline durchaus signifikante Unterschiede. Gegen diese wurde, wie gesagt, adjustiert, sodass sie nach Adjustierung nicht mehr vorgelegen haben und wir hier sehr ähnliche und vergleichbare Studienpopulationen vorliegen hatten. Damit sind wir auch den Empfehlungen des Technical-Support-Dokuments der Nice Decision Support Unit gefolgt, auf die sich auch der G-BA in Nutzenbewertung gerne bezieht.

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

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany):** Eine kurze Ergänzung noch zu den Nebenwirkungen. Beide Arzneimittel, Eculizumab und Ravulizumab, beruhen auf dem Prinzip der Komplementinhibition. Wir haben bei Ravulizumab keine Signale für Schwierigkeiten im Hinblick auf die Sicherheit im Vergleich zu Eculizumab, und insgesamt haben wir auch keinen Zusatznutzen im indirekten Vergleich zwischen Eculizumab und Ravulizumab abgeleitet. Die Tatsache, dass die Trennung in diese beiden Populationen A und B ursprünglich erfolgte, beruht auf dem damaligen Beratungsgespräch, das wir mit dem G-BA natürlich durchgeführt haben; das ist die Grundlage gewesen.

Jetzt hat sich die Situation durch die neue Leitlinie eindeutig verändert, sodass diese Trennung einfach nicht mehr sinnvoll ist, weil sich die Therapie in Deutschland jetzt diesen Leitlinien und dem neuen Therapieschema entsprechend ausrichtet. Es gibt keine unterschiedlichen Therapiehinweise in Bezug auf die Behandlung refraktärer und hochaktiver Patienten. – Das sind vielleicht einige der wichtigen Parameter hier.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Emmermann. – Weitere Fragen? – Ich sehe keine mehr. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, sofern gewünscht, kurz zusammenzufassen. Danach können wir diese Anhörung beenden.

**Frau Emmermann (Alexion Pharma Germany):** Herzlichen Dank! Das würde ich gerne machen. Vielen Dank für die Gelegenheit, Ravulizumab heute mit Ihnen gemeinsam zu erörtern. Zusammenfassend möchte ich gerne festhalten, dass mit den Leitlinien ein neuer Ansatz in der Systematik und der Behandlung von Patienten mit Myasthenie in Deutschland etabliert wurde. Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität werden mit einer Basistherapie behandelt. In der Gruppe der hochaktiven Patienten gibt es keine Differenzierung zwischen hochaktiv und refraktär mehr; das haben wir ja auch eingehend besprochen. Ravulizumab ist Therapie der ersten Wahl bei hochaktiver Myasthenie. Die Therapie führt bei den Patienten zu einer schnellen, effektiven und kontinuierlichen Krankheitskontrolle, weniger Muskelschwäche und besseren Alltagsfähigkeiten. – Damit bedanke ich mich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ganz herzlichen Dank, Frau Emmermann! – Herzlichen Dank an Herrn Professor Sieb, Herrn Professor Ruck und Herrn Professor Meisel, dass Sie uns

als Experten zur Verfügung gestanden haben! Danke an den pU, dass Sie die Fragen beantwortet haben! Wir werden das, was hier jetzt diskutiert worden ist, auch im Lichte der Aktualisierung der Leitlinie zu diskutieren haben. Ich bedanke mich ganz herzlich.

Damit schließen wir diese Anhörung. Die nächste fällt aus, und deshalb haben wir jetzt eine extrem lange Pause. Wir sehen uns um 13.27 Uhr wieder; dann geht es weiter. Bis dahin unterbreche ich die Sitzung. An diejenigen, die uns jetzt verlassen: Schönen Tag noch!

Schluss der Anhörung: 12:03 Uhr