

Mündliche Anhörung



Gemeinsamer
Bundesausschuss

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

hier: Wirkstoff Rozanolixizumab (D-1042)

Videokonferenz des Gemeinsamen Bundesausschusses

am 8. Juli 2024

von 10:32 Uhr bis 10:54 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Dehmlow
Frau Dr. Nau
Frau Dr. Biskup
Herr Dr. Brunnert

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

Frau Posevitz-Fejfar
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **Johnson & Johnson** (vormals Janssen-Cilag GmbH) (**Johnson & Johnson**):

Frau Dr. Thiemann
Herr Dr. Möller

Angemeldete Teilnehmende für die Firma **SmartStep Consulting GmbH** (für argenx Germany GmbH) (**SmartStep**):

Herr Derwand
Frau Saber

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

Frau Dr. Salmen
Herr Prager

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hansekllinikum Stralsund (HELIOS Stralsund)**:

Herr Prof. Dr. Sieb

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

Herr Prof. Dr. Meisel

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

Herr Bussilliat



Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses: Es ist Montag, Anhörungstag. Wir fahren fort mit Rozanolixizumab als Orphan, jetzt eingesetzt zur Behandlung der Anti-AChR+ oder einer generalisierten Myasthenia gravis.

Wir haben hier wieder eine Dossierbewertung jetzt des GBA vom 3. Juni 2024, und wir haben hierzu Stellungnahmen vom pharmazeutischen Unternehmer, von UCB – seien Sie auch wieder herzlich willkommen; wir hatten ja gerade schon das Vergnügen –, außerdem von weiteren pharmazeutischen Unternehmern, hier namentlich von Alexion Pharma Germany, von argenx Germany, von Merck Healthcare Germany und von Johnson & Johnson. Stellungnahmen von Klinikern haben wir von Herrn Professor Dr. Jörn Peter Sieb vom Helios Hanseklinikum Stralsund und Herrn Universitätsprofessor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin. Als stellungnehmenden Verband haben wir den Verband Forschender Arzneimittelhersteller. Wir beraten jetzt zu einem Orphan Drug; deshalb basiert dies, wie gesagt, auf der Dossierbewertung des G-BA vom 3. Juni 2024.

Ich muss zunächst auch deshalb, weil wir Wortprotokoll führen, wieder die Anwesenheit feststellen; sie wird darin dokumentiert. Von UCB Pharma sind wiederum Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Nau, Frau Dr. Biskup und Herr Dr. Brunnert zugeschaltet. Außerdem sind Herr Professor Dr. Sieb aus Stralsund und Herr Professor Dr. Meisel von der Charité zugeschaltet. Von Merck sind Frau Dr. Posevitz-Fejfar und Frau Giesl zugeschaltet, für Johnson & Johnson sind es Frau Dr. Thiemann und Herr Dr. Möller. Weiter sind Herr Derwand und Frau Saber von SmartStep zugeschaltet sowie Frau Dr. Salmen und Herr Prager von Alexion. Schließlich ist Herr Bussilliat vom vfa zugeschaltet. Ist sonst noch jemand anwesend, der nicht aufgerufen worden ist? – Das sehe ich nicht.

Dann vermute ich, dass Sie auch hier wieder anfangen. Frau Dehmlow. – Ich erteile Ihnen das Wort zur Einführung. Bitte schön.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Sehr geehrter Herr Professor Hecken, sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns, nun die Anhörung zu Rozanolixizumab in der Indikation generalisierte Myasthenia gravis fortzusetzen. Unser UCB-Team haben wir leicht verändert. Frau Dr. Julia Nau ist nun die Ansprechpartnerin für das Nutzendossier. Frau Dr. Jutta Biskup ist nach wie vor für Fragen zur Medizin zuständig, Herr Dr. Marcus Brunnert für die Statistik, und ich, Dr. Carola Dehmlow, Leiterin des Bereichs HTA bei UCB, bin auch weiterhin dabei.

Rozanolixizumab wurde im Januar 2024 in der EU für die Anwendung als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten zugelassen, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR, Acetylcholin-Rezeptor, oder Anti-MuSK, also Antikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase, sind. Rozanolixizumab ist somit der erste Wirkstoff, der nicht nur für die AChR-Antikörper-positiven, sondern auch für die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten zugelassen ist. Dem folgend, haben wir in unserem Nutzendossier für beide Populationen Daten dargestellt.

Bei Rozanolixizumab handelt es sich ferner um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens, also um ein Orphan Drug. Auch für diesen Wirkstoff wurde ein Härtefallprogramm vom PEI genehmigt. Die seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung gMG hatten wir schon in der soeben stattgefundenen Anhörung zu Zilucoplan umfassend dargestellt, sodass wir sicherlich auf eine neuerliche Darstellung hier jetzt verzichten können.

Der neonatale Fc-Rezeptor-Inhibitor Rozanolixizumab unterscheidet sich jedoch im Wirkmechanismus von Zilucoplan, sodass ein kurzer Blick auf die Pathophysiologie der gMG sinnvoll ist. Pathologisch liegt der gMG an Störung der Signalübertragung an den Synapsen zwischen

Neuron und Muskel zugrunde, die unter anderem durch Autoantikörper verursacht wird. Autoantikörper, die gegen MuSK oder AChR gerichtet sind, reduzieren die synaptische Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte. Als vollständig humanisierter, monoklonaler Antikörper verhindert Rozanolixizumab das Antikörperrecycling im Körper und senkt somit die Autoantikörperlast. Rozanolixizumab wird als zyklische Therapie mit wöchentlicher subkutaner Injektion über sechs Wochen verabreicht. Die Initiierung eines Folgezyklus erfolgt patientenindividuell.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens von Rozanolixizumab hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte auf Grundlage der Zulassungsstudie MG0003. Für erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv oder MuSK-Antikörper-positiv sind, konnte der medizinische Zusatznutzen von Rozanolixizumab gegenüber Placebo für verschiedene patientenrelevante Endpunkte gezeigt werden.

Durch die Behandlung kam es zu einer deutlichen Verbesserung im MG-ADL-Score, was für die Betroffenen zum Beispiel bedeuten kann, dass Atmen, Sprechen und Schlucken wieder deutlich verbessert werden. Die Verringerung belastender Symptome impliziert eine Verbesserung des Gesundheitszustandes hinsichtlich der häufig mit gMG assoziierten Symptome wie physische Erschöpfung, Muskelschwäche und Ermüdbarkeit. Auch die Lebensqualität, die mit dem MG-QoL15r bestimmt wurde, verbesserte sich unter der Behandlung mit Rozanolixizumab signifikant, was zum Beispiel mit einer Verbesserung der beruflich benötigten Fähigkeiten oder der sozialen Teilhabe einhergehen kann. Rozanolixizumab erreichte ein Ansprechen bereits ab Tag 8 nach der ersten Infusionsgabe, was eine schnelle Reduzierung der Krankheitslast und Verbesserung der Lebensqualität sowie eine Verringerung des Risikos von Exazerbationen bedeuten kann.

Insgesamt hat sich neben den vorteilhaften Effekten in der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität auch die gute Verträglichkeit bestätigt. Diese Behandlungsvorteile greifen sowohl für die AChR- als auch die MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten. Anhand der Daten leiten wir für beide Populationen gegenüber Placebo einen erheblichen Zusatznutzen ab. Die vom G-BA in der Nutzenbewertung angemerkten Unsicherheiten in der Bewertung des Verzerrungspotenzials haben wir in der vorgelegten Stellungnahme durch umfangreiche Sensitivitätsanalysen adressiert.

Zusammenfassend können wir mit Rozanolixizumab eine wirksame und verträgliche Therapiealternative zur Verfügung stellen. Für AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten steht somit eine neuartige Therapieoption bereit. Vor allem für MuSK-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten sind die erzielten Vorteile als besonders bedeutsam einzuordnen. Bisher besteht hier keine zugelassene Behandlungsoption.

Wir freuen uns nun auf die spannende Diskussion und erwarten gerne Ihre Fragen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Dr. Dehmlow. – Meine erste Frage geht an die beiden Kliniker. Vielleicht können Sie uns da ein bisschen mitnehmen. Inwiefern unterscheiden sich Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper aufweisen, von jenen mit Anti-MuSK-Antikörpern? Ich glaube, es wäre zur Einführung ganz wichtig, dass man das ein bisschen auseinanderfieselt.

Ich weiß nicht, wer beginnen möchte. – Herr Professor Sieb.

(Herr Prof. Dr. Meisel [Charité]: Ja, genau; Jörn, fang du bitte an!)

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Stralsund): Die Myasthenie ist heutzutage ein Oberbegriff für immunologisch bedingte Erkrankungen der neuromuskulären Signalübertragung, wobei eben die Störungen an der Postsynapse bestehen.

Klinisch unterscheidet sich die anti-MuSK-positive Myasthenie ganz maßgeblich von der anti-Acetylcholin-Rezeptor-positiven Myasthenie. Überwiegend sind Frauen im mittleren Erwachsenenalter betroffen. Überwiegend besteht ein oropharyngealer Schwerpunkt der Erkrankung, das heißt ein erschwertes Kauen, Sprechen und Schlucken mit einem besonders hohen Risiko der myasthenen-Krise. Immunologisch ist, soweit man eben 2024 weiß, bei der Erkrankung, bei der anti-MuSK-positiven Myasthenie, der Thymus eben nicht involviert. Das heißt, die Thymektomie wird als therapeutische Option nicht empfohlen. Die Erkrankung ist eben häufig schwerwiegend mit einem hohen Risiko von myasthenen Krisen.

Immunologisch ist auch wichtig, dass keine Komplementaktivierung stattfindet. Die zugrunde liegenden Antikörper sind vom IG4-Typ. Das heißt, es gibt keine Komplementaktivierung, und damit sind auch die für die Myasthenie-Behandlung zugelassenen Komplement-Inhibitoren bei der Anti-MuSK-positiven Myasthenie, also einer relativ wichtigen Untergruppe der Myasthenia gravis, nicht wirksam.

(Herr Prof. Dr. Meisel [Charité]: Darf ich kurz ergänzen?)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Meisel bitte, ja.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): In Bezug auf die klinischen Punkte stimme ich Herrn Sieb natürlich komplett zu. Ich habe noch Kommentare zur Häufigkeit. Die MuSK ist deutlich seltener als die Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positive Myasthenie. Wir schätzen in Deutschland ungefähr 72, 73 Prozent für die Acetylcholinrezeptor-positive Myasthenie und für MuSK 3 Prozent am gesamten Patientengut, und das hat natürlich auch Bedeutung für die Therapie, für die zugelassenen Therapien, wobei die Alttherapien im Wesentlichen vollkommen ungetestet sind.

Für MuSK haben wir eigentlich gar keine Erfahrung im Sinne von Studien, sondern im Prinzip nur aus der Praxis heraus. Ich klammere hier mal Rituximab aus, weil das noch einmal ein Extrathema ist, aber konkret für die Standardtherapien im Grunde genommen eingesetzt wird, die Wirksamkeit aber nicht sonderlich hoch ist. Das ist deshalb bedeutsam, weil wir jetzt hier die Möglichkeit hätten, für die schweren Verläufe dieser Erkrankung, die relativ häufig sind, eine zugelassene Therapie zu haben, die vor allen Dingen – wesentlicher Punkt – sehr schnell wirksam ist. Das ist etwas, das für die Patienten sehr wichtig ist, denn diese Verläufe drohen relativ schnell schwerst zu exazerbieren bis hin zur myasthenen Krise, die wir damit besser abwenden könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Dann habe ich noch eine kurze Frage an den pU: Gibt es einen Grund, warum Sie nur einen einzigen Behandlungszyklus und nicht noch weitere in der RCT-Phase untersucht haben? Das ist eine Frage, die wir uns hier sehr intensiv gestellt haben. Wer von UCB kann etwas dazu sagen?

Frau Dr. Nau (UCB): Das kann ich gerne machen

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

Frau Dr. Nau (UCB): Die Entscheidung zum Studiendesign lag in der Hand der globalen Organisation, sodass wir als deutsche Affiliates nicht so viel Einfluss darauf hatten. Man kann aber sagen, dass weitere Daten zur Langzeitverträglichkeit und zur Wirksamkeit aus Open-Label-Studien vorliegen. Da sieht man, dass die Verbesserung des MG-ADL in wiederholten Behandlungszyklen konsistent war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann schaue ich in die Runde: Fragen, bitte! – Ich sehe Herrn Professor Meisel. – Bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich habe keine Frage. Ich möchte nur diesen Punkt aufgreifen, der für die Klarstellung meines Erachtens relativ wichtig ist, weil diese Frage auf einen sehr wichtigen Bereich abzielt, der für die Myasthenie-Behandlung grundsätzlich wichtig ist.

Diese neuen Medikamente, die heute verhandelt werden, also die FCN-Inhibitoren in Form von Rozanolixizumab wie auch die Komplementinhibitoren mit Zilucoplan und den anderen Vertretern, also Ravulizumab und Eculizumab, sind Medikamente, die im Prinzip eine regelmäßige Wiederholungstherapie brauchen, um ihren Wirkmechanismus im Sinne des Schutzes an der Endplatte zu erzeugen, also da, wo die Krankheit im Prinzip die Symptome bewirkt. Das heißt aber auch, dass die Zulassung sehr gut widerspiegelt, was wir eigentlich in der Praxis tun, als Add-on-Therapie zu den Standardtherapien, die die Ursache der Erkrankung behandeln.

Jetzt zu der Frage nach einem Zyklus: Wir wissen aus den vorliegenden Daten, dass diese Medikamente, also ganz konkret FCN-Inhibitoren, hierbei wiederholt gegeben werden müssen. Aus all den Daten, die wir verfügbar haben, wird auch dieses Wirkungsprinzip wiederholt funktionieren, genauso wie dies für die anderen Antikörper-reduzierenden Therapien, die wir in der Praxis früher mit Immunabsorption und Plasmaphorese bei der myasthenen Krise oder schweren Exazerbation eingesetzt haben, bei der Myasthenie auch immer wieder funktioniert. Die wenigsten Patienten haben im Langzeitverlauf eine Art Escape da heraus; das sind dann diejenigen, bei denen die Muskeln irreversibel durch Atrophie geschädigt sind.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Jetzt habe ich eine Wortmeldung von Herrn Bilek. – Bitte, Herr Bilek.

Herr Bilek: Ich habe eine Frage an den pU. Sie sind der Aufforderung zur separaten Aufbereitung der beiden verschiedenen Populationen gefolgt. Können Sie uns noch näher erläutern, warum die AChR-positive Population nicht auch separat ausgewertet worden ist, sondern in einer Gesamtpopulation unter Einbezug von AChR-positiv und MuSK-positiv dargestellt worden ist?

(Frau Dr. Nau (UCB): Das kann ich gerne übernehmen!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte, Frau Dr. Nau.

Frau Dr. Nau (UCB): Wir haben uns hier am IWQiG-Methodenpapier orientiert, das besagt, dass dann, wenn weniger als 20 Prozent der Patientinnen und Patienten ein Merkmal nicht erfüllen – das wären dann in unserem Fall die MuSK-positiven Patientinnen und Patienten –, für die Auswertung des Dossiers eben die Gesamtstudienpopulation verwendet werden kann. Das haben wir in unserem Dossier auch so gemacht und für das Anwendungsgebiet B die MuSK-positiven Patientinnen und Patienten gesondert dargestellt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Nachfrage, Herr Bilek?

Herr Bilek: Ja. Ich gehe jetzt ein bisschen weiter zu dem Modell der logistischen Regression, das Sie eingereicht haben. Da haben Sie im Ursprungsdossier gesagt, dass Sie die Baseline-Variable nicht mehr einbezogen haben. Sie haben dann im Stellungnahmeverfahren eine Sensitivitätsanalyse eingereicht, in der Sie diese Variable berücksichtigt haben. Können Sie sich erklären, warum das in den einzelnen Domänen des MG Symptoms PRO oder MG-ADL in der ersten Auswertung nicht geklappt hat bzw. das Modell nicht konvergiert ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer beantwortet das? Wieder Sie, Frau Nau?

Frau Dr. Nau (UCB): Herr Brunnert macht das.

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

Herr Dr. Brunnert (UCB): Ich kann die Frage gern übernehmen. – Ja, das war die Fallzahl. Wir hatten in dem Modell mehrere Faktoren übernommen, und je mehr Faktoren man in der logistischen Regression berücksichtigt, umso schwerer wird es, die Effektmaße zu schätzen. Das heißt, die zugrunde liegenden Algorithmen in der Software, in der man die logistische Regression durchführt, konvergieren da nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek?

Herr Bilek: Eine darauf aufbauende Frage habe ich noch: Wissen Sie, welche logistische Regression Sie da gerechnet haben, also eine stratifizierte logistische Regression oder eine bedingt logistische Regression? Diese Angabe wäre noch ganz hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Brunnert.

Herr Dr. Brunnert (UCB): Wir haben da eine stratifizierte logistische Regression gerechnet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek?

Herr Bilek: Danke schön, das war hilfreich.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann habe ich eine Wortmeldung von Frau Duszka vom GKV-SV.

Frau Duszka: Tatsächlich hatten wir dieselbe Frage wie Herr Bilek; sie wurde schon beantwortet. – Danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann bitte weitere Fragen! – Niemand mehr. Dann ging das ja flott. – Nein, ich sehe niemanden mehr. – Doch, Herr Bilek noch einmal.

Herr Bilek: Dann habe ich noch eine Frage zu der MuSK-Population. Sie haben dann dankenswerterweise die Sensitivitätsanalysen zu der MuSK-Population eingereicht. Könnten Sie uns noch einmal erklären, warum die historische Antikörperpopulation gegenüber derjenigen nach Randomisierung die validere ist?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht das wieder Herr Brunnert?

Herr Dr. Brunnert (UCB): Diese Frage kann ich gerne noch übernehmen. – Ja, es war so, dass von Anfang an die IWRs-Randomisierung für die MuSK-Population nicht verfolgt wurde, da dies schon in der Originalauswertung gemäß CSR nicht berücksichtigt wurde.

Außerdem gehen wir davon aus, dass der historische Antikörperstatus auch im Rahmen des Versorgungskontextes valider ist. Gemäß unserer Fachinformation für Rozanolixizumab wird ja kein zusätzlicher Antikörpertest vor der ersten Behandlung mit Rozanolixizumab gefordert.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilek, Frage beantwortet?

Herr Bilek: Ja, danke schön.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Dann schaue ich noch mal in die Runde: Weitere Fragen? – Nein, das ist nicht der Fall. – Dann wären Sie wieder dran, Frau Dr. Dehmlow. Wenn Sie möchten, haben Sie das Wort.

Frau Dr. Dehmlow (UCB): Wir bedanken uns für die kurze, angeregte Diskussion rund um die Einordnung in die Therapielandschaft und verschiedene statistische Fragestellungen.

Lassen Sie mich kurz zusammenfassen: Wir haben für Rozanolixizumab im Rahmen der Nutzenbewertung Daten vorgelegt und sie im Stellungnahmeprozess durch weitere Sensitivitätsanalysen noch untermauert. All diese Daten zeigen die vorteilhaften Effekte von Rozanolixizumab in Morbidität und gesundheitsbezogener Lebensqualität und dessen gute Verträglichkeit. Für die AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten steht damit eine neue Therapieoption zur Verfügung. Als besonders bedeutsam sind die Daten für die MuSK-Antikörper-positiven Patienten einzuordnen, für die nun die bisher einzige zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank noch mal an Sie und Ihr Team, auch an unsere beiden Kliniker. Damit können wir diese Anhörung beenden. Wir werden das selbstverständlich zu wägen haben. – Danke schön und auf Wiedersehen.

Schluss der Anhörung: 10:54 Uhr