



# **Mündliche Anhörung**

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

**hier: Zilucoplan (D-1041)**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin  
am 8. Juli 2024  
von 09:59 Uhr bis 10:31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Hinkelmann

Frau Dr. Biskup

Herr Dr. Brunnert

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums München**:

Herr PD Dr. Wenninger

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums Bochum**:

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Klinge

Herr Prof. Dr. Lempert

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

Frau Posevitz-Fejfar

Frau Giesl

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

Herr Derwand

Frau Saber

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

Frau Dr. Thiemann

Herr Dr. Möller

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

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 09:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist noch eine Minute vor der Zeit, aber wir sind alle da. Herzlich willkommen. Wir haben heute Anhörungsmontag und beginnen mit Zilucoplan zur Behandlung der gMG. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Bewertung des IQWiG vom 28. Mai 2024, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer UCB Pharma, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany, argenx Germany GmbH, Johnson & Johnson und Merck Healthcare Germany, als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Wenninger und Frau Professor Dr. Schneider-Gold, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Hinkelmann, Frau Dr. Biskup und Herr Dr. Brunnert, für das Klinikum München Herr PD Dr. Wenninger, für das Klinikum Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold – Fragezeichen –, für die AkdÄ Herr Dr. Klinge und Herr Professor Dr. Lempert, für Merck Healthcare Germany Frau Posevitz-Fejfar und Frau Giesl, für SmartStep Consulting GmbH Herr Derwand und Frau Saber, für Johnson & Johnson Frau Dr. Thiemann und Herr Dr. Möller, für Alexion Pharma Germany GmbH Frau Dr. Salmen – Fragezeichen – und Herr Prager sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Fragerunde ein. Wer macht das für UCB?

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Dehmlow, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns heute über die Möglichkeit, von Monheim am Rhein aus mit Ihnen über die neuen therapeutischen Optionen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zu sprechen, zunächst zum Wirkstoff Zilucoplan, direkt im Anschluss zum Wirkstoff Rozanolizumab. Zunächst möchte ich Ihnen kurz das Team von UCB vorstellen: Frau Dr. Sarah Hinkelmann ist verantwortlich für das Nutzendossier. Frau Dr. Jutta Biskup ist unsere Ansprechpartnerin für Fragen zur Medizin. Herr Dr. Markus Brunnert ist für die Statistik hier. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow, und ich leite bei UCB die Nutzenbewertung.

Wir sprechen heute über Zilucoplan, das in der EU seit Dezember 2023 für die Anwendung als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei generalisierter Myasthenia gravis, im folgenden kurz gMG, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiv sind, zugelassen ist. Leitsymptom der gMG ist eine Schwäche der quergestreiften Muskulatur, die besonders unter Belastung zu Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten führt. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten kann es durch Doppelbilder oder ein hängendes Augenlid zu Störungen beim Sehen, zu Störungen beim Sprechen, Kauen oder Schlucken kommen. Die Muskelschwäche des Bewegungsapparates kann die Ausübung alltäglicher Aktivitäten behindern, zum Beispiel Treppensteigen, Fahrradfahren, Zähneputzen, das Aufrechterhalten des Kopfes oder das Aufstehen von einem Stuhl. Die Symptome treten dabei unvorhersehbar auf und schwanken in Art und Intensität von Tag zu Tag und im Tagesverlauf.

Ein weiteres, die Lebensqualität der gMG-Patientinnen und -Patienten erheblich einschränkendes Symptom ist die Fatigue. Die Lebensqualität kann durch Folgeerkrankungen wie Depression, Angststörungen und Schlafstörungen weiter beeinträchtigt werden. Im Verlauf der Erkrankung kann es ferner zu lebensbedrohlichen myasthenen Krisen kommen, die durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern. Bei der gMG ist die Signalübertragung an den Synapsen zwischen Neuron und Muskel in der Folge einer Zerstörung der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte gestört. Dies führt zu der charakteristisch fluktuierenden Muskelschwäche, die mit Myasthenia gravis assoziiert ist.

Zilucoplan ist ein makrozyklisches synthetisches Peptid, das als C5-Inhibitor gezielt in die Komplementkaskade eingreift. Anders als andere C5-Inhibitoren hat es einen dualen Wirkmechanismus. Auf zwei Wegen verhindert es die Bildung des Membranangriffskomplexes. So wird die Schädigung der postsynaptischen Membran zuverlässig blockiert. Die Bewertung und Einordnung des medizinischen Nutzens von Zilucoplan hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte auf der Grundlage der Metaanalysen der beiden Zulassungsstudien und einem indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab.

Im Rahmen einer kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Zulassungsstudie sowie der 24-Wochen-Daten der Open-Label-Verlängerungsstudie wurde die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan analysiert. Als bestverfügbare Evidenz wurde diese Datenlage im Nutzendossier vorgestellt, dabei Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine umfassende Abschwächung der Krankheits Symptome erzielt. Die erzielte Verbesserung im MG-ADL-Score geht mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten wie zum Beispiel Treppensteigen oder Fahrradfahren einher. Zudem wird eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des MG-QoL15r erzielt. Die Patientinnen und Patienten sind wieder mobiler, geringer durch ihre Symptome beeinträchtigt und insgesamt zufriedener.

Zilucoplan erreicht ein besonders schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab der ersten Woche, was eine schnelle Verbesserung der Krankheitslast und Lebensqualität bedeutet. Gegenüber Placebo zeigt Zilucoplan ein gutes Verträglichkeitsprofil. Die Anwendung als tägliche subkutane Selbstinjektion unterscheidet sich damit von den anderen C5-Inhibitoren, die ausschließlich intravenös verabreicht werden müssen. Die mobile Selbstanwendung geht mit weniger Einschränkungen im täglichen Leben einher. Dadurch reduziert sich die Belastung für die Patientinnen und Patienten und die Pflegenden. Zudem werden infusionsbedingte Reaktionen vermieden. Aufgrund der täglichen Subkutangabe entsteht ein gleichmäßiger Wirkspiegel, der sich positiv auf die fluktuierende Symptomatik und somit auf die Lebensqualität auswirken kann. Die Anerkennung von Zilucoplan für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms unterstreicht den in der Therapie der gMG weiterhin ungedeckten therapeutischen Bedarf, der durch Zilucoplan gedenkt werden kann.

Zusammenfassend können wir betroffenen Patientinnen und Patienten mit Zilucoplan eine schnell wirksame und verträgliche Therapiealternative mit einem neuartigen Wirkmechanismus zur Selbstinjektion zur Verfügung stellen. Gerne beantworten wir Ihre Fragen und freuen uns auf eine spannende Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dehmlow, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie sehen Sie den Stellenwert von Zilucoplan in der Versorgung? Insbesondere Herr PD Dr. Klinge hatte dazu einiges ausgeführt. Liegen konkrete Patienteneigenschaften vor, die bei der Therapieauswahl im Vordergrund stehen? Wer möchte dazu etwas sagen? – Sonst beginne ich mit Herrn Dr. Wenninger, weil Sie dazu auch ausgeführt hatten. Herr Wenninger, bitte schön.

**Herr PD Dr. Wenninger (Klinikum München):** Ich kann gerne anfangen. Ich weiß nicht, ob Frau Professor Schneider-Gold schon da ist. Ich sehe ihr Bild nicht, aber ich fange gerne an. – Für uns Kliniker ist Zilucoplan enorm wichtig. Es hat einen sehr hohen Stellenwert. Bis vor einigen Jahren hatten wir bei der Behandlung der Myasthenia gravis nicht viele Optionen. Gerade bei den Patienten, die sich unter der Standardtherapie, also unter einer symptomatischen Therapie mit Pyridostigmin und einer Immunsuppression, nicht schnell genug gebessert haben, waren wir tatsächlich bisher, ich würde einmal sagen, handlungsunfähig und konnten eigentlich nur abwarten, bis Patienten so schlecht geworden sind, dass sie intensivpflichtig wurden und in eine Eskalationstherapie starten durften.

Mit diesen neuen Therapien und gerade den C5-Blockern ist es so, dass wir ein frühes Eingreifen in den Krankheitsprozess ermöglichen können. Die Zeit, bis ein Patient wirklich schlecht wird und wir laut Zulassung der anderen Substanzen eingreifen dürfen, müssen wir nicht mehr abwarten, sondern können den Patienten schon relativ früh auf eine stabile Symptomatik bringen. Bisher war es so, dass wir mit anderen C5-Inhibitoren wie dem Ravulizumab intravenös arbeiten durften, nach einer Aufsättigungsphase alle acht Wochen. Wie meine Kollegin schon gesagt hat, ist das eine intravenöse Gabe. Das heißt, wir binden den Patienten weiterhin an die Klinik. Es ist ein großer Vorteil der SC-Therapie, dass sich Patienten das selbst zu Hause geben können und damit über eine lange Phase schnell stabil bleiben können, ohne eine klinische Intervention mit intravenösen Gaben zu benötigen.

Im Endeffekt ist das eine Substanz, die einen enormen Sprung nach vorne gemacht hat. Ich persönlich sage immer, das sind Game-Changer in der Behandlung der Myasthenie, denn man muss sich vorstellen, dass ein Myasthenie-Patient, der heute mit dieser Diagnose konfrontiert wird, weiß, dass er eine Erkrankung hat, die mit vermehrter Muskelbeanspruchung zu einer Muskelschwäche führt. Und was macht der Patient dann? Er nimmt sich zurück. Das heißt, er belastet seine Muskulatur aus Angst davor, klinisch schlechter zu werden, nicht mehr so stark, wie er das normalerweise im Leben tut.

Der zweite Punkt ist, dass wir Symptome bei Patienten haben, die zur Arbeitsunfähigkeit führen können. Man möchte nur an die Doppelbilder denken, geschweige denn an das Treppensteigen. Das heißt, der normale Arbeitsweg ist schon eine Riesenherausforderung. Wenn wir diese Symptome zusammennehmen, dann sind das ganz klassische Symptome, die dazu führen, dass der Patient durch eine Grunderkrankung weitere Erkrankungen wie beispielsweise Depression, sozialen Rückzug, Angststörungen erleiden muss. Es geht darum, den Patienten schnellstmöglich aus dieser chronischen Erkrankung in eine stabile Phase zu bringen, damit diese Sekundärerkrankungen, diese Folgeerkrankungen, gar nicht erst entstehen. Für mich ist damit eine solche Therapie ein wesentlicher Meilenstein in der Behandlung dieser Myasthenie-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wenninger. – Ich sehe Frau Schneider-Gold auch nicht, sehe aber, dass sie eingeloggt ist. Frau Professor Schneider-Gold, hören Sie uns? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann haben wir Herrn Klinge von der AkdÄ.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich glaube, Herr Lempert sollte sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, dann Herr Professor Dr. Lempert.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Wir schließen uns dieser grundsätzlichen Ausführung an, dass es mit dieser Substanzgruppe tatsächlich neue Optionen gibt, aber beim Zusatznutzenverfahren geht es darum, innerhalb dieser Gruppe den Vorteil zu zeigen, weil die schon in die Vergleichstherapie eingebaut wurden, und das, glaube ich, ist mit den vorliegenden Daten nicht gelungen.

Ein wichtiger Aspekt der Zulassungsstudie ist, dass schon sehr mild betroffene Patienten auch dafür ausgewählt wurden, dieser Schweregrad 2a. Das ist etwas, was wir in der deutschen Versorgungspraxis so nicht machen würden. Die Leitlinie sagt zwar „ab 2a“, sagt aber gleichzeitig „mit alltagsrelevanten Einschränkungen“. Die Patienten, die Sie beschrieben

haben, Herr Wenninger, waren die wirklich schwerer Betroffenen, aber wir haben auch viele stabile Patienten unter Standardtherapie, die ab und an noch merken, dass sie die Krankheit Myasthenie haben, beispielsweise wenn sie einen Infekt durchmachen und die dann sehr gut durch eine Anpassung der Mestinon-Medikation für 50 Cent auch über ihre momentanen Schwierigkeiten hinweg können, oder die wissen, wenn ich eine größere Aktivität vorhabe, dann nehme ich noch mal Mestinon extra ein. Diese würden wir nicht, wie das in der Studie offenbar passiert ist, für eine derart teure Therapie in Erwägung ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. Dann versuchen wir es noch einmal mit Frau Professor Schneider-Gold. Sie hat geschrieben, sie hat Mikrofonprobleme, vielleicht geht es jetzt. Frau Professor Schneider-Gold? – Nein, ich höre nichts. Herr Klinge, haben Sie noch etwas ergänzend, oder hat Herr Professor Lempert alles gesagt?

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Das hat Herr Lempert sehr umfassend gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte ich jetzt darum, Fragen zu stellen. – UCB hat sich gemeldet. Bitte.

**Frau Dr. Biskup (UCB):** Ich möchte gerne etwas zur Belastung der Patientinnen und Patienten, die wir in der Studie untersucht haben, sagen. Ungefähr 25 Prozent der Patientinnen und Patienten waren mit einem Schweregrad von 2a oder 2b beteiligt. Die restlichen Patientinnen und Patienten waren deutlich stärker betroffen. Sie hatten eine Krankheitsdauer im Mittel von neun Jahren. Das heißt, aus unserer Sicht sind das mitnichten leicht betroffene Patienten. Sie hatten einen MG-ADL-Wert zu Baseline 10, einen mittleren QMG von ungefähr 19. Das heißt, aus unserer Sicht sind das mitnichten leicht betroffene Patientinnen und Patienten, sondern sie fallen komplett in die Gruppe derer, die gemäß den neuen Leitlinien als Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Myasthenie zu bezeichnen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Biskup, für diesen Einwurf. Jetzt habe ich Frau Janke vom IQWiG. Bitte schön, Frau Janke.

**Frau Janke:** Ich hätte eine Bitte um die Einschätzung der Kliniker zu einem anderen Thema. Uns lagen im Dossier generell ausschließlich Analysen zu Woche 12 vor, bei denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zeigten, sondern ausschließlich numerische. Der Hersteller hat in seiner Einleitung beschrieben, dass eine Nachhaltigkeit der Effekte hätte gezeigt werden können. Dazu würde ich zunächst kurz anmerken, dass die Daten, auf die der Hersteller verweist, nur den Vergleich gegenüber Placebo adressieren. Wir sind hier im Vergleich gegenüber einer aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dazu haben wir in unserer Dossierbewertung beschrieben, dass wir eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen gegenüber dieser aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie brauchen.

Auch die Europäische Zulassungsagentur hat im Rahmen der Beratungen zum Zulassungsverfahren mehrfach darauf hingewiesen, dass vergleichende Daten über einen längeren Zeitraum erhoben werden sollten. Die Kliniker haben in der Stellungnahme ebenfalls darauf hingewiesen, dass in der Indikation eine längere Studiendauer notwendig ist, wobei zum Teil Studiendauern von mehr als 24 Wochen erwähnt wurden. Zu dem Aspekt hätten wir gerne die Einschätzung der Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Janke. Ich sehe, dass Herr Professor Lempert die Hand oben hat. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Das ist richtig. Die Myasthenia ist eine Erkrankung, die nicht nur im Tagesverlauf und je nach Belastung fluktuiert, sondern auch im Wochen- und mehrmonatigen Verlauf gibt es Auf- und Abs. Um die Wirkung eines Medikaments gut abzubilden, bräuchte man auf jeden Fall die 24 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lempert. Herr Wenninger, haben Sie dazu eine Anmerkung?

**Herr PD Dr. Wenninger (Klinikum München):** Natürlich brauchen wir möglichst lange Behandlungszeiträume, um eine Effektivität beurteilen zu können. Das ist eine chronische Erkrankung. Wir sprechen nicht von wenigen Wochen, sondern bei den meisten Patienten von vielen Jahren. Was wir aber in diesen 12 Wochen sehen, ist, dass eine dramatische, schnelle Reduktion in der Krankheitslast gezeigt werden kann, und das ist das, was wir uns am Anfang wünschen. Das ist der Vergleich, ich sage einmal, zu den konventionellen Therapeutika, wo wir oft Monate brauchen, bis wir eine klinische Verbesserung sehen. Insofern: Das ist schon etwas, was wir nach den 12 Wochen sehen können. Mittlerweile gibt es eine Open-Label-Extension-Studie – das ist jetzt eine andere, nur um auf die Frage vom IQWiG einzugehen –, in der wir bei kontinuierlicher Gabe diese dauerhafte deutliche Reduktion in der Krankheitslast sehen. Das ist aber nicht die Zulassungsstudie, die präsentiert wurde. Das muss man klar sagen.

Sie hatten noch zum MGFA gefragt. Tatsächlich ist es so, dass wir gerade die Patienten, die gleich zu Beginn eine schwere Krankheitsaktivität zeigen, damit stabilisieren wollen. Das heißt, für einen Großteil der Patienten mag das nicht die richtige Therapie sein. Mit der Antwort gehe ich im Endeffekt kurz auf Herrn Lempert ein. Es ist völlig richtig, dass die Therapie für Patienten, die nur mild betroffen sind, nichts ist. Aber bei den Patienten, die bereits zu Beginn eine starke Schwankung haben, bei denen wir mit der Therapie immer hinterherhecheln, ist das in meinen Augen genau die richtige Therapieform, um die Patienten schnell in eine stabile Phase zu bekommen. Diese 12-Wochen-Daten zeigen sehr wohl, dass wir das relativ schnell schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wenninger. – Dann probieren wir es noch einmal mit Frau Professor Schneider-Gold.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Hören sie mich jetzt?

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

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Ich würde das unterstützen, was Herr PD Dr. Wenninger gesagt hat. Wir haben bei der Myasthenie letztendlich zwei verschiedene Klassen von Medikamenten. Das sind einmal die althergebrachten Medikamente, die eine relativ lange Wirklatenz haben, und die neuen Komplement-Inhibitoren und FcRn-Inhibitoren, die entweder direkt auf das Komplement abzielen bzw. die Antikörper effektiv reduzieren, und da sind die Wirkmechanismen Gott sei Dank sehr viel schneller. Insofern kann man sagen, hier gelten letztendlich neue Bedingungen.

Natürlich möchten wir Langzeiteffekte sehen, das ist ohne Frage. Aber wir haben die Möglichkeit, innerhalb kürzerer Zeit zu beurteilen, ob ein Medikament wirkt oder nicht. Das haben die Studiendaten gezeigt. Im Einzelfall ist es uns auch eine Hilfe, dass man das innerhalb eines nachgewiesenen kurzen Zeitraumes beurteilen kann, weil wir davon ausgehen müssen, dass es, wenn es bei einem Patienten wirkt, auch in der kurzen Zeit zu evaluieren ist. Von daher, denke ich, müssen wir in zwei Kategorien denken. Natürlich ist die Myasthenie eine chronische Erkrankung, und wir wollen Langzeiteffekte. Diese werden durch die Open-Label-Extension-Studie gut gezeigt. Aber wir müssen für die rasche Beurteilung sagen, ein Zeitraum von zwölf Wochen ist da sicherlich ausreichend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Schneider-Gold. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Klinge von der AkdÄ, danach UCB, dann würde ich Frau Janke fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Herr Klinge, bitte.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich wollte noch einen Punkt zur Studiendauer ergänzen. Es geht nicht nur um die Frage der Beurteilung der Wirksamkeit, sondern auch um die Frage der Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Da wäre es wünschenswert, dass die Studiendauer länger wird, dass wir gerade immunsuppressive Effekte über eine längere Zeit

besser abschätzen können. Das ist ein weiterer Punkt, der, wie wir finden, für eine längere Studiendauer wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Klinge. – Jetzt UCB.

**Herr Dr. Brunnert (UCB):** Ich möchte gerne etwas zu den fehlenden 24-Wochen-Daten in unserem Dossier sagen. Es ist so, dass wir im Dossier auch die Extrapolation beschrieben haben, eine Extrapolation, die eine Vorgabe der Europäischen Zulassungsbehörde, der EMA, war. In dieser Extrapolation konnten wir konsistente Wirksamkeitseffekte auch zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo zeigen. Das war mittels Daten unserer drei Studien, der Phase-II-Studie, der Phase-III-Studie und unserer Open-Label-Extension-Studie, die zusätzlich Verträglichkeitsdaten im Vergleich zu Placebo zeigt, die auch das gute Verträglichkeitsprofil bis zur Woche 24 zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Brunnert. – Jetzt die Frage an Frau Janke: Ist die Frage beantwortet oder Nachfrage oder Ergänzung?

**Frau Janke:** Nur vielleicht eine kleine Ergänzung: Ich habe gerade angedeutet, dass sich die Analysen zur Extrapolation, die Sie erwähnen, die Sie im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt haben, ausschließlich auf den Vergleich von Zilucoplan mit Placebo beziehen und dementsprechend nur zeigen, dass der Effekt gegenüber Placebo zu Woche 12, zu Woche 24 aufrechterhalten bleibt bzw. dies zeigen sollten. Wir sind hier im indirekten Vergleich gegenüber der aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben ergänzend einen indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab adressiert, den Sie aber nicht vollständig aufbereitet, sondern nur im Anhang dargelegt haben, und da haben Sie auch nur den Vergleich zu Woche 12 adressiert. Da konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 12 feststellen, sondern nur numerische Unterschiede. Vor dem Hintergrund fragt man sich, was das Aufrechterhalten des Effekts im Vergleich zu Placebo für diesen Vergleich bedeutet, der für uns hier relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Janke, für diese nochmalige Ergänzung und den Hinweis. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Keiner mehr. Ich sehe Frau Professor Schneider-Gold.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Der Punkt, den Sie gerade gemacht haben, würde in dem Fall Ravulizumab genauso treffen wie Zilucoplan. Wir müssen sagen, dass uns im Moment leider entsprechende Vergleichsstudien fehlen. Das heißt, alle Vergleiche, die wir aktuell herstellen können, sind theoretischer Natur. Letztendlich ist es so, dass wir sehr viele Faktoren berücksichtigen müssen, wenn wir solche Vergleiche herstellen. Das ist ganz gut in einer Metaanalyse gezeigt, die kürzlich von Saccà und Mitarbeitern publiziert wurde. Wenn man sich die Daten genauer anschaut, sieht man, dass die Studien untereinander nicht absolut vergleichbar sind. Das ist das eine.

Das andere ist, dass wir uns letztendlich vom Wirkmechanismus her gedacht überlegen müssen, was wir erwarten können. Wir haben eine Komplementinhibition, die bei beiden Medikamenten, Ravulizumab und Zilucoplan, primär gegen C5 gerichtet ist. Zilucoplan hat den dualen Mechanismus, der hinzukommt. Aber letztendlich ist es uns im Moment schwer möglich, eine entsprechende Vergleichsstudie heranzuziehen, auch durch Extrapolation von Daten anderer Studien und sei es durch Daten, die im Rahmen von Studien zu FcRn-Inhibitoren erhoben worden sind. Das ist im Moment das Problem.

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

**Frau Dr. Biskup (UCB):** Wir sind uns alle einig, dass wir keine vergleichenden Daten haben. Ich möchte an dieser Stelle doch noch einmal darauf hinweisen, dass wir Open-Label-Extension-Daten haben, wirklich die kontinuierliche und dauerhafte Komplementinhibition mit dauerhafter Verbesserung im MG-ADL über einen sehr langen Zeitraum, mittlerweile über 96 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biskup. – Wer hat noch eine Frage? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich würde gerne wissen, warum dieses Präparat kein Orphan ist, während das Nachfolgende, das, glaube ich, auch von Ihnen ist, ein Orphan Drug ist. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

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

**Frau Dr. Hinkelmann (UCB):** Die Frage kann ich gerne beantworten. Der Orphan-Drug-Status wurde während des Zulassungsverfahrens von der UCB nicht weiter verfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, jetzt wissen wir mehr.

**Frau Bickel:** Kann man den Grund dafür erfahren?

**Frau Dr. Hinkelmann (UCB):** Das war eine Entscheidung der globalen Organisation. Dazu haben wir auch keine weiteren Informationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. Nein. Dann gebe ich UCB die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Dr. Dehmlow, machen Sie das?

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Ja. – Zunächst herzlichen Dank für die angeregte Diskussion und die Möglichkeit, dass wir uns hier gemeinsam zum Zilucoplan austauschen konnten. Wir haben die Einordnung in die Therapielandschaft, die Studienlänge und Langzeiteffekte sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit besprochen. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung für Zilucoplan die bestverfügbare Evidenz dargestellt und so diese neuartige, schnell wirksame und verträgliche Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis charakterisiert. Wir sind zuversichtlich, dass der G-BA die dargestellten Daten prüfen und würdigen wird und bedanken uns ganz herzlich für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die Klinikerinnen und Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was heute hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:31 Uhr