



Mündliche Anhörung

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

hier: Efgartigimod alfa (D-1048)

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin
am 5. August 2024
von 12:24 Uhr bis 13:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Wolff

Herr Dr. Derwand

Frau Struck

Frau Dr. Saber

Angemeldete Teilnehmende der **Neuromuskulären Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum:**

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldeter Teilnehmender des **HELIOS Hanselinikums Stralsund:**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Düsseldorf:**

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Charité Berlin:**

Herr Prof. Dr. Meisel

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

Frau Raab

Frau Giesl

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

Herr Dr. Sindern

Herr Auerbach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Frau Dr. Buchholz

Frau Kralewski

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

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

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

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Nau

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Frau Harder

Herr Dr. Wilken

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

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:24 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei der Anhörung Efgartigimod alfa zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis, eine Orphan-Bewertung, die jetzt über die 30 Millionen Euro gegangen ist und damit der regulären Nutzenbewertung unterzogen wird.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Juni dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany, Amgen, Johnson & Johnson, Merck Healthcare Germany und UCB Pharma, als Kliniker Herr Professor Dr. Ruck vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Frau Professor Dr. Schneider-Gold vom St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum, Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hanseklinikum Stralsund, Herr Professor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin und Herr Professor Dr. Wiendl vom Universitätsklinikum Münster. Als Verbände haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Argenx Germany müssten anwesend sein Herr Wolff, Herr Dr. Derwand, Frau Struck und Frau Dr. Saber, für die Neuromuskuläre Ambulanz des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold, für das HELIOS Hanseklinikum Stralsund Herr Professor Dr. Sieb, für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Professor Dr. Ruck, für das Universitätsklinikum Charité Berlin Herr Professor Dr. Meisel – Fragezeichen –, für Merck Healthcare Germany Frau Raab und Frau Giesl, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Herr Auerbach, für Amgen Frau Buchholz und Frau Kralewski, für Alexion Pharma Germany Frau Dr. Salmen und Herr Prager, für UCB Pharma Frau Dr. Dehmlow und Frau Dr. Nau, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Harder und Herr Dr. Wilken 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. Dann steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein, wobei ich ausdrücklich sage, dass nur die Bänke und die Patientenvertretung Fragen stellen dürfen und nicht mitbewerbende Unternehmer. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Wolff, bitte schön.

Herr Wolff (Argenx): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Bevor ich anfangen würde, würde ich gerne das Anhörungsteam kurz vorstellen: Neben mir, Detlef Wolff, Geschäftsführer Argenx Germany GmbH, sitzen Frau Dr. Helia Saber von SmartStep, Frau Karolin Struck, SmartStep, und Herr Dr. Roland Derwand, Head of Medical Affairs EMEA bei Argenx.

Heute sprechen wir über Efgartigimod alfa als den ersten Vertreter der neonatalen Fc-Rezeptor-Antagonisten in der zweiten Bewertung für die Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Ich würde mich der Einfachheit halber im weiteren Verlauf des Einstiegs auf das Kürzel gMG fokussieren, um damit für uns alle Zeit zu sparen.

Bevor ich anfangen würde, würde ich gerne einige krankheitsspezifische Aspekte der Krankheit hervorheben. Die Herausforderungen für die Patienten, die unter einer gMG leiden, sind vielfältig und komplex und führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Symptome dieser Patienten umfassen im Alltag zum Beispiel das Sehen von Doppelbildern oder Probleme bei für uns ganz normalen Alltagsaktivitäten. Zum Beispiel können sich diese Patienten nicht einmal mehr die Zähne putzen. Das führt teilweise zu schwerer Symptomatik

mit Schluck- und Atemstörungen. Die Konsequenzen dieser Symptome sind eine erhebliche Beeinträchtigung der Selbstständigkeit, weshalb auch zwei Drittel dieser Patienten einen Behindertenstatus haben.

Im gesamten Krankheitsverlauf erleiden leider immer noch mehr als ein Viertel dieser Patienten eine myasthene Krise. In diesen Phasen verschlechtert sich die Muskelschwäche akut und oft in lebensbedrohlichem Ausmaß. Die Konsequenz dieser Verschlechterung ist die Einlieferung in die Notaufnahme bzw. die Aufnahme auf die Intensivstation. Leider versterben bis heute immer noch 12 Prozent dieser Patienten. Wie Sie sich vorstellen können, führt das zu erheblichen psychischen Belastungen. Circa die Hälfte dieser Patienten leidet unter Angststörungen und mehr als ein Drittel unter Depressionen. Letztendlich wurde auch aus diesem Bedarf heraus die S2k-Leitlinie aktualisiert.

Die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten steht als Therapieziel an allererster Stelle. Wir haben mit den beiden adjustierten indirekten Vergleichen gegenüber der zVT gezeigt, dass genau dieses Therapieziel mit Efgartigimod schneller erreicht wird. Dem ist das IQWiG in seiner Bewertung nicht gefolgt. Wie in unserer Stellungnahme ausgeführt, widerspricht Argonx dieser Bewertung. Aus unserer Perspektive sind deshalb insbesondere die folgenden drei Punkte für die heutige mündliche Anhörung von Bedeutung: Die Studie ADAPT mit dem geplanten Studiendesign ist adäquat und lässt die Ableitung eines Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studie ADAPT und der Komparator-Studien sind ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich, und die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Efgartigimod, welche sich in einem frühen und starken Ansprechen über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg konsistent zeigt.

Zu Punkt 1: Das IQWiG bewertet die Beobachtungsdauer der Studie ADAPT als nicht ausreichend. Aus unserer Sicht ist die Studie ADAPT mit der Beobachtungsdauer von durchschnittlich 20 Wochen bewertungsrelevant und angemessen für dieses Krankheitsbild. Der G-BA hat schließlich die Studie ADAPT mit dem bekannten Studiendesign bereits im ersten AMNOG-Verfahren zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens herangezogen. Die Beobachtungsdauer hat dabei lediglich die Aussagekraft beeinflusst, jedoch nicht das Ausmaß des Zusatznutzes. Somit sind Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie aus unserer Sicht ableitbar, und dies gilt auch weiterhin für die aktuelle Bewertung.

Zu Punkt 2: Das IQWiG hat aufgrund einer vermeintlich nicht gegebenen Vergleichbarkeit der Studienpopulationen die beiden adjustierten indirekten Vergleiche nicht bewertet. Als Hauptgrund führt das IQWiG dabei an, dass die Vor- und Begleittherapien in den drei Studien nicht hinreichend vergleichbar seien. Wir sind hingegen der Überzeugung, dass eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Patientenpopulationen der Studie ADAPT sowie den Patientenpopulationen der Komparatorstudien besteht. Aus der Vortherapie mit Immunglobulin oder Plasmapherese kann nicht grundsätzlich auf myasthene Krisen bzw. Exazerbationen geschlossen werden. So werden beispielsweise in der klinischen Praxis Immunglobuline auch zur Stabilisierung der Symptomatik als Erhaltungstherapie eingesetzt.

Die hinreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen spiegelt sich in der Übereinstimmung relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika wider, unter anderem auch in der MGFA-Klassifizierung, dem MG-ADL und dem QMG-Score sowie der Dauer der Erkrankung seit Diagnose. Die Patientenkollektive sind somit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach Bucher hinreichend ähnlich und daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Zu Punkt 3: Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die patientenrelevanten Vorteile zu Woche 4 als nicht sachgerecht eingeschätzt. Aus unserer Sicht ist jedoch ein frühes klinisches Ansprechen in Kombination mit der Wirksamkeit im weiteren Therapieverlauf ein relevanter Patientennutzen. In die ADAPT-Studie wurden gMG-Patienten mit hochaktiver Erkrankung eingeschlossen. Dieses Patientenkollektiv ist durch eine lange Krankheitsdauer

charakterisiert. Diese Patienten sind bereits stark vorthera­piert, bleiben jedoch weiterhin mit einem durchschnittlichen MG-ADL-Score von 9 deutlich symptomatisch und sind somit in ihrem Alltag erheblich beeinträchtigt.

Für diese Patienten mit hochaktiver Erkrankung ist es entscheidend, schnell eine bestmögliche Krankheitskontrolle zu erreichen. Darunter fällt auch speziell die Vermeidung von myasthenen Krisen. Daher ist ein rasches Therapieansprechen von höchster Bedeutung und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Efgartigimod zeigt hierbei einen überzeugenden und schnellen Therapieeffekt, konsistent über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg inklusive der Lebensqualität. Mit Efgartigimod können somit die Therapieziele gemäß der S2k-Leitlinie frühzeitig erreicht werden, nämlich die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität. Weiterhin weist Efgartigimod ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil auf. Das bedeutet zum Beispiel, dass Meningokokkenimpfungen oder Antibiotikaprophylaxe nicht benötigt werden, was dazu führt, dass ein schneller Therapiestart unter Efgartigimod möglich ist. Ein weiterer Vorteil ist das individualisierte Therapieschema. Jeder gMG-Patient erhält so viel Efgartigimod, wie er für eine effektive und sichere Therapie benötigt.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN zeigen eine ausreichende Ähnlichkeit hinsichtlich relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind somit erfüllt, und die indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ein frühes Ansprechen ist bei Patienten mit hochaktiver gMG besonders bedeutsam. Daher ist das statistisch signifikante frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod in Woche 4 für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung. Meine erste Frage an die klinischen Experten knüpft genau dort an, wo Sie aufgehört haben. Es geht um die Frage, wie Sie den Stellenwert von Efgartigimod alfa in der Versorgung bewerten, ob aus Ihrer Sicht konkrete Patienteneigenschaften vorliegen, die bei der Therapieauswahl im Vordergrund stehen. Es ist in den Stellungnahmen darauf hingewiesen worden, dass eine Vermeidung von myasthenen Krisen durch einen frühen Wirkeintritt besonders wichtig bei der Behandlung der gMG sei und hier ein Vorteil in dem frühen Ansprechen, in den sehr frühen ersten Effekten zu sehen wäre. Das müsste man noch etwas vertiefen.

Dann wird auf Vorteile gegenüber Komplementinhibitoren hingewiesen. Das haben Sie auch erwähnt. Es ist keine Impfung oder Antibiotikaprophylaxe notwendig. Die Einsatzmöglichkeit bei chronisch fluktuierenden Verläufen und patientenindividuell anpassbare Zyklusgaben werden hier erwähnt. Ich würde gerne dazu noch etwas mehr von den Stellungnehmern hören, damit wir uns ein umfassendes Bild machen können. Wer möchte von den Stellungnehmern beginnen? – Keiner? – Frau Professor Schneider-Gold, als Nächstes habe ich Herrn Professor Ruck und Herrn Professor Sieb. Bitte schön, Frau Schneider-Gold.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Vielen Dank. Ich möchte beginnen und betonen, dass mit Efgartigimod eine sehr flexible Therapie zur Verfügung steht. Es klang schon an, dass keine Impfung vorher notwendig ist, aber auch, dass wir die Möglichkeiten haben, i.v. oder subkutan zu behandeln. Sobald wir bei den Patienten sehen, dass ein Therapiebedarf besteht, haben wir hier eine Therapie, die zu einer signifikanten Reduktion der myastheniespezifischen Antikörper führt, wie sie sonst nur durch Plasmapherese erreicht werden kann.

Da wir mindestens drei antikörpervermittelte Mechanismen bei unserer Therapie berücksichtigen müssen und nie im Vorhinein wissen, wie das jeweilige anteilige Ausmaß der Mitwirkung einer Komplement-medierten Schädigung versus einer durch die antikörperbedingte Vernetzung von Acetylcholinrezeptoren bzw. einer direkten Blockade ist,

haben wir hier ein Medikament zur Verfügung, das auf alle antikörpervermittelten Mechanismen abzielt und das wir bei einer Myasthenie, die entsprechende klinische Charakteristika zeigt, sehr rasch einsetzen können. Das ist eine Therapie, bei der wir relativ rasch sehen, ob sie wirkt oder nicht. Wir sehen in der Regel innerhalb der ersten vier Wochen einen Therapieeffekt. Wir wissen auch, dass der Therapieeffekt von Zyklus zu Zyklus in ähnlichem klinischem, aber auch messbarem Ausmaß wiederholbar ist, was die Antikörperreduktion betrifft.

Ich möchte darüber hinaus noch einführen, dass die Plasmapherese zwar ebenfalls ein Verfahren ist, um Antikörper schnell zu eliminieren, dass dies aber einen zentralvenösen Zugang benötigt und damit eine invasive Prozedur notwendig ist, die uns bei der Gabe von Efgartigimod erspart bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Schneider-Gold. Ich habe als Nächstes Herrn Professor Ruck und dann Herrn Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich möchte gerne speziell auf die myasthene Krise eingehen. Wir haben dazu mit mehreren universitären Zentren eine retrospektive Analyse gemacht, in der wir relativ eindrücklich gesehen haben, je früher wir die Myasthenie und die Krankheitsschwere ausreichend kontrollieren, umso geringer ist das tatsächliche Risiko für eine myasthene Krise. Wir haben einen Zeitpunkt nach sechs Monaten gesetzt und dort gesehen, wenn wir bestimmte Scores erreichen, der angesprochene MG-ADL, hier einen Wert von unter sechs erreichen, dass hier ein sehr geringes Risiko für die myasthene Krise besteht. Umso höher der Score ist, umso linear steigt auch das Risiko für myasthene Krisen an.

Man muss sagen, tatsächlich ist das immer noch die häufigste Todesursache für Patienten mit Myasthenien, was eine hohe Relevanz in der klinischen Praxis hat. Wenn die Patienten tatsächlich in der myasthenen Krise sind, ist das Efgartigimod eine Möglichkeit, die Patienten aus der myasthenen Krise zu bekommen. Das ist bisher nur in einzelnen Fallberichten beschrieben, aber wir haben auch einen dieser Fälle auf unserer Intensivstation gehabt. Hier ist ein großer Vorteil, dass keine Impfung notwendig und der Einfluss auf Infektionserreger relativ gering ist, da die Patienten häufig ausgelöst durch eine Infektion in die myasthene Krise geraten und hier ein Vorteil zu sehen ist. Die schnelle Wirksamkeit ist sicherlich ein Vorteil, auch dass wir keine größeren Komplikationen mit Infektionen sehen, dass diese Impfung nicht notwendig ist und wir sehr schnell mit der Therapie beginnen können.

Gleichzeitig muss man sagen, der flexible Einsatz ist in der Praxis eine gewisse Herausforderung, da man sehr gut mit den Patienten kommunizieren und letztendlich für sich und die Patienten einen Weg finden muss, was quasi der Triggerfaktor ist, der dazu führt, dass wir wieder therapieren. Wenn das gelingt, muss man sagen, ist dieser flexible Einsatz ideal, da man sich so viel besser an das Leben der Patienten anpassen kann. Diese Flexibilisierung ist ein Vorteil, auch wenn es hier in der Praxis gewisse Herausforderungen gibt. Wenn man diese meistert, ist das ein ideales Präparat.

Wie Frau Schneider-Gold schon gesagt hat, die Plasmapherese ist auch schnell wirksam, zeigt aber zumindest in der klinischen Erfahrung deutlich häufiger Komplikationen, wie Venenthrombosen und andere Gerinnungsstörungen, Infektionen. Der Zugang benötigt eine große Vene und stellt somit immer eine Infektions- und Thrombosequelle dar, sodass auch gegenüber der Plasmapherese zum Beispiel hier ein deutlicher Vorteil zu sehen ist.

Im Vergleich zu den Immunglobulinen haben wir hier bei den Immunglobulinen einmal Fremdeiweiße, sodass allergische Reaktionen häufiger auftreten können und insbesondere nach der COVID-Pandemie die Immunglobuline sehr knapp werden, sodass diese neuen Optionen für uns extrem relevant sind und in der Praxis ermöglichen, die Patienten wieder zu einem normalen Leben zurückzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. Jetzt habe ich Herrn Professor Sieb. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekl. Stralsund): Herzlichen Dank für die Worterteilung. Sie haben im Wesentlichen vier Fragen, Herr Professor Hecken. Zum einen will ich festhalten, dass die Myasthenie sehr unterschiedlich verläuft, dass es insbesondere bei der Altersmyasthenie foudroyante Verläufe gibt, dass Patienten innerhalb von Stunden aus scheinbarer Gesundheit in eine bedrohliche Situation hineinrutschen. Es ist nicht so selten, dass solche Patienten unter der fälschlichen Annahme eines Hirnstamminfarktes initial behandelt werden. Es kann direkt bei Erkrankungsbeginn zur Krisensituation kommen.

Bei anderen Patienten ist es anders, manchmal fluktuierend, über Jahre hinwegziehend. Aber es ist auf jeden Fall gerade bei der Altersmyasthenie ein foudroyantes Krankheitsbild, was rasch beeinflusst werden muss. Deshalb ist, glaube ich, der Behandlungseffekt nach vier Wochen auf jeden Fall relevant.

Das Zweite ist die Komplementinhibition. Wir haben die Sorge – wir haben es unter Ravulizumab persönlich noch nicht beobachtet –, dass es dann doch erhebliche Meningokokkensepsis nach der Literatur – Komplementinhibitoren werden schon seit einer Reihe von Jahren nephrologisch eingesetzt. Aus der amerikanischen Literatur weiß man, dass das Risiko von Meningokokkensepsis unter Komplementinhibitoren um das Tausend- bis Zweitausendfache erhöht ist. Das gilt auch unter der Impfung. Das heißt, die Impfung gibt nur einen relativen Schutz. Es gibt auch Fälle unter Komplementinhibitoren mit disseminierten Gonokokkeninfektionen. Das ist etwas, worauf wir unsere Patienten, wenn Anlass dazu besteht, hinweisen, dass besondere Vorsicht geboten ist.

Das Dritte ist – das hat Herr Ruck aus Düsseldorf betont –, dass Immunglobuline in der Vergangenheit – Das wird mit den neuen Therapieoptionen, die wir jetzt zur chronischen Behandlung von schweren Verläufen der Myasthenie zur Verfügung haben, nicht mehr eingesetzt. Wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die wir immer wieder mit Immunglobulin behandelt haben, um sie in einer vernünftigen Alltagssituation zu halten. Es ging nicht darum, sie vor der Krise zu bewahren, sondern, weil man zu den oralen Immunsuppressiva keine vernünftige Alternative hatte. Das hat mit diesen neuen Therapieoptionen deutlich nachgelassen. Man weiß aus Krankenkassendaten, das ist aus Berlin publiziert worden, dass dieses praktische Vorgehen in Deutschland häufig gebraucht worden ist.

Bei den Immunglobulinen, das hat die jüngste Vergangenheit gezeigt, gab es teilweise erhebliche Versorgungsengpässe. Beispielsweise hat das UKE, wir sind nicht allzu weit von Hamburg entfernt, Ende 2022 keine neuen Patienten zur Immunglobulin-Therapie aufgenommen.

Das Vierte ist: Bei der Myasthenie ist es immer eine individualisierte Therapie. Das funktioniert mit den neuen Therapieoptionen allgemein, aber auch speziell mit Efgartigimod gut. Wir in sind in einer ländlichen, dünn besiedelten Region und können diese Patienten über Infusionsdienste versorgen. Das funktioniert sehr gut. Es gibt eine gute individuelle Anpassung, und eine Übertherapie wird damit vermieden. Deshalb glaube ich, dass Efgartigimod als neues Therapieprinzip in der Neuroimmunologie einen entscheidenden Vorteil bietet und für die Versorgung von Myasthenie-Patienten wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb, für diese Ausführungen. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich würde gerne als erstes an die Fragestellung erinnern, die wir hier heute diskutieren. Das ist eindeutig eine andere Fragestellung als noch in der Orphan-Nutzenbewertung, nämlich die Frage: Haben wir hinreichend sichere Evidenz aus diesen zwei indirekten adjustierten Vergleichen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat,

dass Efgartigimod besser ist als Eculizumab oder Ravulizumab? Reicht das für einen Zusatznutzen?

Wie schon angekündigt ist, die ADAPT-Studie hat aus unserer Sicht das grundsätzliche Problem, dass die Daten ab Woche 20 nicht mehr aussagekräftig sind. Man sieht, die Rückläufe zu Woche 22 fallen unter 35 Prozent etwa. Der pharmazeutische Unternehmer stützt seine Ableitung des Zusatznutzens, das hat er gerade wiederholt, auf diese Vorteile zu den frühen Zeitpunkten, das heißt auf Vergleiche Woche 4 versus Woche 4 oder auch Woche 4 versus Ergebnisse für Ravulizumab, Eculizumab zu Woche 26.

Ich möchte wiederholen, dass wir das nicht sachgerecht finden. Das heißt, auch wenn die Therapie mit Efgartigimod in Zyklen je nach Notwendigkeit für eine erneute Behandlung verabreicht wird, brauchen wir eine kontinuierliche Beobachtung des Krankheitsverlaufs, des Ansprechens bis mindestens Woche 24. In dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet chronische Erkrankungen, langfristige Therapie, ist das für die Nutzenbewertung zwingend erforderlich. Das heißt, wir denken, dass es auch aus Patientensicht maßgeblich ist, inwieweit die Patienten langfristig mit einem andauernden Effekt rechnen können. Dafür brauchen wir Daten über 24 Wochen hinweg, die auch die Therapiepausen unter Efgartigimod abdecken. So könnte man sehen, was langfristig die bessere Strategie ist, also flexible Zyklen mit Efgartigimod oder diese festen Abstände, wie wir sie von Ravulizumab und Eculizumab kennen, und wo korrekterweise in den jeweiligen Studien einfach als maßgeblicher Zeitpunkt die Ergebnisse zum Behandlungsende, zu Woche 26, betrachtet werden.

Ich möchte gerne noch ergänzen: Wenn man sich Daten zu diesen späteren Erhebungszeitpunkten anschaut, zum Beispiel Woche 18 oder 20 – das sind Zeitpunkte, zu denen noch ausreichende Rücklaufquoten vorliegen –, sehen wir keinen Vorteil von Efgartigimod mehr. Das heißt, dieser Vorteil zeigt sich in diesen frühen Zeitpunkten, und man kann mit Sicherheit darüber diskutieren, wenn man Daten zu Woche 24 für alle drei Wirkstoffe hätte, welche Analyse schaut man sich an, Responderanalyse zu Woche 24, oder nimmt man lieber eine Analyse, die auch den Verlauf über die ganzen 24 Wochen berücksichtigt. Darüber kann man reden. Aber man kann aus unserer Sicht nicht darüber reden, ob wir Daten zu Woche 4 für die Nutzenbewertung heranziehen sollten.

Ich möchte noch eine Frage an die Kliniker ergänzen. Neben diesen Unterschieden in der Beobachtungsdauer zwischen den Studien, also diese erwähnten sechs Wochen, haben wir noch andere Probleme mit den indirekten Vergleichen. Das waren Unterschiede hinsichtlich der Vor- und Begleittherapie. Wir haben den Stellungnahmen entnommen, dass Immunglobuline nicht nur als Notfalltherapie, sondern auch als Erhaltungstherapie Anwendung fanden, finden und es auch länderspezifische Unterschiede gibt, was vielleicht nur teilweise eine Erklärung für die Abweichungen, diese länderspezifischen Unterschiede ist.

Aber wesentlich für uns ist, dass wir die Unterschiede in der Gabe von Immunglobulin und Plasmapherese auch im Verlauf der Studien sehen. Diese sind aus unserer Sicht nicht durch länderspezifische Unterschiede zu erklären. Immunglobuline und Plasmapherese waren in allen drei Studien lediglich als Notfalltherapie erlaubt. Daher meine Frage an die Kliniker: Sofern sich die Populationen, wie Sie das teilweise ausführen, nicht hinsichtlich der Krankheitsaktivität unterscheiden, stellt sich für uns die Frage, wodurch diese Unterschiede zustande kommen. Warum werden Immunglobuline und Plasmapherese zwischen den Studien so unterschiedlich verabreicht? Welche Konsequenzen hat das für die Ergebnisse? Dazu auch der Hinweis, dass in der ADAPT-Studie im Unterschied zu den anderen Studien die Gabe einer Notfalltherapie zum Abbruch der Therapie führte und dann auch ein anschließender Übertritt in ADAPT+ nicht mehr möglich war. Das vielleicht als Ergänzung. Das ist meine erste Frage. Ich habe noch eine weitere Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erstes hat sich Frau Saber vom pU gemeldet. Danach lasse ich Frau Schneider-Gold, Herrn Sieb und Herrn Ruck zu Wort kommen. Frau Saber, bitte.

Frau Dr. Saber (Argenx): Wir haben im Modul 4 mit den beiden adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher ausreichende Evidenz vorgelegt. Das heißt, wir sind gemäß IQWiG-Methoden vorgegangen und haben die bestmögliche Evidenz in Modul 4 dargelegt. Ich möchte an der Stelle unbedingt die Relevanz des frühen und starken Ansprechens hervorheben. Wir sehen hier konsistent über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg dieses sehr frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod, wie zum Beispiel dem MG-ADL-Score, der ein wesentlicher Parameter in der Myasthenie ist. Hier sehen wir sehr früh zu Woche 4 bereits statistisch signifikante Vorteile in der Responderanalyse von beträchtlichem Ausmaß.

Das spiegelt sich ebenso in der Lebensqualität wieder. Auch hier sehen wir in der Responderanalyse ein starkes und frühes Ansprechen unter Efgartigimod ebenfalls zu Woche 4, ebenfalls von beträchtlichem Ausmaß. Wie Herr Wolff im Eingangsstatement eingeführt hat, werden somit die Therapieziele gemäß der S2k-Leitlinie, nämlich die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität, frühzeitig erreicht.

Wenn wir uns die drei Studienpopulationen anschauen, die wir für die indirekten Vergleiche benutzt haben, sehen wir, dass eine ausgesprochen gute Vergleichbarkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika vorliegt. Wir haben gesehen, dass relevante Charakteristika, die die Schwere der Erkrankung widerspiegeln, wie der MG-ADL, QMG, MGC-Gesamtskalenwert – Hier liegen die Werte überall sehr nah beieinander. Die MGFA-Klasse, die Verteilung ist zwischen den Populationen sehr gut vergleichbar, und die Dauer der Erkrankung zwischen den drei Studien liegt bei circa neun bis zehn Jahren. Das heißt, die Studien sind bezüglich der Schwere der Erkrankung ausgesprochen gut vergleichbar, und die Voraussetzung für einen indirekten Vergleich nach Bucher ist somit erfüllt.

Die Beobachtungsdauer der Studie ADAPT, die 20 Wochen, haben keine Auswirkung auf die große Relevanz des frühen Ansprechens. Wie die Kliniker ausgeführt haben, ist dieses frühe Ansprechen sehr entscheidend in der Myasthenia gravis. Im ersten AMNOG-Verfahren war die Studie ADAPT mit dem Studiendesign und der Beobachtungsdauer bekannt. Basierend auf den patientenrelevanten Vorteilen wurde im ersten AMNOG-Verfahren ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Das heißt, die Studie wurde so schon im ersten Verfahren akzeptiert, und basierend auf diesen Vorteilen wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

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

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Ich möchte ergänzen, dass ich die gemachten Punkte an sich sehr gut fand, und betonen, dass wir die Studienergebnisse durchaus kritisch sehen und uns für alle Präparate wünschen, dass wir Studienphasen von 26 bis 52 Wochen hätten. Das Problem ist, dass wir diese, wie erläutert wurde, größtenteils instabilen und psychisch beeinträchtigten Patienten nicht in solche Studien bekommen würden, weil wir das ethisch nicht vertreten können. Insofern, denke ich, leitet sich eine kürzere Studiendauer unter anderem auch vom jeweiligen Wirkmechanismus des Präparates ab.

Ein Punkt, den ich noch betonen möchte, ist, dass die Eculizumab-Studie hinsichtlich ihres primären Outcomes, nämlich dem MG-ADL, nicht signifikant war. Das wird im Verlauf immer gerne nicht mehr gesehen. Erst eine nachträgliche Auswertung führte dazu, dass Eculizumab mit den vorhandenen Studiendaten, so wie sie waren, zugelassen wurde.

Darüber hinaus ist es weiterhin so, dass man schauen muss, wie der Verlauf des Ansprechens in der Eculizumab-Studie war. Es gibt auch noch Patienten, die nach der 12. bis 26. Woche angesprochen haben, das heißt, in diesem Zeitraum angesprochen haben. Es gab ein verzögertes Ansprechen bei einem geringen Teil der Patienten. Dazu müsste man genau in die

Studiendaten hineinschauen. Ich denke, das ist nicht der Punkt. Aber wichtig ist, glaube ich, der Punkt, dass Eculizumab bezüglich des primären Outcome-Kriteriums nicht signifikant war.

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

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich glaube, wir haben schon im vorher Gesagten stark betont, dass es verschiedene Ziele bei der Myasthenie-Behandlung gibt. Einerseits sind dieses frühe Ansprechen und eine frühe Krankheitskontrolle für uns besonders wichtig, um nicht nur die Krisen zu verhindern, sondern möglichst schnell eine bestmögliche Krankheitskontrolle und das Zurückführen in ein möglichst normales Leben zu erreichen. Eine langfristige Kontrolle ist für uns auch extrem wichtig. Es gibt hierzu einige Studien aus Real-World-Daten, die zeigen, dass unter Efgartigimod zum Beispiel eine dauerhafte Reduktion der Steroid-Dosen möglich ist, was für uns als Kliniker und auch für die Patienten extrem wichtig ist, da die Kortikosteroide zwar zu einer schnellen Krankheitskontrolle führen, aber massive Nebenwirkungen, auch langfristige Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinfarkte, Schlaganfälle haben.

Man kann hier zumindest aus der klinischen Erfahrung ableiten, dass es eine langfristige Effektivität über ein Jahr bis zwei Jahre gibt. Wir haben weniger Fälle, die uns bewusst sind, aber das kann man zumindest aus der klinischen Praxis so klar sagen.

Warum innerhalb der Studien bei der einen Studie mehr Abbrüche oder letztendlich Kriseninterventionen notwendig waren, ist schwierig zu sagen. Dazu muss man sehr detailliert in die Daten hineinsehen. Das kann daran liegen, dass die Steroid-Dosen, die Dosen der Begleittherapien anders waren, dass die Studien zu anderen Zeitpunkten begonnen wurden, oder das gegebenenfalls zu Zeitpunkten war, als Infektionswellen auf die Patienten zukamen. Hier spielen viele Faktoren hinein, sodass man diese Frage aus meiner Sicht nicht eindeutig beantworten kann und das ein Fakt ist, der aber nichts darüber aussagt, wie die Krankheitsaktivität der Patienten vorher war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Jetzt habe ich Herrn Professor Sieb, danach käme Frau Preukschat mit ihrer zweiten Frage. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich möchte es aus der Sicht der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beantworten. Wir haben Efgartigimod für Patienten mit hochaktiver Myasthenie eingeordnet, die anders als mit mildem oder moderatem Krankheitsverlauf in die myasthene Krise kommen und relevant beeinträchtigt sind, als Alternative in der Situation der Prä-Krise. Da sehe ich Eculizumab, und da ist es entscheidend, wie diese Patienten in den ersten Monaten ansprechen und dann gegebenenfalls auch als Vorteil zur konventionellen oralen Immunsuppression.

Die Myasthenie ist ein seltenes Krankheitsbild. Es ist auf jeden Fall so, dass es dort länderspezifische Behandlungstraditionen gibt. In den USA hat man relativ spät begonnen, überhaupt orale Immunsuppressiva einzusetzen. Wenn man sich anschaut, wie unterschiedlich mit Steroiden behandelt wird, inwieweit man sukzessive erhöht oder in der Steroidgabe direkt hoch hineingeht, gibt es in erheblichem Maße nationale Traditionen. Die Myasthenie wird in den USA anders behandelt als in Deutschland, Frankreich oder Großbritannien. Das ist auf jeden Fall so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Jetzt Herr Dr. Derwand vom pU dazu, dann wieder Frau Preukschat.

Herr Dr. Derwand (Argenx): Ich möchte kurz zu den Fragen von Frau Preukschat Stellung nehmen. Wir haben in der ADAPT-Studie lange Dauern der klinischen Verbesserung durch Efgartigimod gesehen, zum Beispiel 34 Prozent der Patienten seit der ersten Infusion des Zyklus 1, 12 Wochen bis zu Zyklus 2, 23 Prozent 8 bis 11 Wochen, 32 Prozent 6 bis 7 Wochen. Das heißt, die meisten Patienten sind nach dem zweiten Zyklus in die Open-Label-Extension-

Studie ADAPT+ übergegangen, dort allerdings auch weiter behandelt worden. Das heißt, man sieht in der ADAPT+ absolute Reproduzierbarkeit der Wirksamkeit zum Beispiel im Sinne des MG-ADL-Scores über einen Zeitraum – inzwischen voll publiziert – von 548 Tagen und das Ganze auch immer übersetzt, wie Frau Saber schon gesagt hat, in die Lebensqualität, wenn man hier zum Beispiel die Daten der CHAMPION-Studie vergleicht mit signifikanten MG-ADL-Werten zu Woche 26, allerdings die Reduktion der klinischen Symptomatik nicht übersetzt in einen signifikanten MG-QoL15r-Endpunkt. Das heißt, man hat den Vorteil hier nicht in der Lebensqualität gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Derwand. – Jetzt wieder Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ich möchte kurz etwas zu den gerade geäußerten Argumenten sagen. Diese Daten aus der einarmigen Verlängerung können wir nicht heranziehen. Wir brauchen Daten, ob sich zu Woche 24 oder 26 wirklich Vorteile von Efgartigimod gegenüber Ravulizumab und Eculizumab zeigen. Wie gesagt, wenn wir diese hätten, die haben wir hier nicht, kann man darüber reden, welche Analyse man sich anschaut, die vielleicht auch noch den Verlauf und damit das frühe Ansprechen in das Ergebnis einbezieht. Diese Daten haben wir hier leider nicht. Wenn wir auf Woche 20 oder so schauen, sehen wir keinen Unterschied, keinen signifikanten Vorteil von Efgartigimod gegenüber den beiden Substanzen der Vergleichstherapie. Damit ist die Diskussion zur Frage des Zusatznutzens ein wenig, ich sage einmal, müßig, aber trotzdem methodisch ganz wichtig.

Noch einmal zu den Unterschieden, die wir zwischen den Studien sehen: Für uns sind diese nicht geklärten Unterschiede in der Gabe von Immunglobulin und Plasmapherese zwischen den Studien weiterhin ein relevanter Punkt. Die länderspezifischen Unterschiede, wie gesagt, sind aus unserer Sicht keine Erklärung. Wir vermuten, dass hier Unterschiede in der Krankheitsaktivität vorlagen. Das sehen wir auch zu Baseline zwischen der ADAPT und der REGAIN. Da sehen wir konsistent über verschiedene krankheitsspezifische Charakteristika einen Trend hinsichtlich einer höheren Krankheitsaktivität in der Studie REGAIN.

In der CHAMPION sehen wir das nicht in dieser Deutlichkeit. Aber wie gesagt, selbst wenn die Patienten zu Baseline ähnlich waren, stellt sich die Frage, wie sich diese unterschiedliche Behandlung in der Begleittherapie während der Studie auf die Endpunkte auswirkt. Das ist für uns weiterhin ein relevanter Aspekt.

Jetzt komme ich zu der nächsten Frage: Wir sind noch auf einen anderen Aspekt in den Stellungnahmen aufmerksam geworden. Wir fanden interessant, dass von den Stellungnehmern genannt wurde, dass das Alter bei Auftreten der Erkrankung, also die Frage, haben wir eine Late-Onset- oder Early-Onset-Myasthenie als Effektmodifikator, in den Stellungnahmen genannt wurde und dass bei den Early-Onset tendenziell von einem besseren Ansprechen auszugehen ist. Es wird beschrieben, und das können wir auch bestätigen, dass während in der Studie zu Ravulizumab vorwiegend Late-Onset-Patienten waren, in der ADAPT-Studie sowohl Early-Onset-, also die besseren Ansprecher, als auch Late-Onset-Patienten waren. Dazu die Frage an die Kliniker: Habe ich das richtig wiedergegeben? Können Sie das noch einmal etwas detaillierter ausführen? Ich möchte betonen, wir sehen gravierende Unterschiede dahin gehend, dass die Patienten in der ADAPT-Studie einen deutlich früheren Krankheitsbeginn zeigen, als zum Beispiel die Patienten in der Ravulizumab-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich als erstes Frau Saber vom pU, die sich gemeldet hat, dann lasse ich die Kliniker zu Wort kommen.

Frau Dr. Saber (Argenx): Wir sehen in den Daten, die wir in Modul 4 vorgelegt haben, auch nach Woche 4 noch Vorteile und Trends zugunsten von Efgartigimod. Ich möchte aber wieder gerne die Relevanz des frühen Ansprechens hervorheben. Wir sehen dieses starke frühe Ansprechen konsistent über alle spezifischen Scores. Das ist aus unserer Sicht sehr relevant

im Therapiesetting der Myasthenia gravis. Das heißt, dieses frühe Ansprechen ist sehr entscheidend und auch patientenrelevant und auf jeden Fall zu berücksichtigen.

Bezüglich der Vor- und Begleittherapie möchte ich erwähnen, dass das hier zwischen den drei Studienpopulationen bezüglich der Standardtherapie sehr ausgeglichen ist.

Was die Notfalltherapie angeht, waren die Patienten in der Studie ADAPT in der Lage, eine Notfalltherapie im Falle einer klinischen Verschlechterung zu bekommen. Das war in dem Fall nur bei zwei Patienten im Placebo-Arm der Fall und bei einem Patienten im Efgartigimod-Arm.

Ich möchte gerne auch die krankheitsspezifischen Charakteristika hervorheben. Sie sagten soeben, dass Sie da gravierende Unterschiede sehen. Ich möchte gerne noch einmal auf die Vergleichbarkeit der Schwere der Erkrankung hinweisen. Wir haben diverse Scores abgebildet, die die Schwere der Erkrankung widerspiegeln. Ganz entscheidend ist hier der MG-ADL-Score, QMG, MGC. Wenn man sich die Daten anschaut, sieht man, dass die Schwere der Erkrankung gut ausgeglichen ist, unabhängig vom Alter, was Sie da gerade beschrieben haben. Auch die MGFA-Klasse, die die Schwere der Erkrankung widerspiegelt, ist zwischen den drei Studienpopulationen gut ausgeglichen. Die Dauer der Erkrankung liegt in den Studien bei ungefähr neun bis zehn Jahren. Das heißt, auch hier sprechen wir von einem ähnlich betroffenen Patientenkollektiv in allen drei Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Saber. – Von Frau Preukschat waren unmittelbar auch die Kliniker angesprochen worden. Haben Sie dem, was Frau Saber gesagt hat, noch etwas hinzuzufügen, oder möchten Sie das modifizieren, ausweiten? – Herr Professor Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Vielleicht noch einmal zu diesem Vergleich vier Wochen, 20 Wochen oder 26 Wochen: Wir haben zwei vollkommen unterschiedliche Ansätze, was zumindest die Gaben angeht. Beim Efgartigimod haben wir Infusionen viermal, jeweils einmal pro Woche, und dann je nach erneuter Krankheitsaktivität eine erneute Therapie. Beim Ravulizumab haben wir feste Zyklen, alle acht Wochen eine erneute Infusion. Somit muss man sich Gedanken machen, ob das wirklich zu Woche 26 oder Woche 24 ein fairer Vergleich sein kann, wenn wir hier einen klaren Cut setzen. Aus meiner Sicht nicht; denn wir haben, wie gesagt, vollkommen unterschiedliche Ansätze, einmal einen flexiblen, einmal einen festen Ansatz, sodass aus meiner Sicht das bestmögliche Ansprechen zu Woche 4 und Woche 26 der bestmögliche Vergleich ist, auch wenn er dadurch schwierig ist, dass wir andere Ansätze haben.

Zur anderen Frage: Es ist so, und das kennen wir aus einer Vielzahl anderer neuroimmunologischer Erkrankungen, dass insbesondere junge Patienten sehr gut auf immunmodulierende oder immunsuppressive Medikamente, Therapieansätze ansprechen, da hier scheinbar die Inflammation des Krankheitsprozesses stark im Vordergrund steht. Hier sehen wir ein sehr deutliches Ansprechen. Ähnliches gilt für die Krankheitsdauer. Auch das sehen wir bei anderen neuroimmunologischen Erkrankungen. Je länger die Krankheitsdauer ist und umso mehr Therapien bereits durchgeführt wurden, desto weniger wirken meistens neu eingesetzte Therapieverfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Frau Professor Schneider-Gold hat sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Ich wollte nur kurz die Unterschiede von Early- und Late-Onset-Myasthenie unterstützen. Wir müssen schauen, welche Patienten und welche Komorbiditäten wir haben. Insofern ist es nicht immer vergleichbar. Wir wissen, dass ältere Patienten mehr kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben und müssen dem gerecht werden. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen können insbesondere den Gebrauch von Steroid in hohen Dosen einschränken und eine Plasmapherese unmöglich machen. Insofern, denke ich, ist der klinische Alltag eine andere Sichtweise als ein reiner Vergleich. Es ist eine jeweilige Entscheidung für den individuellen

Patienten unter Berücksichtigung seines jeweiligen Zustandes und der Begleiterkrankungen. Natürlich ist es in den einzelnen Studien unterschiedlich leicht oder schwer gefallen, entsprechende Late-Onset-Myasthenie-Patienten mit ausreichender Gesundheit zu finden. Insofern kann man die Studienkollektive nicht so stricken, wie man sie vielleicht gerne hätte, und muss immer mit dem auskommen, was man rekrutieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schneider-Gold. – Herr Professor Sieb hat die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich will die Heterogenität des Krankheitsbildes unterstreichen. Diese Unterscheidung zwischen Early- und Late-Onset beschreibt nur das Phänomen, dass die Erkrankung insbesondere junge Frauen und ältere Männer betrifft, aber dass man das nicht irgendwie als Prädiktor für irgendetwas heranziehen kann. Es gibt weitere Faktoren: Welche Muskelgruppen sind bevorzugt betroffen? Kommt es zu einer Schwäche im Bereich des Mund-Rachen-Raums? Es ist ein Phänomen, dass die Erkrankung mit zunehmender Erkrankungsdauer an Intensität nachlässt. Bei alten Patienten sind intermittierende Erkrankungen in der geriatrischen Situation. Ich glaube, dass das schon eine – – Es ist ein heterogenes Krankheitsbild. Es ist überaus schwierig, überhaupt in Studien vergleichbare Patientenkollektive zu bilden. Das ist überaus schwierig. Es ist gefordert, dass eine individualisierte Therapie der Myasthenie sinnvoll und angebracht ist. Ich glaube, dass bei der Seltenheit der Erkrankung die Evidenzen an die Grenze dessen kommen, was klinisch sinnvoll und angebracht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Herr Derwand, bitte, danach Frau Preukschat.

Herr Dr. Derwand (Argenx): Ergänzend zur Frage von Frau Preukschat: Wir sehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien in der Vor- und Begleittherapie und besonders keinen altersabhängigen Unterschied bei den generalisierten Myasthenia gravis-Patienten, die eingeschlossen worden sind, mit einem zehnjährigen Verlauf, was die Standardtherapie angeht. Das heißt, unabhängig vom Auftreten, sei es Early- oder Late-Onset, sehen wir keine Unterschiede in der verwendeten, eingesetzten Standardtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt wieder Frau Preukschat.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich möchte doch einige Zahlen nennen. Die Zahlen aus der ADAPT-Studie zur Gabe einer Notfalltherapie sind schon gefallen. Da liegen wir bei vereinzelt 2 Prozent versus 3 Prozent. In der REGAIN-Studie liegen wir schon bei 10 Prozent versus 18 Prozent und in der CHAMPION-Studie bei 9 Prozent versus 17 Prozent. Auf Signifikanz würden wir hier nicht testen. Aber aus unserer Sicht sind das relevante und bedeutsame Unterschiede in der Begleitbehandlung.

Ergänzend zu dem schon umfangreich diskutierten Punkt, dass wir hier nicht die gleiche Beobachtungsdauer haben: Wir haben etwa sechs Wochen Unterschied, und wir haben das Problem, dass wir Daten nur bis Woche 20 zu Efgartigimod haben, was aus unserer Sicht keinen fairen Vergleich zwischen den Wirkstoffen ermöglicht. Dazu brauchen wir Daten für alle Wirkstoffe zu Woche 24. Dann wäre es mit Sicherheit spannend zu sehen, welches der bessere Therapieansatz ist, dieses patientenindividuelle, flexible Schema von Efgartigimod oder das feste Behandlungsschema in festen Abständen mit den Wirkstoffen der Vergleichstherapie. Ich kann nur mein Bedauern ausdrücken, dass wir diese Daten nicht haben und anregen, ob diese vielleicht in Zukunft noch generiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Saber vom pU, bitte.

Frau Dr. Saber (Argenx): Frau Preukschat, Sie haben den Einsatz von Notfalltherapien in der Studie REGAIN und ADAPT verglichen. Nun sehen wir, dass die Studie REGAIN ein Stück älter als die Studie ADAPT ist. Wie die Kliniker bereits ausgeführt haben, war es in der Vergangenheit so, dass IVIG nicht zur Behandlung einer myasthenen Krise eingesetzt wurden,

sondern auch chronisch. Das heißt, den Vergleich hier herzustellen, sehen wir so nicht als sachgerecht. Wenn wir uns die drei Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN generell anschauen, sehen wir, dass die Standardtherapien hier, wie Herr Derwand angeführt hat, ausgeglichen waren. Der Unterschied zwischen den drei Studien wäre vielleicht, dass in der Studie ADAPT die Patienten verpflichtet waren, ihre Standardtherapie weiterhin stabil zu bekommen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION durchaus angepasst werden durfte.

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

Frau Preukschat: Eine kurze Erwiderung dazu: Es ist richtig, dass die Studie REGAIN etwas älter ist als die anderen beiden. Aber das zeigt auch, dass dieses Argument für den Vergleich der ADAPT- und der CHAMPION-Studie hier nicht zieht. Wie gesagt, auch wenn es am Alter der Studien liegt, ist eine unterschiedliche Vergleichstherapie letztlich so oder so ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Herrn Wolff die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, sofern Sie es möchten, es darf natürlich auch ein anderer machen, und dann können wir die Anhörung beenden. Herr Wolff, bitte.

Herr Wolff (Argenx): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Ich möchte mich bei allen Beteiligten für den konstruktiven Austausch bedanken. Wie wir heute gehört haben, und es besteht sicherlich Konsens darüber, hat Efgartigimod einen sehr hohen therapeutischen Nutzen für Patienten und Ärzte in der Therapie der gMG. Gerne möchte ich zusammenfassen:

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN zeigen eine ausreichende Ähnlichkeit hinsichtlich relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind somit erfüllt. Indirekte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Frühes Ansprechen ist bei Patienten mit hochaktiver gMG besonders bedeutsam. Daher ist das statistisch signifikante frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod gegenüber der zVT in Woche 4 für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wir sehen in Woche 4 in der Verbesserung des MG-ADL einen statistisch signifikanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß. Dies spiegelt sich in der verbesserten Lebensqualität der Patienten wider. Deshalb ist aus unserer Sicht weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen auszusprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten dafür, dass Sie uns Antworten gegeben haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und zu bewerten haben. An dieser Stelle kann ich diese Anhörung schließen. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:24 Uhr