

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

**Zilucoplan
Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+**

Berlin, den 24. Juni 2024

www.akdae.de

Korrespondenzadresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)
Bundesärztekammer
Dezernat 6 – Wissenschaft, Forschung und Ethik
Herbert-Lewin-Platz 1
10623 Berlin

**Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft zur frühen
Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V: Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Anti-
körper+) zur**

IQWiG Dossierbewertung, Nr. 1795,
generalisierte Myasthenia gravis

Auftrag: A24-26, Version 1.0, Stand: 28.05.2024:

https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Zilucoplan_D-1041.pdf

G-BA Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1041:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1064/>

Inhaltsverzeichnis

TEIL 1: Allgemeine Aspekte.....	4
Arzneimittel.....	4
TEIL 2: Spezifische Aspekte.....	4
Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)	4
Bewertung der AkdÄ	4
Informationspool	5
Studien	5
Bewertung der AkdÄ	5
Studiendauer	5
Bewertung der AkdÄ	5
Studienpopulation	5
Endpunkte	6
Bewertung der AkdÄ	6
Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	6
Bewertung des IQWiG	6
Bewertung der AkdÄ	6
Fazit	6
Literaturverzeichnis	7

TEIL 1: Allgemeine Aspekte

Arzneimittel

Zilucoplan ist ein synthetisches makrozyklisches Peptid mit 15 Aminosäuren. Als C5-Inhibitor hemmt Zilucoplan die komplementvermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte. Es bindet spezifisch an C5 und hemmt dadurch dessen Spaltung durch die C5-Konvertase zu C5a und C5b, was zu einer Herunterregulierung der Assemblierung und zytolytischen Aktivität des Membranangriffskomplexes (MAC) führt. Darüber hinaus hindert Zilucoplan durch die Bindung an das C5b-Fragment von C5 sterisch die Bindung von C5b an C6, was die nachfolgende Assemblierung und Aktivität des MAC verhindert, sollte C5b gebildet werden (1).

Zilucoplan ist zugelassen als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind (1).

TEIL 2: Spezifische Aspekte

Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)

Die Fragestellung der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.8, Tab. 4]

Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab ^{b,c}

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.
c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.
AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Bewertung der AkdÄ

Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2). Weder der pU noch das IQWiG konnten Studien identifizieren, bei denen Zilucoplan mit der festgelegten ZVT verglichen wurde. In den Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 wurde Zilucoplan gegen Placebo getestet. Der pU legt einen indirekten Vergleich von Zilucoplan mit Ravalizumab mit Placebo als Brückenkompatorator vor, jedoch ist laut IQWiG der Vergleich aufgrund fehlender Informationen nicht aussagekräftig. Der Anhang mit diesem Vergleich wird nicht im geforderten detaillierten Format im Modul

4A vorgelegt, die Übertragbarkeit auf die Versorgung gemäß Leitlinie in Deutschland ist somit nicht gegeben.

Das IQWiG weist zu Recht daraufhin, dass der pU keine Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich durchgeführt habe, allerdings ohne im Einzelnen anzugeben, welche Informationen fehlen, um einen aussagekräftigen Vergleich zu ermöglichen.

Informationspool

Studien

Bewertung der AkdÄ

Die vom pU herangezogenen Zulassungsstudien MG0010 und MG0010 schlossen Patienten vom Schweregrad II bis IV der MGFA Clinical Classification ein (Myasthenia Gravis Foundation of America), also generalisierte Myasthenien mit milder, moderater und schwerer Symptomausprägung. Die deutsche Leitlinie Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome empfiehlt die für (hoch-)aktive Erkrankungsverläufe erst ab MGFA IIb und definiert zudem eigene klinische Kriterien ((2), S. 8 und 9). Der G-BA bestimmt die Indikation weniger deutlich „Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt“. Wenn dieses „Infrage-Kommen“ für den deutschen Versorgungskontext nach der Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ der DGN (2) definiert wird, muss die Zielgruppe enger gefasst (also schwerer betroffen) sein als in den genannten Zulassungsstudien. Insofern entsprechen die Studienpopulationen nicht genau der zu behandelnden Zielgruppe. [IQWiG Dossierbewertung, S. I.9–I.11]

Studiendauer

Bewertung der AkdÄ

Die Studiendauer ist mit 12 Wochen nicht ausreichend. Eine Studiendauer von 24 Wochen wäre aus klinischer Sicht dem chronischen Charakter der MG angemessen. Der G-BA fordert ebenfalls eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Auch die EMA hatte im Beratungsprozess zum Studiendesign mehrmals eine mindestens 24-wöchige Studiendauer empfohlen (3). Die Zulassungsstudien zu Zilucoplan MG0009 und MG0010 dauerten jedoch nur 12 Wochen (4).

Eine Mindeststudiendauer von 24 Monaten ist aber notwendig, um einerseits die mittelfristige Wirksamkeit und andererseits die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, beispielsweise Infektionen infolge der Immunsuppression, zu erfassen. Einschränkend ist anzumerken, dass dies allerdings in der Praxis oft schwer umsetzbar ist, da in beiden Studienarmen die Basisedikamente nicht verändert werden dürfen.

Studienpopulation

Die Studienpopulation ist nicht repräsentativ für die Zielgruppe. Die Studienpopulation beinhaltet Patienten der Klassen MGFA II bis IV und ist somit breiter gefasst als die Zielgruppe

für eine Zusatzbehandlung gemäß der Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ der DGN (2). Letztere behält sich eine Zusatzbehandlung der (hoch)aktiven Verlaufsform der Myasthenia gravis vor, während die Zulassungsstudien MG0009/MG0010 die Behandlung auch milderer und moderater Verlaufsformen vorsieht, ohne die genauen zusätzlichen Kriterien der Leitlinie (2) zu berücksichtigen. Letztere, schwerer betroffene Patienten, wären aber die korrekte Zielgruppe.

Bei der Analyse sind relevante auszuschließende Subgruppen (milder Verläufe bzw. Fälle mit MGFA V) nicht ausgeschlossen, die relevante Analyse wird nicht vorgelegt.

Endpunkte

Bewertung der AkdÄ

Die Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 untersuchen zwar Patienten-relevante Endpunkte:

- MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Scale
- Quantitative Myasthenia Gravis Score

Der Einsatz von Zilucoplan führt im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Zunahme des Scores für MG-DAL. Die Verbesserung durch Zilucoplan ist für die Patienten klinisch relevant. Ein Zusatznutzen konnte jedoch aufgrund des fehlenden aktiven Komparators nicht gezeigt werden.

Ein höherer Schaden gegenüber Placebo trat zwar nicht auf. Aufgrund der fehlenden Vergleiche zur ZVT (s. o.) ist aber die Relevanz der Ergebnisse für den Zusatznutzen ebenfalls nicht beurteilbar.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Bewertung des IQWiG

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Bewertung der AkdÄ

Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.

Fazit

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der ZVT. Ein **Zusatznutzen** ist damit **nicht belegt**.

Literaturverzeichnis

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Zilbrysq® (Zilucoplan) - Produktinformation. Amsterdam; 1.12.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_de.pdf.
2. Wiendl, H., Meisel, A., et. al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie; 2022. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2023_V1.2_1685089357760.pdf (abgerufen am 14.06.2024).
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Zilbrysq® (Zilucoplan) - Assessment Report. Amsterdam; 14.9.2023. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zilbrysq-epar-public-assessment-report_en.pdf.
4. Howard JF, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5):395–406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.