

# **Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis)**

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A25-160

Version: 1.0

Stand: 25.03.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2211

DOI: 10.60584/A25-160

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

23.12.2025

## Interne Projektnummer

A25-160

## DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A25-160>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Siegburger Str. 237  
50679 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [info@iqwig.de](mailto:info@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-160>.

### **Schlagwörter**

Nipocalimab, Myasthenia Gravis, Adolescent, Erwachsener, Nutzenbewertung, NCT04951622, NCT05265273

### **Keywords**

Nipocalimab, Myasthenia Gravis, Adolescent, Adult, Benefit Assessment, NCT04951622, NCT05265273

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Thomas Henze

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Die Beantwortung des Fragebogens zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung erfolgte durch Claudia Schlemminger.

Das IQWiG dankt der Betroffenen und der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Die Betroffene sowie die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Sascha Abbas
- Annalena Dunkel
- Dorothee Ehlert
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Snjezana Petzler
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher
- Min Ripoll
- Carolin Weigel

# Inhaltsverzeichnis

|                 | <b>Seite</b>   |
|-----------------|--|
| <b>1</b>        | <b>Hintergrund..... 1</b>  |
| 1.1             | Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1  |
| 1.2             | Verlauf des Projekts ..... 1   |
| 1.3             | Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2                                     |
| 1.4             | Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2                                    |
| <b>2</b>        | <b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>             |
| <b>Teil I:</b>  | <b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>   |
| <b>Teil II:</b> | <b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b> |

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Nipocalimab wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor oder muskelspezifische Tyrosinkinase aufweisen.

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nipocalimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2025 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen, die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der

gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie über die Kosten der Therapie für die GKV erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

| <b>Teil I – Nutzenbewertung</b>  |   |
|--|---|
| Kapitel I 1  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>  |
| Kapitel I 2 bis I 5  | <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>  |
| <b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b> |   |
| Kapitel II 1 bis II 3  | <p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.6 (Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben)</li></ul> |
| pU: pharmazeutischer Unternehmer; SGB: Sozialgesetzbuch                          |   |

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dokuments angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

| Name          | Frage 1 | Frage 2 | Frage 3 | Frage 4 | Frage 5 | Frage 6 | Frage 7 |
|---------------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|---------|
| Henze, Thomas | nein    | ja      | nein    | nein    | ja      | nein    | ja      |

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

|  | Seite |
|--|-------|
| I Tabellenverzeichnis .....  | I.3   |
| I Abkürzungsverzeichnis .....  | I.4   |
| I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....  | I.5   |
| I 2 Fragestellung.....   | I.14  |
| I 3 Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die jeweils eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt..... | I.16  |
| I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....   | I.16  |
| I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....   | I.16  |
| I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.16  |
| I 4 Fragestellung 3: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.....  | I.17  |
| I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....   | I.17  |
| I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....   | I.18  |
| I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.18  |
| I 5 Fragestellung 4: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.....                              | I.19  |
| I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool.....   | I.19  |
| I 5.1.1 Vom pU vorgelegte Daten .....  | I.20  |
| I 5.1.2 Vorgehen des pU zur Übertragung von Evidenz der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf die Population der Jugendlichen gemäß Fragestellung 4 .....  | I.22  |
| I 5.1.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten .....   | I.24  |
| I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen.....   | I.35  |
| I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.35  |
| I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung.....   | I.36  |
| I 7 Literatur.....   | I.37  |
| I Anhang A Suchstrategien.....   | I.40  |
| I Anhang B Charakteristika der Studie VIVACITY-MG3.....  | I.41  |
| I Anhang C Charakteristika der Studie VIBRANCE-MG .....  | I.46  |
| I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....   | I.50  |

# I Tabellenverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....   | 2            |
| Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nipocalimab .....  | I.6          |
| Tabelle 3: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.13         |
| Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nipocalimab .....  | I.14         |
| Tabelle 5: Angaben zu Vor – und Begleittherapie im Placeboarm der vom pU vorgelegten<br>Teilpopulation sowie der primären Wirksamkeitspopulation – Studie VIVACITY-MG3 .  | I.28         |
| Tabelle 6: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens .....  | I.36         |
| Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für die Übertragung von Evidenz<br>eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab +<br>Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie.....  | I.41         |
| Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für die Übertragung von<br>Evidenz eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich:<br>Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie .....  | I.43         |
| Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch in<br>der vom pU für die Übertragung von Evidenz bei Erwachsenen auf Jugendliche<br>herangezogenen Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich:<br>Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie ..... | I.44         |
| Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU ergänzend dargestellten 1-armigen Studie<br>VIBRANCE-MG: Nipocalimab + Begleittherapie .....   | I.46         |
| Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG,<br>Kohorte 1 (12 bis < 18 Jahre): Nipocalimab + Begleittherapie.....   | I.48         |
| Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch<br>in der vom pU dargestellten 1-armigen Studie VIBRANCE-MG, Kohorte 1 (12 bis < 18<br>Jahre): Nipocalimab + Begleittherapie .....   | I.49         |

# I Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AChR             | Acetylcholinrezeptor  |
| BSC              | Best supportive Care  |
| CD20             | Cluster-of-Differentiation-20   |
| CRF              | Case Report Form  |
| FcRn             | neonatales-kristallisierbares-Fragment  |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| IQWiG            | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen              |
| LRP4             | Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4                                      |
| MG-ADL           | Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living                                |
| MGFA             | Myasthenia Gravis Foundation of America                                       |
| MMRM             | Mixed Models for repeated Measures (gemischtes Modell mit Messwiederholungen) |
| MuSK             | muskelspezifische Tyrosinkinase   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| RCT              | Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)              |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |

## **I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung**

### **Hintergrund**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Nipocalimab gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 23.12.2025 übermittelt.

### **Fragestellung**

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 2 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nipocalimab

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>   |
|---------------|---|---|
| 1             | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan |
| 2             | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Rozanolixizumab   |
| 3             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt   | Eculizumab  |
| 4             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt | BSC <sup>d</sup>  |

a. Dargestellt ist jeweils 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. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine Thymektomie nicht infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.  
 c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird.  
 d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können unter anderem nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog zur Linderung der Symptome beitragen.

AChR: Acetylcholinrezeptor; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  
 MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

**Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die jeweils eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

***Ergebnisse***

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT) für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung zum Vergleich von Nipocalimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen für Fragestellungen 1 und 2 keine Daten vor.

***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellungen nicht belegt.

**Fragestellung 3: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

***Ergebnisse***

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Eculizumab für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt. Der pU sucht zusätzlich auch nach nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien zu Nipocalimab ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie. Für die Vergleichstherapie Eculizumab führt der pU für Fragestellung 3 keine entsprechende Informationsbeschaffung durch.

Der pU zieht die 1-armige Studie VIBRANCE-MG zu Nipocalimab ergänzend für die Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 4 heran. Dabei ist unklar, ob in diese Studie auch Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis entsprechend Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Das Vorgehen bleibt ohne Konsequenz, da die Studie VIBRANCE-MG keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für Fragestellung 3 erlaubt und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Insgesamt liegen für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

### **Fragestellung 4: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

#### ***Ergebnisse***

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Best supportive Care (BSC) für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt. Der pU sucht auch nach nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien zu Nipocalimab ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie. Er identifiziert die 1-armige Studie VIBRANCE-MG zu Nipocalimab bei Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Myasthenia gravis. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung überträgt der pU die Ergebnisse einer Teilpopulation der RCT VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis auf die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren gemäß Fragestellung 4. Die Ergebnisse der Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG stellt der pU ergänzend im Rahmen der Übertragung von Evidenz für Fragestellung 4 dar.

#### *Vom pU vorgelegte Daten*

##### *RCT VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen*

Die Studie VIVACITY-MG3 ist eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich einer Behandlung von Nipocalimab mit Placebo über 24 Wochen, jeweils zusätzlich zu einer aktuell bestehenden stabilen Therapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia-Gravis-Foundation-of-America(MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Screening und zudem einen Myasthenia-Gravis-Activities-of-Daily-Living(MG-ADL)-Score  $\geq 6$  zum Screening und zu Baseline aufwiesen. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten ein suboptimales Ansprechen auf die

aktuelle stabile Therapie haben oder die Begleitmedikation aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit  $\geq 4$  Wochen vor Screening abgesetzt haben. In die Studie wurden insgesamt 199 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Nipocalimab (N = 100) oder Placebo (N = 99) zugeteilt. Nipocalimab und Placebo wurden jeweils als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Nipocalimab erfolgte gemäß Fachinformation.

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und / oder Immunsuppressiva und / oder Glukokortikoiden erhielten, mussten sie diese als Begleitmedikation in der Studie mit stabilem Regime und stabiler Dosis fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden.

#### 1-armige Studie VIBRANCE-MG bei Kindern und Jugendlichen

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine laufende, 1-armige Studie zu Nipocalimab zusätzlich zu einer aktuell bestehenden stabilen Therapie. Eingeschlossen werden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis  $< 18$  Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die eine MGFA-Klassifizierung von II bis IV aufweisen. Darüber hinaus sollen die Patientinnen und Patienten ein suboptimales Ansprechen auf die aktuelle stabile Therapie haben oder die Begleitmedikation aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit  $\geq 4$  Wochen vor Screening abgesetzt haben. Der Studieneinschluss ist auf Patientinnen und Patienten mit anti-AChR- oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis beschränkt. Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten erfolgt in 2 Alterskohorten, wobei für die vorliegende Fragestellung ausschließlich Kohorte 1 von Interesse ist, da nur in diese Kohorte Jugendliche im Alter von 12 bis  $< 18$  Jahren eingeschlossen wurden. In die Kohorte wurden bisher insgesamt 9 Jugendliche eingeschlossen. Nipocalimab wurde als intravenöse Infusion gemäß Fachinformation verabreicht.

Die Vorgaben zur Begleitmedikation entsprechen größtenteils denen der Studie VIVACITY-MG3.

#### Vorgehen des pU zur Übertragung von Evidenz der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf die Population der Jugendlichen gemäß Fragestellung 4

Ziel des pU ist die Übertragung eines Zusatznutzens von Nipocalimab bei Erwachsenen auf Basis einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 (51 vs. 40 Patientinnen und Patienten) auf die Patientengruppe der Jugendlichen entsprechend Fragestellung 4 (Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis). Für den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung definiert der pU Refraktärität als eine anhaltende

Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), operationalisiert als Behandlung mit  $\geq 2$  immunsuppressiven Therapien als i) Monotherapien oder als ii) Kombinationstherapie oder iii) Behandlung mit  $\geq 1$  immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen. Der pU geht davon aus, dass mit der Placebo-kontrollierten Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen geeignete vergleichende Evidenz gegenüber der für Jugendliche gemäß Fragestellung 4 definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliege. Darüber hinaus legt der pU ergänzend Ergebnisse jugendlicher Patientinnen und Patienten der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG (N = 8) für einen gemäß pU Abgleich der Effektrichtungen zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vor.

Der pU leitet zunächst für Erwachsene einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab und auf Basis der Übertragung von Evidenz für Jugendliche gemäß Fragestellung 4 einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nipocalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ab.

*Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen nicht zur Übertragung eines Zusatznutzens geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht*

Es liegen keine geeigneten Daten bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA für Jugendliche gemäß Fragestellung 4 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor, da die Therapie im Vergleichsarm (Placebo + Begleittherapie) in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht. Somit kann auch kein Zusatznutzen von Erwachsenen auf Jugendliche übertragen werden. Dies wird nachfolgend erläutert.

- Bei den Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 liegt eine unzureichende Krankheitskontrolle vor. In dieser Situation wird gemäß S2k-Leitlinie, sofern weitere Therapieoptionen bestehen, eine Eskalation der Therapie empfohlen. Mit Ausnahme der Dosierung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei medizinischer Notwendigkeit waren Anpassungen der Begleitmedikation während der Studie jedoch nicht erlaubt. Ein Hinweis in den Einschlusskriterien der Studie VIVACITY-MG3, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und / oder Baseline optimiert sein sollte, wurde erst im Protokoll (mit Amendment 1) aufgenommen, als bereits 42 % der randomisierten Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen waren. Darüber hinaus finden sich keine Hinweise in den Studienunterlagen, dass Therapieoptimierungen vor der stabilen Therapiephase vor Studienbeginn (bspw. die Hinzunahme oder der Wechsel von Wirkstoffklassen, Dosisanpassungen) dokumentiert wurden.

- Anhand der Angaben zur stabilen Begleitmedikation im Placeboarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation ist davon auszugehen, dass bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben. Beispielsweise erhielten 17,5 % der Patientinnen und Patienten ausschließlich eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten erhielten die gemäß S2k-Leitlinie gängige Therapie einer Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva.
- Dass potenziell bereits während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase ein Bedarf an Therapieanpassungen bestand, zeigen Daten der offenen Extensionsphase, in der auch alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Nipocalimab behandelt wurden und in der Anpassungen der Begleitmedikation wieder erlaubt waren. Bei 21,6 % der Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation, die im Placeboarm Nipocalimab in der Extensionsphase erhielten, erfolgte trotz zusätzlicher Gabe von Nipocalimab eine Dosiserhöhung (8,0 %) oder der Beginn einer neuen Begleitmedikation (13,6 %).
- Angaben zu Vortherapien (inklusive Thymektomie) bzw. Informationen, dass die bestehende Therapie vor Studienbeginn optimiert wurde, liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht vor. Lediglich bei 16 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Gesamtpopulation der Studie VIVACITY-MG3 erfolgte eine Thymektomie, obwohl bei Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation ausmachen, gemäß S2k-Leitlinie eine Thymektomie Therapiestandard ist.

#### *Weitere Anmerkungen*

- Wenn auch keine einheitliche Definition der Refraktärität besteht, ist die vom pU post hoc verwendete Definition zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit refraktärer anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis insgesamt mit Unsicherheit behaftet und nicht unmittelbar nachvollziehbar.
- Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die vom pU ergänzend herangezogene Kohorte 1 der Studie VIBRANCE-MG, die ausschließlich Jugendliche umfasst, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.
- Der pU führt für weitere Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch. Der pU legt entsprechend auch keine vergleichenden Daten zwischen Nipocalimab und BSC für Jugendliche vor. Darüber hinaus wird eine Informationsbeschaffung für erwachsene Patientinnen und Patienten zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber BSC entsprechend der Fragestellung 4, von der auf Jugendliche übertragen werden soll, nicht dargestellt.

- Unabhängig davon, dass die Therapie im Vergleichsarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht, unterscheiden sich die vom pU herangezogenen Populationen der Studien VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen und VIBRANCE-MG bei Jugendlichen hinsichtlich der bestehenden Krankheitsschwere deutlich, was eine Übertragung von Evidenz von einer Population auf eine andere erschwert.

Die vorgelegten Daten sind insgesamt nicht geeignet für eine Übertragung von Evidenz von Erwachsenen auf Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.

### ***Ergebnisse zum Zusatznutzen***

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Nipocalimab.

Tabelle 3: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|---|---|
| 1             | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Ecilizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2             | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Rozanolixizumab   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 3             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt   | Ecilizumab  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 4             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt | BSC <sup>d</sup>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |

a. Dargestellt ist jeweils 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. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine Thymektomie nicht infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird.

d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können unter anderem nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog zur Linderung der Symptome beitragen.

AChR: Acetylcholinrezeptor; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergeben sich die in Tabelle 4 dargestellten Fragestellungen.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nipocalimab

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>   |
|---------------|---|---|
| 1             | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan |
| 2             | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Rozanolixizumab   |
| 3             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt   | Eculizumab  |
| 4             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt | BSC <sup>d</sup>  |

- a. Dargestellt ist jeweils 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. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine Thymektomie nicht infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.  
 c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird.  
 d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können unter anderem nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog zur Linderung der Symptome beitragen.

AChR: Acetylcholinrezeptor; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss;  
 MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden Studien mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht dem Einschlusskriterium des pU.

### **I 3 Fragestellungen 1 und 2: Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die jeweils eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

#### **I 3.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nipocalimab (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Nipocalimab (letzte Suche am 06.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nipocalimab (letzte Suche am 23.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nipocalimab (letzte Suche am 22.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nipocalimab (letzte Suche am 08.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung zum Vergleich von Nipocalimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Somit liegen für Fragestellungen 1 und 2 keine Daten vor.

#### **I 3.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung keine Daten vor. Es ergibt sich jeweils kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellungen nicht belegt.

#### **I 3.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Fragestellungen 1 und 2 der vorliegenden Dossierbewertung keine Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nipocalimab für diese Fragestellungen nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

#### **I 4 Fragestellung 3: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

##### **I 4.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nipocalimab (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Nipocalimab (letzte Suche am 06.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nipocalimab (letzte Suche am 23.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nipocalimab (letzte Suche am 22.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nipocalimab (letzte Suche am 08.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Eculizumab für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt. Der pU sucht zusätzlich auch nach nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien zu Nipocalimab ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie. Für die Vergleichstherapie Eculizumab führt der pU für Fragestellung 3 keine entsprechende Informationsbeschaffung durch.

Der pU zieht die 1-armige Studie VIBRANCE-MG [2-5] zu Nipocalimab ergänzend für die Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 4 (siehe Abschnitt I 5.1) heran. Es ist allerdings unklar, ob in diese Studie auch Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis entsprechend Fragestellung 3 der vorliegenden Nutzenbewertung eingeschlossen wurden. Das Vorgehen bleibt ohne Konsequenz, da die Studie VIBRANCE-MG keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Eculizumab für Fragestellung 3 erlaubt und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant ist.

Insgesamt liegen für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor.

#### **I 4.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie liegen für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit für diese Fragestellung nicht belegt.

#### **I 4.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da der pU für die Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten zur Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorgelegt hat, ist ein Zusatznutzen von Nipocalimab für diese Fragestellung nicht belegt.

Die Einschätzung entspricht der des pU.

## **I 5 Fragestellung 4: Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt**

### **I 5.1 Informationsbeschaffung und Studienpool**

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Nipocalimab (Stand zum 10.10.2025)
- bibliografische Recherche zu Nipocalimab (letzte Suche am 06.10.2025)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Nipocalimab (letzte Suche am 23.10.2025)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Nipocalimab (letzte Suche am 22.10.2025)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Nipocalimab (letzte Suche am 08.01.2026), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU ergab die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Best supportive Care (BSC) für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.

Der pU sucht auch nach nicht randomisierten und nicht vergleichenden Studien zu Nipocalimab ohne Einschränkung auf eine Vergleichstherapie. Er identifiziert die 1-armige Studie VIBRANCE-MG zu Nipocalimab bei Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Myasthenia gravis. Eine Informationsbeschaffung für die zweckmäßige Vergleichstherapie führt der pU nicht durch.

Zur Ableitung des Zusatznutzens für Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung überträgt der pU die Ergebnisse einer Teilpopulation der RCT VIVACITY-MG3 [6-10] zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis auf die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren gemäß Fragestellung 4. Eine Informationsbeschaffung zu RCTs für erwachsene Patientinnen und Patienten zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber BSC entsprechend der Fragestellung 4, von der auf Jugendliche übertragen werden soll, stellt der pU nicht dar. Die Ergebnisse der Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG stellt der pU ergänzend im Rahmen der Übertragung von Evidenz für Fragestellung 4 dar.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet, um Aussagen zum Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber BSC bei Jugendlichen mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

### **I 5.1.1 Vom pU vorgelegte Daten**

#### **Studie VIVACITY-MG3**

Die Studie VIVACITY-MG3 ist eine laufende, doppelblinde RCT zum Vergleich einer Behandlung von Nipocalimab mit Placebo über 24 Wochen, jeweils zusätzlich zu einer aktuell bestehenden stabilen Therapie. In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia-Gravis-Foundation-of-America(MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Screening und zudem einen Myasthenia-Gravis-Activities-of-Daily-Living(MG-ADL)-Score  $\geq 6$  zum Screening und zu Baseline aufwiesen. Darüber hinaus sollten die Patientinnen und Patienten ein suboptimales Ansprechen auf die aktuelle stabile Therapie haben oder die Begleitmedikation aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit  $\geq 4$  Wochen vor Screening abgesetzt haben. Mit Amendment 2 des Studienprotokolls vom 11. Januar 2023 wurde der Einschluss auf Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-, anti-MuSK- und / oder anti-Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches-Protein-4(LRP4)-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis beschränkt und keine weiteren Patientinnen und Patienten mit seronegativem Antikörperstatus mehr eingeschlossen.

In die Studie wurden insgesamt 199 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Nipocalimab (N = 100) oder Placebo (N = 99) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Antikörperstatus (anti-AChR- und / oder anti-MuSK-Antikörper-positiv vs. anti-AChR- und anti-MuSK-Antikörper-negativ), MG-ADL-Score ( $\leq 9$  vs.  $> 9$ ) und Region (Ostasien vs. USA vs. Rest der Welt).

Nipocalimab und Placebo wurden jeweils als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Nipocalimab erfolgte gemäß Fachinformation [11].

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und / oder Immunsuppressiva (erlaubt waren Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder Glukokortikoiden erhielten, mussten sie diese als Begleitmedikation in der Studie mit stabilem Regime und stabiler Dosis fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details zur Vor und Begleittherapie siehe Tabelle 8 in I Anhang B und Abschnitt I 5.1.3). Lediglich für Acetylcholinesterase-Inhibitoren waren

Anpassungen der Dosierung während der Studie bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt. Vor Studieneinschluss bestehende nicht medikamentöse Maßnahmen wie beispielsweise Bewegungstherapie durften während der Studie beibehalten werden. Bei klinischer Verschlechterung waren Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline als Notfalltherapien im Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes erlaubt, führten aber zum Abbruch der Studienmedikation in der doppelblinden Studienphase.

Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten 24-wöchigen Behandlungsphase gingen die Patientinnen und Patienten des Interventions- und Vergleichsarms in die offene Extensionsphase der Studie über, in der alle Patientinnen und Patienten Nipocalimab erhielten.

Der primäre Endpunkt der Studie ist die durchschnittliche Veränderung im Gesamtscore des MG-ADL über die Wochen 22, 23 und 24 der doppelblinden Behandlungsphase im Vergleich zu Baseline. Weitere patientenrelevante Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Nebenwirkungen erhoben.

Weitere Charakteristika der Studie VIVACITY-MG3 sind in Tabelle 7 und Tabelle 8 im I Anhang B dargestellt).

### **Studie VIBRANCE-MG**

Die Studie VIBRANCE-MG ist eine laufende, 1-armige Studie zu Nipocalimab zusätzlich zu einer aktuell bestehenden stabilen Therapie. Eingeschlossen werden Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die eine MGFA-Klassifizierung von II bis IV aufweisen. Darüber hinaus sollen die Patientinnen und Patienten ein suboptimales Ansprechen auf die aktuelle stabile Therapie haben oder die Begleitmedikation aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit  $\geq 4$  Wochen vor Screening abgesetzt haben.

Der Studieneinschluss ist auf Patientinnen und Patienten mit anti-AChR- oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis beschränkt.

Die Aufnahme der Patientinnen und Patienten erfolgt in 2 Alterskohorten. In Kohorte 1 wurden zunächst insgesamt 9 Jugendliche im Alter von 12 bis < 18 Jahren eingeschlossen. Im Anschluss sollte die Aufnahme von Patientinnen und Patienten im Alter von 2 bis < 12 Jahren in Kohorte 2 erfolgen. Zum Zeitpunkt des Datenschnitts am 23.08.2024 wurden noch keine Kinder in die Kohorte 2 eingeschlossen. Die Altersgruppe der Kohorte 2 ist ohnehin nicht von der Zulassung von Nipocalimab umfasst und daher für die Nutzenbewertung nicht relevant.

Nipocalimab wurde als intravenöse Infusion gemäß Fachinformation verabreicht [11].

Falls die Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und / oder Immunsuppressiva (erlaubt waren Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder Glukokortikoiden erhielten, mussten sie diese als Begleitmedikation in der Studie mit – wenn möglich – stabilem Regime und stabiler Dosis fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details siehe Tabelle 11, I Anhang C). Lediglich für Acetylcholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung während der Studie bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt. Vor Studieneinschluss bestehende nicht medikamentöse Maßnahmen wie beispielsweise Bewegungstherapie durften während der Studie beibehalten werden. Bei klinischer Verschlechterung waren Notfalltherapien, wie z. B. Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline im Ermessen der Prüffärztin / des Prüffarztes erlaubt.

Nach Abschluss der 24-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten an der Extensionsphase der Studie teilnehmen und weiterhin Nipocalimab erhalten.

Primäre Endpunkte der Studie sind der Effekt auf das Gesamt-Serum-Immunglobulin G, unerwünschte Ereignisse sowie die Pharmakokinetik von Nipocalimab. Weitere patientenrelevante Endpunkte werden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität erhoben.

Weitere Charakteristika der Studie VIBRANCE-MG sind in Tabelle 10 und Tabelle 11 im I Anhang C dargestellt.

#### **I 5.1.2 Vorgehen des pU zur Übertragung von Evidenz der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf die Population der Jugendlichen gemäß Fragestellung 4**

Ziel des pU ist die Übertragung eines Zusatznutzens von Nipocalimab bei Erwachsenen auf Basis der Studie VIVACITY-MG3 auf die Patientengruppe der Jugendlichen entsprechend Fragestellung 4. Für die Übertragbarkeit eines Zusatznutzens von erwachsenen Patientinnen und Patienten auf Jugendliche beschreibt der pU unter Bezugnahme auf den European Public Assessment Report (EPAR) [12], dass die Mindestvoraussetzungen für die Übertragung von Evidenz gegeben seien. Dies sind aus seiner Sicht ein vergleichbarer Wirkmechanismus und vergleichbare Pharmakokinetik sowie ein vergleichbares Erkrankungsbild zwischen Erwachsenen und Jugendlichen.

Im Zusammenhang mit dem Erkrankungsbild und dem Verlauf der Erkrankung zitiert der pU 3 Beobachtungsstudien bei Kindern und Jugendlichen mit Myasthenia gravis [13-15]. Gemäß pU geben die Studien einen Anhaltspunkt, dass der Krankheitsverlauf bei postpubertären Jugendlichen mit bereits generalisierter Myasthenia gravis und unzureichendem Ansprechen auf die Standardtherapie dem Verlauf bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit

generalisierter Myasthenia gravis ähnelt. Die häufigere Generalisierung der Symptome, die intensivere Behandlung und die höhere Krankheitslast bei postpubertären Patientinnen und Patienten spiegeln dabei die Merkmale der adulten Myasthenia gravis wider.

Bezüglich der Behandlung der Erkrankung gibt der pU unter Zitierung der deutschen S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome [16] an, dass die medikamentöse Behandlung der Myasthenia gravis bei Jugendlichen wie bei Erwachsenen erfolgen und sich am Antikörpersubtyp und der Krankheitsaktivität orientieren soll. Darüber hinaus liegen gemäß pU konsistente Wirksamkeits- und Verträglichkeitsergebnisse bei Erwachsenen in der vergleichenden Studie VIVACITY-MG3 sowie bei Jugendlichen in der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG vor.

Der pU geht davon aus, dass mit der Placebo-kontrollierten Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen geeignete vergleichende Evidenz gegenüber der für Jugendliche gemäß Fragestellung 4 definierten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vorliege. Es sei im Rahmen der Einschlusskriterien sichergestellt, dass alle Bestandteile der Standardtherapie zu Studieneinschluss optimiert werden mussten. Weiterhin gibt der pU an, die verabreichten Begleittherapien in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG abgeglichen zu haben.

Für die Darstellung von Ergebnissen der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen schränkt der pU die Studienpopulation auf Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis entsprechend Fragestellung 4 bei Jugendlichen ein. Er gibt unter Verweis auf die tragenden Gründe zum Nutzenbewertungsverfahren zu Efgartigimod alfa [17] an, sich für die Definition der Refraktärität für anti-AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis an der im Rahmen der Zulassung für Eculizumab eingeführten Operationalisierung zu orientieren. Für den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung definiert der pU Refraktärität als eine anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), operationalisiert als Behandlung mit  $\geq 2$  immunsuppressiven Therapien als i) Monotherapien oder als ii) Kombinationstherapie oder iii) Behandlung mit  $\geq 1$  immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen.

Für die Ableitung eines Zusatznutzens zieht der pU Ergebnisse dieser so gebildeten Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab + Begleittherapie (N = 51) versus Placebo + Begleittherapie (N = 40) heran. Zusätzlich zieht er, sofern sich in der gesamten Teilpopulation der Studie statistisch signifikante Ergebnisse zeigen, ergänzend die weiter eingeschränkte Patientenpopulation der 18- bis 44-Jährigen (N = 11 vs. N = 17) heran. Darüber hinaus legt der pU ergänzend Ergebnisse jugendlicher Patientinnen und Patienten der 1-armigen Studie

VIBRANCE-MG (N = 8) für einen Abgleich der Effektrichtungen zwischen Erwachsenen und Jugendlichen vor.

Die Ableitung des Zusatznutzens basiert der pU auf den Daten der Studie VIVACITY-MG3 und leitet zunächst bei Erwachsenen einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen ab. Er überträgt diese Evidenz auf Jugendliche gemäß Fragestellung 4 und leitet insgesamt einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Nipocalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC ab.

### **I 5.1.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Daten**

#### **Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen nicht zur Übertragung des Zusatznutzens geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht**

Der Ansatz des pU, Studienergebnisse von älteren Patientinnen und Patienten auf Jugendliche (ab 12 Jahren) entsprechend Fragestellung 4 der vorliegenden Dossierbewertung zu übertragen, ist aufgrund von fehlenden direkt vergleichenden Studien bei Jugendlichen nachvollziehbar. Bei der bereits generalisierten Myasthenia gravis ist in den Populationen der jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren und Erwachsenen von einem ähnlichen Erkrankungsbild und -verlauf auszugehen. Gemäß S2k-Leitlinie werden beide Patientengruppen auch hinreichend ähnlich bezüglich der Standardtherapie behandelt [16].

Eine Übertragung von Evidenz auf Basis der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf Jugendliche gemäß Fragestellung 4 ist nicht sachgerecht, da die Therapie im Vergleichsarm (Placebo + Begleittherapie) in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht. Somit liegen keine geeigneten Daten bei Erwachsenen gegenüber der vom G-BA für Jugendliche gemäß Fragestellung 4 festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC vor, sodass auch kein Zusatznutzen von Erwachsenen auf Jugendliche übertragen werden kann. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

#### ***Zweckmäßige Vergleichstherapie BSC und deren Einordnung in der Studie VIVACITY-MG3***

Für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, wurde BSC als zweckmäßige Vergleichstherapie festgelegt. Als BSC wird gemäß Hinweisen des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Zudem wird gemäß G-BA vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive

Basistherapie erhalten. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch gemäß G-BA davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine Thymektomie nicht infrage kommt oder die Patientinnen und Patienten diese bereits erhalten haben.

In die Studie VIBRACITY-MG3 wurden Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die zu Studienbeginn mit einem MG-ADL-Score  $\geq 6$  symptomatisch waren sowie ein suboptimales Ansprechen auf die aktuelle Therapie gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers hatten oder bei denen die Therapie aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit vor Screening abgesetzt wurde.

Der pU zieht zur Übertragung der Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 auf Jugendliche gemäß Fragestellung 4 der vorliegenden Nutzenbewertung eine Teilpopulation mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis heran. In dieser Teilpopulation hatten 86 % der Patientinnen und Patienten eine generalisierte Myasthenia gravis mit einem MGFA-Status  $\geq$  IIb (siehe Tabelle 9, I Anhang B). Somit lag zu Studieneinschluss bei mindestens diesen Patientinnen und Patienten eine gemäß S2k-Leitlinie (hoch)-aktive generalisierte Myasthenia gravis vor [16]. Darüber hinaus lag der mittlere Gesamtscore des MG-ADL, der die patientenberichtete Symptomatik der Erkrankung sowie Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten erfasst, bei 9 Punkten (auf einer Skala von 0 bis 24). Bei diesen Patientinnen und Patienten liegt eine unzureichende Krankheitskontrolle vor. In dieser Situation wird gemäß S2k-Leitlinie, sofern weitere Therapieoptionen bestehen, eine Eskalation der Therapie empfohlen [16].

### ***Erfolgte Therapieoptimierung vor Studienbeginn nicht nachvollziehbar***

Im Interventionsarm erhielten die Patientinnen und Patienten zusätzlich zu ihrer bestehenden stabilen Therapie zur Therapieeskalation Nipocalimab, während sie im Vergleichsarm lediglich Placebo zusätzlich zu ihrer bestehenden Therapie erhielten. Die stabile Therapie vor Studienbeginn war wie folgt definiert: i) Acetylcholinesterase-Inhibitoren: stabiles Regime und Dosis seit  $\geq 2$  Wochen vor Screening; ii) Glukokortikoide: stabiles Regime und stabile Dosis seit  $\geq 4$  Wochen vor Baseline; iii) Immunsuppressiva: seit  $\geq 6$  Monaten und mit stabiler Dosis seit  $\geq 3$  Monaten vor Baseline. Eine Vorgabe zur Anzahl bzw. Kombination der genannten Therapieoptionen in der zu Studieneinschluss bestehenden Therapie bestand nicht. Die zu Studienbeginn stabile Therapie musste auch im Studienverlauf in stabilem Regime und stabiler Dosierung fortgeführt werden. Lediglich für Acetylcholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung während der Studie bei medizinischer Notwendigkeit erlaubt. Bei klinischer Verschlechterung waren Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline als

Notfalltherapien im Ermessen der Prüferin / des Prüfers erlaubt, führten aber zum Abbruch der Studienmedikation in der doppelblinden Studienphase. Andere Notfalltherapien wie das Erhöhen der Dosis der Begleitmedikation oder orale oder intravenöse Kortikosteroide waren nicht erlaubt.

Somit waren Anpassungen der Medikation weder in einem definierten Zeitraum vor noch während (mit Ausnahme der Acetylcholinesterase-Inhibitoren) der Studie vorgesehen (siehe Tabelle 8 im I Anhang B). Mit Protokoll Amendment 1 vom 21. Juli 2022 wurde zwar in den Einschlusskriterien ein Hinweis eingefügt, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und / oder Baseline optimiert sein sollte und die Prüferinnen und Prüfer dazu ermutigt werden, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thyrektomie, vor Studieneinschluss in Betracht zu ziehen. Bis zum Zeitpunkt dieser Protokolländerung waren jedoch bereits 83 der randomisierten Patientinnen und Patienten (42 %) in die Studie eingeschlossen, davon 39 in den Vergleichsarm (39 % bezogen auf die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm), für die der Hinweis der Therapieoptimierung somit noch nicht bestand. Der Anteil an Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation, die vor Protokoll Amendment 1 eingeschlossen wurden, ist unklar. Es wird allerdings davon ausgegangen, dass der Anteil ähnlich ist wie in der Gesamtpopulation. Es finden sich auch keine Hinweise in den Studienunterlagen wie beispielsweise in der Case Report Form (CRF), dass eine Therapieoptimierung vor der stabilen Therapiephase vor Studienbeginn (beispielsweise die Zunahme oder der Wechsel von Wirkstoffklassen, Dosisanpassungen) dokumentiert wurde. Die Aussage des pU, dass vor Studienbeginn eine Therapieoptimierung erfolgt war, kann insgesamt nicht nachvollzogen werden.

Es ist vielmehr davon auszugehen, dass zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden. Dies wird nachfolgend anhand der Angaben zu Begleit- und Vortherapien für den Vergleichsarm der Studie VIVACITY-MG3 im Abgleich mit den Behandlungsoptionen gemäß S2k-Leitlinie [16] gezeigt.

### ***Behandlungsoptionen im Anwendungsgebiet gemäß S2k-Leitlinie***

Gemäß S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome stellt neben der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren eine Kombinationsbehandlung mit Glukokortikoiden und / oder nicht steroidalen Immunsuppressiva zunächst das gängige Therapieregime der generalisierten Myasthenia gravis dar [16]. Gemäß S2k-Leitlinie wird bei milder/moderater Myasthenia gravis ein Eskalationsansatz empfohlen, bei dem mit niedrigpotenteren Medikamenten mit lange bekanntem und relativ sicherem Risikoprofil begonnen und bei Nachweis von weiterer Erkrankungsaktivität eine Eskalation zu potenteren Medikationen durchgeführt wird. Dabei werden Glukokortikoide meist mit einem steroidsparenden Immunsuppressivum, insbesondere Azathioprin, kombiniert [16]. Bei (hoch-)aktiven generalisierten Verläufen kommen gemäß S2k-Leitlinie schließlich weitere

Therapieoptionen wie Komplementinhibitoren und Modulatoren des neonatalen-kristallisierbares-Fragment(Fc)-Rezeptors(FcRn) oder Cluster-of-Differentiation-20(CD20)-Antikörper in Betracht [16]. Bei anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis stellt eine möglichst frühzeitige Thymektomie nach Diagnosestellung eine wichtige Therapie dar. Zusätzlich werden auch nicht medikamentöse Therapien, die u. a. Physio- und Ergotherapie, Logopädie, neuropsychologische Therapie, Bewegungs-, Trainings- und Entspannungstherapien umfassen, als unverzichtbare Säule in der Therapie der Myasthenia gravis genannt [16].

Es wird davon ausgegangen, dass das vorliegende Anwendungsgebiet grundsätzlich Patientinnen und Patienten mit einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis umfasst. Bis auf die Komplementinhibitoren, FcRn-Modulatoren und CD20-Antikörper sind alle zuvor genannten medikamentösen und nicht medikamentösen Therapien von der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Fragestellung 4 umfasst.

***Auf Basis vorliegender Angaben zur Vor- und Begleitmedikation ist von weiteren Optionen zur Therapieoptimierung auszugehen***

Für die Population der Fragestellung 4 ist von zentraler Bedeutung, dass im Vergleich zur Zusatztherapie mit Nipocalimab eine Therapieoptimierung, wenn noch Optionen zur Therapieoptimierung vorhanden sind, erfolgt.

Tabelle 5 stellt die vorliegenden Informationen zu Begleit- und Vortherapien im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 dar. Zusätzlich wird auch der Vergleichsarm der präspezifizierten Wirksamkeitspopulation dargestellt, der alle Patientinnen und Patienten mit seropositiver (anti-AChR-, -MuSK-, oder -LRP4-Antikörper) generalisierter Myasthenia gravis betrachtet. Dies ist darin begründet, dass in der vom pU vorgelegten Teilpopulation Informationen zu Vortherapien gänzlich fehlen und darüber hinaus die verwendete Definition der Refraktärität des pU nicht unmittelbar nachvollziehbar ist (siehe nachfolgenden Abschnitt zu weiteren Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten). In dieser Wirksamkeitspopulation erfolgte kein Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (n = 35) sowie Patientinnen und Patienten mit anti-LRP4-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (n = 1).

Tabelle 5: Angaben zu Vor – und Begleittherapie im Placeboarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation sowie der primären Wirksamkeitspopulation – Studie VIVACITY-MG3 (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoffklasse oder Kategorie<br>Wirkstoff oder Wirkstoffklasse                                  | Patientinnen und Patienten mit Vor- /<br>Begleittherapie n (%) |  |
|---|--|--|
|   | Vom pU vorgelegte<br>Teilpopulation <sup>a</sup>               | Primäre Wirksamkeits-<br>population <sup>b</sup> |
|   | Placebo + Begleittherapie<br>N = 40                            | Placebo + Begleittherapie<br>N = 76              |
| <b>VIVACITY-MG3</b>   |  |  |
| <b>Vortherapie, n (%)</b>   |  |  |
| Thymektomie   | k. A.  | k. A.  |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren  | k. A.  | k. A.  |
| keine Immunsuppressiva <sup>c</sup>   | k. A.  | k. A.  |
| 1 Immunsuppressivum <sup>c</sup>  | k. A.  | k. A.  |
| ≥ 2 Immunsuppressiva <sup>c</sup>   | k. A.  | k. A.  |
| Glukokortikoide   | k. A.  | 69 (90,8)  |
| nicht steroidale Immunsuppressiva   | k. A.  | k. A.  |
| Azathioprin   | k. A.  | 31 (40,8)  |
| Mycophenolat  | k. A.  | 20 (26,3)  |
| Rituximab   | k. A.  | 7 (9,2)  |
| Andere  | k. A.  | 20 (26,3)  |
| intravenöse Immunglobuline  | k. A.  | 35 (46,1)  |
| als Erhaltungstherapie  | k. A.  | k. A.  |
| Plasmapherese / Plasmaaustausch   | k. A.  | 25 (32,9)  |
| als Erhaltungstherapie  | k. A.  | k. A.  |
| nicht medikamentöse Maßnahmen   | k. A.  | k. A.  |
| <b>Therapie zu Studienbeginn, n (%)</b>   |  |  |
| stabile Therapie  | 39 (97,5) <sup>d</sup>   | 76 (100)   |
| nur Acetylcholinesterase-Inhibitoren  | 7 (17,5)   | 11 (14,5)  |
| nur Glukokortikoide   | 2 (5,0)  | 4 (5,3)  |
| nur nicht steroidale Immunsuppressiva <sup>e</sup>  | 0 (0)  | 2 (2,6)  |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Glukokortikoid   | 18 (45,0)  | 20 (26,3)  |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren + 1 nicht<br>steroidales Immunsuppressivum <sup>e</sup>                    | 3 (7,5)  | 9 (11,8)   |
| Glukokortikoid + 1 nicht steroidales<br>Immunsuppressivum <sup>e</sup>                                      | 1 (2,5)  | 3 (3,9)  |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Glukokortikoid +<br>1 nicht steroidales Immunsuppressivum <sup>e</sup>   | 8 (20,0)   | 26 (34,2)  |
| 2 nicht steroidale Immunsuppressiva <sup>e</sup> +/-<br>Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- Glukokortikoid | 0 (0)  | 1 (1,3)  |

Tabelle 5: Angaben zu Vor – und Begleittherapie im Placeboarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation sowie der primären Wirksamkeitspopulation – Studie VIVACITY-MG3 (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Wirkstoffklasse oder Kategorie<br>Wirkstoff oder Wirkstoffklasse  | Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%) |   |
|---|---|---|
|   | Vom pU vorgelegte Teilpopulation <sup>a</sup>               | Primäre Wirksamkeitspopulation <sup>b</sup> |
|   | Placebo + Begleittherapie<br>N = 40                         | Placebo + Begleittherapie<br>N = 76         |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- Immunsuppressiva <sup>c</sup>  | 36 (90,0)   | 66 (86,8)                                   |
| Immunsuppressiva <sup>c</sup> +/- Acetylcholinesterase-Inhibitoren  | 32 (80,0)   | 65 (85,5) <sup>f</sup>                      |
| Glukokortikoide +/- Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- nicht steroidale Immunsuppressiva <sup>e</sup>   | 29 (72,5)   | 54 (71,1)                                   |
| nicht steroidale Immunsuppressiva <sup>e</sup> +/- Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- Glukokortikoide   | 12 (30,0) <sup>f</sup>                                      | 41 (53,9) <sup>f</sup>                      |
| Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Immunsuppressiva <sup>c</sup>  | 29 (72,5)   | 55 (72,4) <sup>f</sup>                      |
| nicht medikamentöse Maßnahmen   | k. A.   | k. A.                                       |
| <b>Therapieanpassungen im Studienverlauf, n (%)</b>   | k. A.   | 3 (3,9) <sup>g</sup>                        |
| <b>Notfalltherapie im Studienverlauf, n (%)</b>   | 1 (2,5)   | 4 (5,3)                                     |
| <p>a. Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis; davon 36 Patientinnen und Patienten (90 %) anti-AChR-Antikörper-positiv; refraktär vom pU definiert als: anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), d. h. i) Behandlung mit <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Monotherapien oder ii) <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie oder iii) <math>\geq 1</math> immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen</p> <p>b. Erwachsene mit seropositiver (anti-AChR-, -MuSK-, oder -LRP4-Antikörper) generalisierter Myasthenia gravis; davon 71 Patientinnen und Patienten (93,4 %) anti-AChR-, 4 (5,3 %) Patientinnen und Patienten anti-MuSK- und 1 (1,3 %) Patientin oder Patient anti-LRP4- Antikörper-positiv</p> <p>c. Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva</p> <p>d. unklar, warum in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der primären Wirksamkeitspopulation nicht alle Patientinnen und Patienten (analog zu allen Patientinnen und Patienten der primären Wirksamkeitspopulation) eine stabile Therapie zu Studienbeginn erhalten haben</p> <p>e. erlaubt waren gemäß Studienprotokoll Azathioprin, Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid</p> <p>f. eigene Berechnung</p> <p>g. darunter 2 Patientinnen und Patienten mit Erhöhung und 1 Patientin oder Patient mit Reduktion der Glukokortikoiddosis</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; LRP4: Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten</p> |   |   |

Anhand der Angaben zur stabilen Begleitmedikation im Placeboarm in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 ist davon auszugehen, dass bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben.

Bezogen auf die medikamentöse Therapie ist in der vorliegenden Fragestellung 4 bei vorliegender Symptomatik grundsätzlich die Gabe einer Dreierkombination bestehend aus einem Acetylcholinesterase-Inhibitor, Glukokortikoiden und einem nicht steroidalem Immunsuppressivum möglich. Allerdings erhielten 17,5 % der Patientinnen und Patienten (n = 7) der vorgelegten Teilpopulation ausschließlich eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren (siehe Tabelle 5). Darüber hinaus erhielten 27,5 % der Patientinnen und Patienten (n = 11) keine Kombination aus einem Acetylcholinesterase-Inhibitor und einer immunsuppressiven Therapie (Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva), darunter die zuvor genannten 7 Patientinnen und Patienten mit ausschließlicher symptomatischer Therapie, 3 Patientinnen, die nur eine immunsuppressive Therapie erhielten und 1 Patientin oder Patient ohne stabile Begleitmedikation (siehe Tabelle 5). Die gemäß S2k-Leitlinie gängige Therapie einer Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva erhielten lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten in der vom pU vorgelegten Teilpopulation. Angaben zur Dosierung der Begleitmedikation legt der pU nicht vor.

Zudem fehlen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation jegliche Angaben zu Vortherapien beispielsweise auch zur Anzahl verschiedener Immunsuppressiva. Angaben zu einer erfolgten Thymektomie liegen weder für die primäre Wirksamkeitspopulation noch für die vom pU vorgelegte Teilpopulation vor. Aus den Angaben im EPAR ist ersichtlich, dass im Vergleichsarm der Gesamtpopulation der Studie VIVACITY-MG3 (N = 99) bei lediglich 16 (16 %) Patientinnen und Patienten, darunter 2 Patientinnen und Patienten im Zeitraum < 5 Jahren vor Studieneinschluss, eine Thymektomie durchgeführt wurde [12]. Bei Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation ausmachen (siehe Tabelle 9, I Anhang B), ist eine Thymektomie gemäß S2k-Leitlinie Therapiestandard [16]. Der niedrige Anteil an Patientinnen und Patienten mit Thymektomie steht im Widerspruch zum mit Protokoll Amendment 1 eingeführten Hinweis an die Prüfvärztinnen und Prüfvärzte vor Studienbeginn jegliche Therapieoptimierungen einschließlich Thymektomie in Betracht zu ziehen. Es liegen keine Angaben dazu vor, dass für die eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ein solcher Eingriff zu jeglichem Zeitpunkt vor Studienbeginn nicht geeignet gewesen wäre. Patientinnen und Patienten, die innerhalb von 12 Monaten vor Screening eine Thymektomie erhalten hatten, durften nicht an der Studie teilnehmen.

Es liegen weiterhin keine Angaben zum Anteil der Patientinnen und Patienten vor, die nicht medikamentöse Maßnahmen wie z. B. Bewegungstherapie vor oder während der Studie erhalten haben. Unklar ist auch, ob und wenn ja, welche nicht medikamentösen Maßnahmen durchgeführt wurden. Gemäß Heilmittel-Richtlinie kommen hier u. a. Krankengymnastik oder Logopädie infrage [18]

### ***Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf nicht erlaubt***

Anpassungen der Begleitmedikation waren gemäß Studienprotokoll mit Ausnahme von Dosisänderungen bei Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt (siehe oben). Anpassungen der stabilen Begleitmedikation im Studienverlauf erfolgten bei 3 (3,9 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der primären Wirksamkeitspopulation [12]. Angaben für die vom pU vorgelegte Teilpopulation liegen nicht vor. Dass potenziell bereits während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase ein höherer Bedarf an Therapieanpassungen bestand, zeigen Daten der offenen Extensionsphase nach der 24-wöchigen Behandlung, in der auch alle Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm mit Nipocalimab behandelt wurden. Bei 19 von 88 (21,6 %) Patientinnen und Patienten der Gesamtpopulation, die im Placeboarm Nipocalimab in der Extensionsphase erhielten, erfolgte trotz zusätzlicher Gabe von Nipocalimab eine Dosiserhöhung (n = 7; 8,0 %) oder der Beginn einer neuen Begleitmedikation (n = 12; 13,6 %).

### ***Zusammenfassung***

Zusammenfassend liegen in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 keine ausreichenden Informationen vor, die gewährleisten, dass die bestehende Therapie vor Studienbeginn optimiert wurde. Dabei ist zu berücksichtigen, dass der Hinweis in den Einschlusskriterien der Studie VIVACITY-MG3, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und / oder Baseline optimiert sein sollte, erst aufgenommen wurde, als bereits 42 % der Patientinnen und Patienten in die Studie eingeschlossen waren, und darüber hinaus sich keine Hinweise in den Studienunterlagen finden, dass Therapieoptimierungen vor der stabilen Therapiephase vor Studienbeginn (bspw. die Hinzunahme oder der Wechsel von Wirkstoffklassen, Dosisanpassungen) dokumentiert wurden.

Vielmehr legen die vorgelegten Daten zur Begleitmedikation nahe, dass bei einem relevanten Anteil an Patientinnen und Patienten noch Optimierungsmöglichkeiten der Begleittherapie bestanden haben. Die Begleitmedikation wurde bei fast allen Patientinnen und Patienten während der Studie unverändert fortgeführt.

Insgesamt entspricht auf Basis der vorliegenden Daten die in der RCT VIVACITY-MG3 eingesetzte Begleittherapie nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC. Die vom pU vorgelegten Ergebnisse bei Erwachsenen zu Endpunkten der Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sind potenziell zum

Vorteil der Intervention verzerrt. Insgesamt sind die vorgelegten Daten nicht geeignet für eine Übertragung von Evidenz auf Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.

### **Weitere Anmerkungen zu den vom pU vorgelegten Daten**

#### ***Definition des pU von Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis nicht unmittelbar nachvollziehbar***

Gemäß S2k-Leitlinie ist der in der Praxis „schwierige und uneinheitlich benutzte Begriff der Therapierefraktärität“ insbesondere durch den Zulassungstext von Eculizumab („refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die AChR-Antikörper-positiv sind“) geprägt [16]. Als Aspekte der Therapierefraktärität werden eine (klinisch) schwere Myasthenie, das Nichtansprechen auf eine hinreichend dosierte und hinreichend lange Immuntherapie, Therapieabbruch aufgrund von Medikamentennebenwirkungen, die Durchführung von eskalierten Therapiemaßnahmen wie eine Gabe intravenöser Immunglobuline und / oder die Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts (myasthene Krise) genannt [16].

Zur Ableitung des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber BSC bei Jugendlichen gemäß Fragestellung 4, zieht der pU für eine Übertragung von Evidenz eine Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 heran, die aus seiner Sicht Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis mit nicht refraktärer Erkrankung umfasst. Der pU gibt an, sich für die Definition der Refraktärität für Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis an der im Rahmen der Zulassung für Eculizumab eingeführten Operationalisierung zu orientieren (siehe auch oben). Refraktärität war in der Zulassungsstudie zu Eculizumab bei Erwachsenen (Studie REGAIN) folgendermaßen definiert:

- fehlgeschlagene Behandlung über  $\geq 1$  Jahr mit  $\geq 2$  Immunsuppressiva (in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva

oder

- $\geq 1$  fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und Notwendigkeit einer dauerhaften Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder dauerhaften Gabe von intravenösen Immunglobulinen zur Kontrolle der Muskelschwäche, d. h. Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate) [19,20].

Der pU definiert Refraktärität in seiner Studie abweichend von der Zulassungsstudie zu Eculizumab als anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva). Als entsprechende Therapien definiert er: Behandlung mit  $\geq 2$  immunsuppressiven Therapien (i. als Monotherapie oder ii. in Kombination) oder iii.  $\geq 1$  immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen).

Im Gegensatz zur Definition der Refraktärität bei Eculizumab beinhaltet die Definition des pU nicht die fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva. Dieses Kriterium des Nichtansprechens auf eine hinreichend dosierte und hinreichend lange Immuntherapie wird auch von der S2k-Leitlinie als Aspekt der Therapierefraktärität genannt [16]. In die Studie VIVACITY-MG3 durften zwar ausschließlich Patientinnen und Patienten eingeschlossen werden, die ein suboptimales Ansprechen auf die aktuelle stabile Therapie gemäß Einschätzung der Prüferin / des Prüfers hatten oder die die Begleittherapie aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit  $\geq 4$  Wochen vor Screening abgesetzt haben. Ein fehlendes Ansprechen auf (Vor-)Therapien über einen bestimmten Zeitraum ist davon jedoch nicht umfasst.

Bei der Definition der Refraktärität des pU zum Ausschluss refraktärer Patientinnen und Patienten aus der Studienpopulation ist somit unklar, wie der pU die anhaltende Beeinträchtigung trotz Immunsuppressiva definiert, d. h. auf welchen Zeitraum sich die Gabe von Immunsuppressiva bezieht und wie lange die Therapien verabreicht wurden. Darüber hinaus ist unklar, warum der pU entgegen der Definition in der Zulassungsstudie zu Eculizumab, an der er sich orientiert, die Gabe von Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen auf lediglich 2 Gaben beschränkt, während in der Zulassungsstudie zu Eculizumab eine dauerhafte Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate zugrunde gelegt wird.

Wenn auch keine einheitliche Definition der Refraktärität besteht, ist die vom pU post hoc verwendete Definition zum Ausschluss von Patientinnen und Patienten mit refraktärer anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis insgesamt mit Unsicherheit behaftet und nicht unmittelbar nachvollziehbar. Allerdings ist anzumerken, dass damit durch die Definition von Refraktärität des pU potenziell mehr Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung ausgeschlossen werden, die gemäß Anwendung der Definition aus der Zulassungsstudie zu Eculizumab als nicht refraktär eingestuft würden.

### ***1-armige Studie VIBRANCE-MG nicht für die Nutzenbewertung geeignet***

Aufgrund des fehlenden Vergleichs gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist die vom pU ergänzend herangezogene Kohorte 1 der Studie VIBRANCE-MG, die ausschließlich Jugendliche umfasst, nicht für die Nutzenbewertung geeignet.

Es wird weiterhin angemerkt, dass sich der pU im Gegensatz zur vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 nicht dazu äußert, wie hoch der Anteil an Patientinnen und Patienten mit nicht refraktärer AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der Studie VIBRANCE-MG bei Jugendlichen ist. Somit ist auch unklar, wie sich die Patientenpopulation der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG auf die Fragestellung 3 bzw. 4 verteilt.

### ***Unvollständige bzw. fehlende Informationsbeschaffung***

Der pU führt für weitere Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch. Der pU legt entsprechend auch keine vergleichenden Daten zwischen Nipocalimab und BSC für Jugendliche vor. Darüber hinaus wird eine Informationsbeschaffung für erwachsene Patientinnen und Patienten zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber BSC entsprechend der Fragestellung 4, von der auf Jugendliche übertragen werden soll, nicht dargestellt.

### ***Unterschiedliche Krankheitsschwere der erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten in den vom pU vorgelegten Populationen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG***

Unabhängig davon, dass die Therapie im Vergleichsarm (Placebo + Begleittherapie) in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht, unterscheiden sich die vom pU herangezogenen Populationen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG hinsichtlich der bestehenden Krankheitsschwere deutlich, was eine Übertragung von Evidenz von einer Population auf eine andere erschwert.

In der vom pU vorgelegten Teilpopulation der erwachsenen Patientinnen und Patienten der Studie VIVACITY-MG3 lag der mittlere Gesamtscore des MG-ADL, der die patientenberichtete Symptomatik der Erkrankung sowie Auswirkungen auf die Alltagsaktivitäten erfasst (Skala von 0 bis 24), bei 9,4 bzw. 9,3 Punkten im Interventions- bzw. Vergleichsarm (siehe Tabelle 8 im I Anhang B). Dagegen lag der mittlere Score in der Teilpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten der Studie VIBRANCE-MG mit 4,4 Punkten deutlich darunter (siehe Tabelle 11, I Anhang C). Darüber hinaus lag bei den Erwachsenen in nur 14 % bzw. 15 % der Patientinnen und Patienten ein MGFA-Status IIa, nur 10 % (in beiden Studienarmen) von IIb, und in 12 % bzw. 23 % der Patientinnen und Patienten ein MGFA-Status IV (a oder b) vor. Dagegen hatten 50 % der jugendlichen Patientinnen und Patienten einen MGFA-Status IIa und

keine Patientin oder Patienten einen MGFA-Status IV. Insgesamt liegt bei Vergleich dieser beiden Studienpopulationen somit eine höhere Krankheitsschwere bei den erwachsenen im Vergleich zu den jugendlichen Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn vor.

### ***Vom pU vorgelegte Analysen***

Der pU legt für die patientenberichteten Endpunkte der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen Responderanalysen mit dem Responsekriterium von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite vor. Zusätzlich legt der pU kontinuierliche Analysen für die patientenberichteten Endpunkte der 1-armige Studie VIBRANCE-MG bei Jugendlichen vor. Für eine Vergleichbarkeit von Ergebnissen bei Erwachsenen und der Zielpopulation sollten gleiche Auswertungen vorliegen. Darüber hinaus sind aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung Analysen sinnvoll, die nicht nur den Zeitpunkt Woche 24 (wie vom pU im Dossier vorgelegt) betrachten. Präspezifiziert für den primären Endpunkt MG-ADL Gesamtscore der Studie VIVACITY-MG3 waren daher Analysen anhand eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) zur mittleren Veränderung sowie Responderanalysen, die den Mittelwert der Woche 22, 23 und 24 im Vergleich zu Baseline verwenden.

### **I 5.2 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

Der pU legt für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich für diese Fragestellung kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

### **I 5.3 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens**

Da für die Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei Jugendlichen mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, keine geeigneten Daten vorliegen, ist ein Zusatznutzen von Nipocalimab für diese Fragestellung nicht belegt.

Dies weicht von der Einschätzung des pU ab, der für Fragestellung 4 der vorliegenden Dossierbewertung auf Basis der Übertragung von Evidenz einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

## I 6 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens – Zusammenfassung

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Nipocalimab im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

| Fragestellung | Indikation  | Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a, b, c</sup>   | Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens |
|---------------|---|---|---|
| 1             | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 2             | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Rozanolixizumab   | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 3             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt   | Eculizumab  | Zusatznutzen nicht belegt                       |
| 4             | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt | BSC <sup>d</sup>  | Zusatznutzen nicht belegt                       |

- a. Dargestellt ist jeweils 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. Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Nicht medikamentöse Maßnahmen im Sinne der Heilmittel-Richtlinie bzw. des Heilmittelkatalogs sollten, sofern indiziert, in beiden Studienarmen angeboten werden. Die Art und der Umfang der zum Einsatz kommenden Maßnahmen sind zu dokumentieren. Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie eine Thymektomie nicht infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.
- c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird.
- d. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können unter anderem nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog zur Linderung der Symptome beitragen.
- AChR: Acetylcholinrezeptor; BSC: Best supportive Care; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase

Über den Zusatznutzen beschließt der G BA.

## 17 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Janssen - Cilag International. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2026 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2022-502539-21-00>.
3. Janssen Research & Development. A Study of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273>.
4. Janssen Research & Development. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis; study 80202135MYG2001; Interval Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
5. Johnson & Johnson. An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis; study 80202135MYG2001; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
6. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S et al. Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Lancet Neurol* 2025; 24(2): 105-116. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(24\)00498-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(24)00498-8).
7. Janssen - Cilag International. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504152-97-00>.
8. Janssen Research & Development. A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2025 [Zugriff: 14.01.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622>.

9. Janssen Research & Development. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis; study MOM-M281-011; Clinical Study Report [unveröffentlicht]. 2024.
10. Johnson & Johnson. Vivacity: Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Patients with Generalized Myasthenia Gravis; study MOM-M281-011; Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2025.
11. Johnson&Johnson. Imaavy 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung [online]. 11.2025 [Zugriff: 10.02.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
12. European Medicines Agency. Imaavy; Assessment report [online]. 2025 [Zugriff: 09.02.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imaavy-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imaavy-epar-public-assessment-report_en.pdf).
13. Zhou J, Nilius S, Pilipczuk O et al. Treatment Patterns and Disease Burden of Juvenile Myasthenia Gravis in the United States: A Cohort Study Using Health Care Claims Databases. *Neurology* 2025; 105(1): e213736. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000213736>.
14. Bi Z, Ge H, Zhang Q et al. Clinical Features, Treatment, and Prognostic Factors of Childhood-Onset Myasthenia Gravis in a Large Chinese Cohort. *Pediatr Neurol* 2023; 146: 31-39. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2023.06.008>.
15. Truffault F, Auger L, Dragin N et al. Comparison of juvenile and adult myasthenia gravis in a French cohort with focus on thymic histology. *Sci Rep* 2024; 14(1): 13955. <https://doi.org/10.1038/s41598-024-63162-0>.
16. Wiendl H, Meisel A, Marx A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome [online]. 2024 [Zugriff: 20.02.2026]. URL: [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087\\_LL\\_Myasthenia\\_gravis\\_2024\\_Clean\\_1732794677869.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2024_Clean_1732794677869.pdf).
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)) vom 19. September 2024 [online]. 2024 [Zugriff: 29.10.2025]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10791/2024-09-19\\_AM-RL-XII\\_Efgartigimod-alfa\\_D-1048\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10791/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_TrG.pdf).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss. Richtlinie des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Verordnung von Heilmitteln in der vertragsärztlichen Versorgung (Heilmittel-Richtlinie/HeilM-RL) [online]. 2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3865/HeilM-RL\\_2025-05-15\\_iK-2025-08-05.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3865/HeilM-RL_2025-05-15_iK-2025-08-05.pdf).

19. European Medicines Agency. Soliris; Assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 13.02.2026]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf).
20. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025 [Zugriff: 03.03.2026]. URL: <https://www.fachinfo.de>.

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Nipocalimab*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <http://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Expert Search

|                                      |
|--------------------------------------|
| <b>Suchstrategie</b>                 |
| nipocalimab OR M-281 OR JNJ-80202135 |

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| nipocalimab OR M281 OR M-281 OR "M 281" OR JNJ80202135 OR JNJ-80202135 OR "JNJ 80202135" |

##### **3. Clinical Trials Information System (CTIS)**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

|  |
|--|
| <b>Suchstrategie</b>   |
| nipocalimab, M281, M-281, JNJ80202135, JNJ-80202135 [Contain any of these terms] |

**I Anhang B Charakteristika der Studie VIVACITY-MG3**

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für die Übertragung von Evidenz eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie       | Studien-design             | Population  | Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)  | Studiendauer   | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>   |
|--------------|----------------------------|---|--|--|---|---|
| VIVACITY-MG3 | RCT, parallel, doppelblind | erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MGFA-Klasse II bis IV bei Screening</li> <li>▪ MG-ADL <math>\geq 6</math> bei Screening und zu Baseline</li> <li>▪ suboptimales Ansprechen auf aktuelle stabile Therapie<sup>b</sup> oder Absetzen der Begleitmedikation<sup>c</sup> aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit <math>\geq 4</math> Wochen vor Screening</li> </ul> | Nipocalimab + Begleittherapie (N = 100)<br>Placebo + Begleittherapie (N = 99)<br><br>davon vom pU ausgewertete Teilpopulation <sup>d</sup> :<br>Nipocalimab + Begleittherapie (n = 51)<br>Placebo + Begleittherapie (n = 40) | Screening: bis zu 28 Tage<br><br>Behandlung:<br>24 Wochen <sup>e</sup> oder bis Therapieabbruch wegen nicht akzeptabler Toxizität oder aus Sicherheitsgründen, wegen Infektionen <sup>f</sup> , wegen klinischer Verschlechterung, die einen Krankenhausaufenthalt oder eine Notfalltherapie erforderlich macht, oder wegen Rücknahme der Einwilligung<br><br>Beobachtung <sup>g</sup> : 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation | 81 Studienzentren in Australien, Belgien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Italien, Japan, Kanada, Mexiko, Polen, Schweden, Spanien, Südkorea, Taiwan, Tschechische Republik und USA<br><br>07/2021–laufend<br><br>Datenschnitt: 17.11.2023 <sup>h</sup> | primär: Änderung des MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline<br>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs |

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU für die Übertragung von Evidenz eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie   | Studien-<br>design | Population | Interventionen (Zahl der<br>randomisierten<br>Patientinnen und<br>Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum<br>der Durchführung | Primärer Endpunkt;<br>sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|--|--------------------|------------|--|--------------|--------------------------------------|--|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. stabile Therapie ist wie folgt definiert: Acetylcholinesterase-Inhibitoren: stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 2</math> Wochen vor Screening; Glukokortikoide: stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 4</math> Wochen vor Baseline; Immunsuppressiva: seit <math>\geq 6</math> Monaten und mit stabiler Dosis seit <math>\geq 3</math> Monaten vor Baseline; zulässige begleitende Immunsuppressiva sind Azathioprin, Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid</p> <p>c. Kortikosteroide und / oder Immunsuppressiva / Immunmodulatoren einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika</p> <p>d. Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis; refraktär vom pU definiert als: anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), d. h. i) Behandlung mit <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Monotherapien oder ii) <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie oder iii) <math>\geq 1</math> immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen</p> <p>e. anschließende Weiterbehandlung im Rahmen einer offene Extensionsphase</p> <p>f. mit lebensbedrohlichen Folgen, die sofortige Intervention verlangen oder die unter Gabe von Antiinfektiva kein Ansprechen zeigen oder sich verschlimmern</p> <p>g. für Patientinnen und Patienten, die die Studienmedikation zu einem beliebigen Zeitpunkt beenden oder ihr Einverständnis zurückziehen und nicht im Rahmen der offenen Extensionsphase weiterbehandelt werden, erfolgte eine Nachbeobachtung von UEs</p> <p>h. präspezifizierte Analyse nachdem alle Patientinnen und Patienten die 24-wöchige Behandlung der doppelblinden Phase beendet haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n: vom pU ausgewertete Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |                    |            |  |              |                                      |  |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für die Übertragung von Evidenz eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie       | Intervention   | Vergleich   |
|--------------|--|---|
| VIVACITY-MG3 | <p>Nipocalimab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Initialdosis: 30 mg/kg i. v. an Tag 1</li> <li>▪ Erhaltungsdosis: 15 mg/kg i. v. alle 2 Wochen</li> </ul> <hr/> <p>Dosisanpassung:<br/>           nicht erlaubt, außer bei Gewichtszunahme bzw. -abnahme (Neuberechnung der Dosis auf Basis von Gewichtsmessungen alle 4 Wochen)</p> <hr/> <p><b>Erforderliche Vor- und Begleitbehandlung<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acetylcholinesterase-Inhibitoren: stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 2</math> Wochen vor Screening; das stabile Regime sollte während der 24-wöchigen Behandlungsphase beibehalten werden; Dosisanpassungen sind bei medizinischer Notwendigkeit jedoch erlaubt und / oder</li> <li>▪ Glukokortikoide (z. B. Prednison): stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 4</math> Wochen vor Baseline; Anpassungen sind während der 24-wöchigen Behandlungsphase nicht erlaubt und / oder</li> <li>▪ Immunsuppressiva (erlaubt waren: Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid): seit <math>\geq 6</math> Monaten auf entsprechendem Immunsuppressivum und mit stabiler Dosis seit 3 Monaten vor Baseline; Anpassungen sind während der 24-wöchigen Behandlungsphase nicht erlaubt</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thymektomie <math>\leq 12</math> Monate vor Screening oder geplant während der Studie</li> <li>▪ Rituximab <math>\leq 6</math> Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation sowie aktuell Eculizumab oder andere neuartige Immunwirkstoffe, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzymersatzpräparaten</li> <li>▪ Splenektomie <math>\leq 3</math> Monate vor Screening</li> <li>▪ Prüfpräparate <math>\leq 3</math> Monate oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Plasmapherese / Plasmaaustausch<sup>b</sup>, Immunadsorption oder intravenöse Immunglobuline<sup>b</sup> <math>\leq 6</math> Wochen vor Screening (zur Notfalltherapie siehe erlaubte Begleitbehandlung)</li> <li>▪ aktuell Strahlen- / Chemotherapie wegen eines nicht resezierten Thymoms / malignen Thymoms</li> </ul> <p><b>Weitere nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Botulinumtoxin</li> <li>▪ Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen und die klinischen Symptome verschlechtern</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Maßnahmen wie z. B. Elektrostimulation, Akupunktur, spezielle Diäten, Bewegungstherapie</li> <li>▪ pflanzliche Präparate</li> </ul> | Placebo i. v. an Tag 1 und anschließend alle 2 Wochen |

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention der vom pU für die Übertragung von Evidenz eingeschlossenen Studie VIVACITY-MG3 – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie  | Intervention   | Vergleich |
|---|--|-----------|
|   | a. oder die Patientinnen und Patienten haben Glukokortikoide und / oder Immunsuppressiva einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika $\geq$ 4 Wochen vor dem Screening aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit abgesetzt<br>b. Bei klinischer Verschlechterung sind Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenöse Immunglobuline als Notfalltherapien im Ermessen der Prüferärztin / des Prüferarztes erlaubt, führen aber zum Abbruch der Studienmedikation in der doppelblinden Studienphase und Abbruch der Erhebung von Endpunkten nach der Visite zum vorzeitigen Abbruch (mit Ausnahme der 8-wöchigen Nachbeobachtung von UEs). Andere Notfalltherapien (wie das Erhöhen der Dosis der Begleitmedikation oder orale oder intravenöse Kortikosteroide) sind nicht erlaubt. |           |
| Fc: kristallisierbares Fragment; IgG: Immunglobulin G; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis |  |           |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU für die Übertragung von Evidenz bei Erwachsenen auf Jugendliche herangezogenen Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie            | Nipocalimab +<br>Begleittherapie<br>N = 51 | Placebo +<br>Begleittherapie<br>N = 40 |
|--|--|--|
| <b>VIVACITY-MG3</b>                                |  |  |
| Alter [Jahre], MW (SD)                             | 55 (15)                                    | 52 (17)                                |
| Altersgruppen, n (%)                               |  |  |
| $\geq$ 18–44                                       | 11 (22)                                    | 17 (43)                                |
| $\geq$ 45–64                                       | 25 (49)                                    | 13 (33)                                |
| $\geq$ 65–74                                       | 10 (20)                                    | 4 (10)                                 |
| $\geq$ 75  | 5 (10)                                     | 6 (15)                                 |
| Geschlecht [w / m], %                              | 65 / 35                                    | 55 / 45                                |
| Abstammung, n (%)                                  |  |  |
| amerikanische Ureinwohner oder Ureinwohner Alaskas | 1 (2)                                      | 0 (0)                                  |
| asiatisch  | 20 (39)                                    | 11 (28)                                |
| weiß   | 30 (59)                                    | 28 (70)                                |
| nicht berichtet                                    | 0 (0)                                      | 1 (3)                                  |
| MGFA-Krankheitsklassifikation, n (%)               |  |  |
| IIa  | 7 (14)                                     | 6 (15)                                 |
| IIb  | 5 (10)                                     | 4 (10)                                 |
| IIIa   | 22 (43)                                    | 13 (33)                                |
| IIIb   | 11 (22)                                    | 7 (18)                                 |
| IVa  | 3 (6)                                      | 7 (18)                                 |
| IVb  | 3 (6)                                      | 2 (5)                                  |

Tabelle 9: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU für die Übertragung von Evidenz bei Erwachsenen auf Jugendliche herangezogenen Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3<sup>a</sup> – RCT, direkter Vergleich: Nipocalimab + Begleittherapie vs. Placebo + Begleittherapie (mehreseitige Tabelle)

| Studie<br>Charakteristikum<br>Kategorie   | Nipocalimab +<br>Begleittherapie<br>N = 51 | Placebo +<br>Begleittherapie<br>N = 40 |
|---|--|--|
| Antikörperstatus beim Screening, n (%)  |  |  |
| anti-AChR-positiv   | 39 (77)                                    | 36 (90)                                |
| anti-MuSK-positiv   | 12 (24)                                    | 4 (10)                                 |
| MG-ADL Gesamtscore, MW (SD)   | 9,4 (2,7)                                  | 9,3 (2,1)                              |
| Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)  | 6,6 (7,7) <sup>b</sup>                     | 8,6 (8,0) <sup>b</sup>                 |
| vorherige Myasthenia gravis-Exazerbationen  | k. A.                                      | k. A.                                  |
| vorherige myasthene Krisen  | k. A.                                      | k. A.                                  |
| vorherige Thymektomie   | k. A.                                      | k. A.                                  |
| Therapieabbruch, n (%) <sup>c</sup>   | 7 (14)                                     | 7 (18)                                 |
| Studienabbruch, n (%) <sup>d</sup>  | 7 (14)                                     | 6 (15)                                 |
| <p>a. Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis; refraktär vom pU definiert als: anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), d. h. i) Behandlung mit <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Monotherapien oder ii) <math>\geq 2</math> immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie oder iii) <math>\geq 1</math> immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen</p> <p>b. Die Angaben beziehen sich auf 47 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 34 Patientinnen und Patienten im Kontrollarm.</p> <p>c. Häufigster Grund für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Kontrollarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (3 [6 %] vs. 2 [5 %]).</p> <p>d. Häufigster Grund für den Studienabbruch im Interventionsarm war (Prozentangaben beziehen sich auf die randomisierten Patientinnen und Patienten): UEs (3 [6 %]). Es ist unklar wie sich die Studienabbruchgründe im Kontrollarm verteilen.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; m: männlich; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; w: weiblich</p> |  |  |

**I Anhang C Charakteristika der Studie VIBRANCE-MG**

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU ergänzend dargestellten 1-armigen Studie VIBRANCE-MG: Nipocalimab + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

| Studie      | Studiendesign  | Population   | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten)   | Studiendauer  | Ort und Zeitraum der Durchführung   | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup>   |
|-------------|----------------|--|---|---|---|---|
| VIBRANCE-MG | 1-armig, offen | <p>Kinder und Jugendliche (2 bis &lt; 18 Jahre und Körpergewicht <math>\geq 10 \text{ kg}^b</math>) mit generalisierter Myasthenia gravis</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ MGFA-Klasse II bis IV bei Screening</li> <li>▪ anti-AChR- oder anti-MuSK-Antikörper-positiv bei Screening</li> <li>▪ suboptimales klinisches Ansprechen auf aktuelle stabile Therapie<sup>c</sup> oder Absetzen der Begleitmedikation<sup>d</sup> aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit <math>\geq 4</math> Wochen vor Screening</li> </ul> | <p>Nipocalimab + Begleittherapie</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Kohorte 1 (Jugendliche, 12 bis &lt; 18 Jahre): (N = 9)</li> <li>▪ Kohorte 2 (Kinder, 2 bis &lt; 12 Jahre)<sup>e</sup></li> </ul> <p>vom pU ausgewertete Population: Kohorte 1 (N = 8<sup>f</sup>)</p> | <p>Screening: bis zu 28 Tage</p> <p>Behandlung: 24 Wochen<sup>g</sup> oder bis Therapieabbruch wegen nicht akzeptabler Toxizität oder aus Sicherheitsgründen, wegen schwerwiegender Infektionen<sup>h</sup> oder wegen Rücknahme der Einwilligung</p> <p>Beobachtung<sup>i</sup>: 8 Wochen nach letzter Dosis der Studienmedikation</p> | <p>17 Studienzentren in Japan, Niederlande, Polen und den USA</p> <p>07/2022–laufend</p> <p>Datenschnitte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ 15.12.2023<sup>j</sup></li> <li>▪ 23.08.2024<sup>k</sup></li> </ul> | <p>primär:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Gesamt-Serum-IgG</li> <li>▪ UEs</li> <li>▪ Pharmakokinetik</li> </ul> <p>sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität</p> |

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU ergänzend dargestellten 1-armigen Studie VIBRANCE-MG: Nipocalimab + Begleittherapie (mehrsseitige Tabelle)

| Studie  | Studiendesign | Population | Interventionen (Zahl der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten) | Studiendauer | Ort und Zeitraum der Durchführung | Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte <sup>a</sup> |
|---|---------------|------------|---|--------------|-----------------------------------|---|
| <p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. Das Kriterium zum Körpergewicht wurde erst mit Protokoll Amendment 2 vom 14.02.2024 eingeführt.</p> <p>c. stabile Therapie ist wie folgt definiert: Acetylcholinesterase-Inhibitoren: stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 2</math> Wochen vor Screening; Glukokortikoide: stabiles Regime und Dosis seit <math>\geq 4</math> Wochen vor Baseline; Immunsuppressiva: seit <math>\geq 6</math> Monaten und mit stabiler Dosis seit <math>\geq 3</math> Monaten vor Baseline; zulässige begleitende Immunsuppressiva sind Azathioprin, Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid</p> <p>d. Kortikosteroide und / oder Immunsuppressiva / Immunmodulatoren einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika</p> <p>e. Diese Kohorte wird in den folgenden Tabellen nicht dargestellt.</p> <p>f. 1 Patientin bzw. Patient wurde im Rahmen des Screenings ausgeschlossen.</p> <p>g. anschließende Weiterbehandlung im Rahmen einer Langzeit-Extensionsphase möglich</p> <p>h. schwerwiegende Infektion, die im Zusammenhang mit der Studienmedikation steht und einer Intervention bedarf</p> <p>i. für Patientinnen und Patienten, die nicht im Rahmen der Langzeit-Extensionsphase weiterbehandelt werden</p> <p>j. nachdem 7 Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen waren, von denen 5 die 24 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten</p> <p>k. nachdem 8 Patientinnen und Patienten in Kohorte 1 eingeschlossen waren, von denen 7 die 24 Wochen Behandlung abgeschlossen hatten</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; IgG: Immunglobulin G; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; UE: unerwünschtes Ereignis</p> |               |            |   |              |                                   |   |

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG, Kohorte 1 (12 bis < 18 Jahre): Nipocalimab + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie      | Intervention  |
|-------------|---|
| VIBRANCE-MG | <p>Nipocalimab</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Initialdosis: 30 mg/kg i. v.</li> <li>▪ Erhaltungsdosis: 15 mg/kg i. v. alle 2 Wochen</li> </ul> <hr/> <p>Dosisanpassung:<br/>           nicht erlaubt, außer bei Gewichtszunahme bzw. -abnahme (Neuberechnung der Dosis auf Basis von Gewichtsmessungen alle 4 Wochen)</p> <hr/> <p><b>Erforderliche Vor- und Begleitbehandlung<sup>a</sup></b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Acetylcholinesterase-Inhibitoren: stabiles Regime und Dosis seit ≥ 2 Wochen vor Screening; das stabile Regime sollte, wenn möglich, während der 24-wöchigen Behandlungsphase beibehalten werden; Dosisanpassungen sind bei medizinischer Notwendigkeit jedoch erlaubt und / oder</li> <li>▪ Glukokortikoide (z. B. Prednison): stabiles Regime und Dosis seit ≥ 4 Wochen vor Baseline; das stabile Regime sollte, wenn möglich, während der 24-wöchigen Behandlungsphase beibehalten werden und / oder</li> <li>▪ Immunsuppressiva (erlaubt waren: Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) seit ≥ 6 Monaten und in stabiler Dosis seit 3 Monaten vor Baseline; das stabile Regime sollte, wenn möglich, während der 24-wöchigen Behandlungsphase beibehalten werden</li> </ul> <p><b>Nicht erlaubte Vor- und Begleitbehandlung:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Thymektomie ≤ 12 Monate vor Screening oder geplant während der Studie</li> <li>▪ Rituximab ≤ 6 Monate vor 1. Dosis der Studienmedikation sowie aktuell Eculizumab oder andere neuartige Immunwirkstoffe, IgG-Fc-verwandte Proteintherapeutika oder Fc-konjugierte Therapeutika, einschließlich Faktor- oder Enzyersatzpräparaten</li> <li>▪ Splenektomie ≤ 3 Monate vor Screening</li> <li>▪ Prüfpräparate ≤ 3 Monate oder 5 Halbwertszeiten (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor 1. Dosis der Studienmedikation</li> <li>▪ Plasmapherese / Plasmaaustausch, Immunadsorption oder intravenöse Immunglobuline ≤ 4 Wochen vor Screening (zur Notfalltherapie während der Studie siehe erlaubte Begleitbehandlung)</li> <li>▪ aktuell Strahlen- / Chemotherapie wegen eines nicht resezierten Thymoms / malignen Thymoms</li> </ul> <p><b>Weitere nicht erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Botulinumtoxin</li> <li>▪ Medikamente, die die neuromuskuläre Übertragung beeinflussen und die klinischen Symptome verschlechtern</li> </ul> <p><b>Erlaubte Begleitbehandlung</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ supportive Maßnahmen wie z. B. Elektrostimulation, Akupunktur, spezielle Diäten, Bewegungstherapie</li> <li>▪ pflanzliche Präparate</li> <li>▪ Notfalltherapie (z. B. Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenöse Immunglobuline)<sup>b</sup></li> </ul> |

Tabelle 11: Charakterisierung der Intervention der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG, Kohorte 1 (12 bis < 18 Jahre): Nipocalimab + Begleittherapie (mehrseitige Tabelle)

| Studie | Intervention   |
|--------|--|
|        | <p>a. oder die Patientinnen und Patienten haben Glukokortikoide und / oder Immunsuppressiva einschließlich Eculizumab oder andere neu zugelassene Immuntherapeutika <math>\geq</math> 4 Wochen vor dem Screening aufgrund von Unverträglichkeit oder fehlender Wirksamkeit abgesetzt</p> <p>b. Bei klinischer Verschlechterung sind Notfalltherapien z. B. mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen im Ermessen der Prüferin / des Prüfers erlaubt, allerdings sollte bei Behandlung mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen Nipocalimab nicht gleichzeitig gegeben werden. Patientinnen und Patienten konnten im Ermessen des Prüfers oder der Prüferin die Behandlung mit Nipocalimab im Anschluss wieder aufnehmen.</p> <p>Fc: kristallisierbares Fragment; IgG: Immunglobulin G; i. v.: intravenös; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p> |

Tabelle 12: Charakterisierung der Studienpopulation sowie Studien- / Therapieabbruch in der vom pU dargestellten 1-armigen Studie VIBRANCE-MG, Kohorte 1 (12 bis < 18 Jahre): Nipocalimab + Begleittherapie

| Studie  | Nipocalimab + Begleittherapie |
|---|-------------------------------|
| Charakteristikum  | N <sup>a</sup> = 8            |
| Kategorie   |                               |
| <b>VIBRANCE-MG</b>  |                               |
| Alter [Jahre], MW (SD)  | 14 (2)                        |
| Geschlecht [w / m], %   | 88 / 13                       |
| Abstammung, n (%)   |                               |
| asiatisch   | 5 (63)                        |
| schwarz oder afroamerikanisch   | 1 (13)                        |
| unbekannt   | 2 (25)                        |
| MGFA-Krankheitsklassifikation, n (%)  |                               |
| IIa   | 4 (50)                        |
| IIIa  | 3 (38)                        |
| IIIb  | 1 (13)                        |
| Antikörperstatus beim Screening, n (%)  |                               |
| anti-AChR-positiv   | 8 (100)                       |
| MG-ADL Gesamtscore, MW (SD)   | 4,4 (2,3)                     |
| Krankheitsdauer [Jahre], MW (SD)  | 4,4 (3,4)                     |
| vorherige Myasthenia gravis-Exazerbationen <sup>b</sup>   | 6 (75)                        |
| vorherige myasthene Krisen  | 6 (75)                        |
| vorherige Thymektomie   | 1 (12,5)                      |
| Therapieabbruch, n (%)  | 0 (0)                         |
| Studienabbruch, n (%)   | 0 (0)                         |
| a. Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten   |                               |
| b. im Jahr vor Studienbeginn  |                               |
| AChR: Acetylcholinrezeptor; m: männlich; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; SD: Standardabweichung; w: weiblich |                               |

## I Anhang D Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Janssen-Cilag International NV ist als Zulassungsinhaber verantwortlich für ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem einschließlich der Anpassungen des Risk Management-Plans und dessen Umsetzung. Die Fachinformationsangaben sind bei der Verordnung und Anwendung des Arzneimittels Imaavy® zu berücksichtigen.*

*Voraussetzung für eine fachgerechte Anwendung ist die Beachtung der zugelassenen Indikation, Gegenanzeigen, Warnhinweise, Vorsichtsmaßnahmen, Wechselwirkungen und Nebenwirkungen gemäß Fachinformation. Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung von Imaavy® sind der behördlich genehmigten Fachinformation (Stand: November 2025) entnommen.*

*Imaavy® wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen.*

### **Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte**

*Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen beaufsichtigt und muss vom medizinischen Fachpersonal appliziert werden.*

### **Dosierung**

*Das empfohlene Dosierungsschema ist in der folgenden Tabelle dargestellt.*

*Tabelle 1-13: Empfohlenes Dosierungsschema*

| Patientengruppe                           | Empfohlene Dosis (i.v.) |                                 |
|---|-------------------------|---------------------------------|
|   | Initiale Einzeldosis    | Erhaltungsdosis (alle 2 Wochen) |
| Erwachsene und Jugendliche (ab 12 Jahren) | 30 mg/kg                | 15 mg/kg                        |

### **Versäumte Dosis/Dosen**

*Wenn ein geplanter Infusionstermin versäumt wurde, sollte die Erhaltungsdosis so bald wie möglich verabreicht werden. Danach soll die Dosierung alle 2 Wochen wieder aufgenommen werden.*

### **Besondere Patientengruppen**

#### *Ältere Patienten*

*Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“ Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“ Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe „Pharmakokinetische Eigenschaften“ Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Nipocalimab bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

### **Gegenanzeigen**

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in „Liste der sonstigen Bestandteile“ Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

### **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

#### *Auswirkungen von Nipocalimab auf andere Arzneimittel*

*Die gleichzeitige Anwendung von Nipocalimab führt wahrscheinlich zu einer Verringerung der systemischen Exposition von Arzneimitteln, die an die Immunglobulin G (IgG)-Bindungsstelle des humanen FcRn binden (z. B. IgG-Präparate, IgG-basierte monoklonale Antikörper, Antikörperderivate, die die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten, oder Fc-Fusionsproteine).*

*Wenn Patienten unter Nipocalimab eine Behandlung mit Arzneimitteln benötigen, die an die IgG-Bindungsstelle des FcRn binden, wird empfohlen, die Behandlung mit diesen Arzneimitteln 2 Wochen nach der vorangegangenen Nipocalimab-Dosis einzuleiten.*

*Wenn die gleichzeitige Langzeitanwendung solcher Arzneimittel für die Versorgung der Patienten unerlässlich ist, sind diese sorgfältig auf eine verminderte Wirksamkeit dieser*

*Arzneimittel zu überwachen und es soll das Absetzen von Nipocalimab oder die Anwendung alternativer Therapien in Betracht gezogen werden.*

*Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Nipocalimab*

*Plasmaaustausch (PE), Immunadsorption und Plasmapherese (PLEX) können die zirkulierenden Nipocalimab-Spiegel reduzieren.*

*Impfstoffe*

*Für Patienten unter Behandlung mit Nipocalimab wird eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Falls eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollen diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der Behandlung und frühestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Nipocalimab verabreicht werden (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Kinder und Jugendliche*

*Pädiatrische Patienten im Alter ab 12 Jahren mit gMG*

*Bei jugendlichen Patienten im Alter ab 12 Jahren können die gleichen Wechselwirkungen auftreten wie die, die bei der erwachsenen Population beobachtet wurden.*

### **Empfohlene Kontrollen**

- *Nach Behandlungsbeginn: Plasmalipidspiegel etwa 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, ggf. kontinuierliche bzw. bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und bei Patienten mit hohem Körpergewicht/BMI (z. B.  $\geq 125$  kg oder BMI  $> 35$  kg/m<sup>2</sup>) engmaschigere, regelmäßige Überwachung der Plasmalipidspiegel*
- *Nach der Anwendung: Der Patient soll nach jeder Infusion 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden*
- *Während der Therapie: klinische Anzeichen und Symptome einer Infektion.*

*Für das zu bewertende Arzneimittel wurde kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels) zum EPAR erstellt.*

*Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorization Holder, MAH) gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, das eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung und während der Vermarktung des Arzneimittels sicherstellt. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Nipocalimab sind im Europäische Union (EU)-Risk-Management-Plan beschrieben.*

#### **Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

*Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch. Der Risikomanagementplan von Imaavy® geht auf folgende Risiken näher ein:*

- *Schwere Infektionen*
- *Langfristiges kardiovaskuläres Risiko (Long-term cardiovascular risk)*
- *Anwendung während der Schwangerschaft*

#### **Weitere Hinweise**

*Eine Zusammenfassung des Sicherheitsprofils einschließlich der Auflistungen der Nebenwirkungen sowie Häufigkeitsangaben sind im Abschnitt 4.8 der Fachinformation beschrieben.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

|   | <b>Seite</b> |
|---|--------------|
| <b>II Tabellenverzeichnis .....</b>   | <b>II.3</b>  |
| <b>II Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>II.4</b>  |
| <b>II Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>II.5</b>  |
| <b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2).....</b>    | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>  | <b>II.6</b>  |
| <b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>   | <b>II.7</b>  |
| <b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>   | <b>II.7</b>  |
| II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....  | II.7         |
| II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....   | II.12        |
| II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....  | II.14        |
| II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....   | II.15        |
| II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....  | II.15        |
| <b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3).II.16</b>   |              |
| <b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>  | <b>II.16</b> |
| <b>II 2.2 Verbrauch.....</b>  | <b>II.17</b> |
| <b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....</b>   | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>  | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>   | <b>II.18</b> |
| <b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>   | <b>II.20</b> |
| <b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>  | <b>II.23</b> |
| <b>II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6) .....</b> | <b>II.24</b> |
| <b>II 4 Literatur .....</b>   | <b>II.26</b> |

## II Tabellenverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....   | II.15        |
| Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie je Fragestellung .....   | II.16        |
| Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige<br>Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr ..... | II.20        |

## II Abbildungsverzeichnis

|  | <b>Seite</b> |
|--|--------------|
| Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellungen 1 und 2) .....  | II.7         |
| Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der jugendlichen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellungen 3 und 4) ..... | II.11        |

## II Abkürzungsverzeichnis

| <b>Abkürzung</b> | <b>Bedeutung</b>  |
|------------------|---|
| AChR             | Acetylcholinrezeptor  |
| DADB             | Deutsche Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation   |
| G-BA             | Gemeinsamer Bundesausschuss   |
| GKV              | gesetzliche Krankenversicherung   |
| ICD-10-GM        | International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation) |
| i. v.            | intravenös  |
| MGFA             | Myasthenia Gravis Foundation of America   |
| MuSK             | muskelspezifische Tyrosinkinase   |
| pU               | pharmazeutischer Unternehmer  |
| s. c.            | subkutan  |
| SGB              | Sozialgesetzbuch  |

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die generalisierte Myasthenia gravis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation gemäß Fachinformation. Demnach wird Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Antikörper gegen Acetylcholinrezeptor (AChR) oder muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) aufweisen [1].

Die Zielpopulation unterteilt sich aufgrund der vom Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) benannten zweckmäßigen Vergleichstherapie in

- Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1),
- Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 2),
- Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 3) und
- Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 4).

Gemäß den Vorgaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grenzt der pU die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ein (operationalisiert über den maximal erreichten Schweregrad im Krankheitsverlauf über die Myasthenia-Gravis-Foundation-of-America[MGFA]-Klassifikation der Klassen II bis IV). Diese

Operationalisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt II 1.3.2 näher adressiert und bewertet.

## II 1.2 Therapeutischer Bedarf

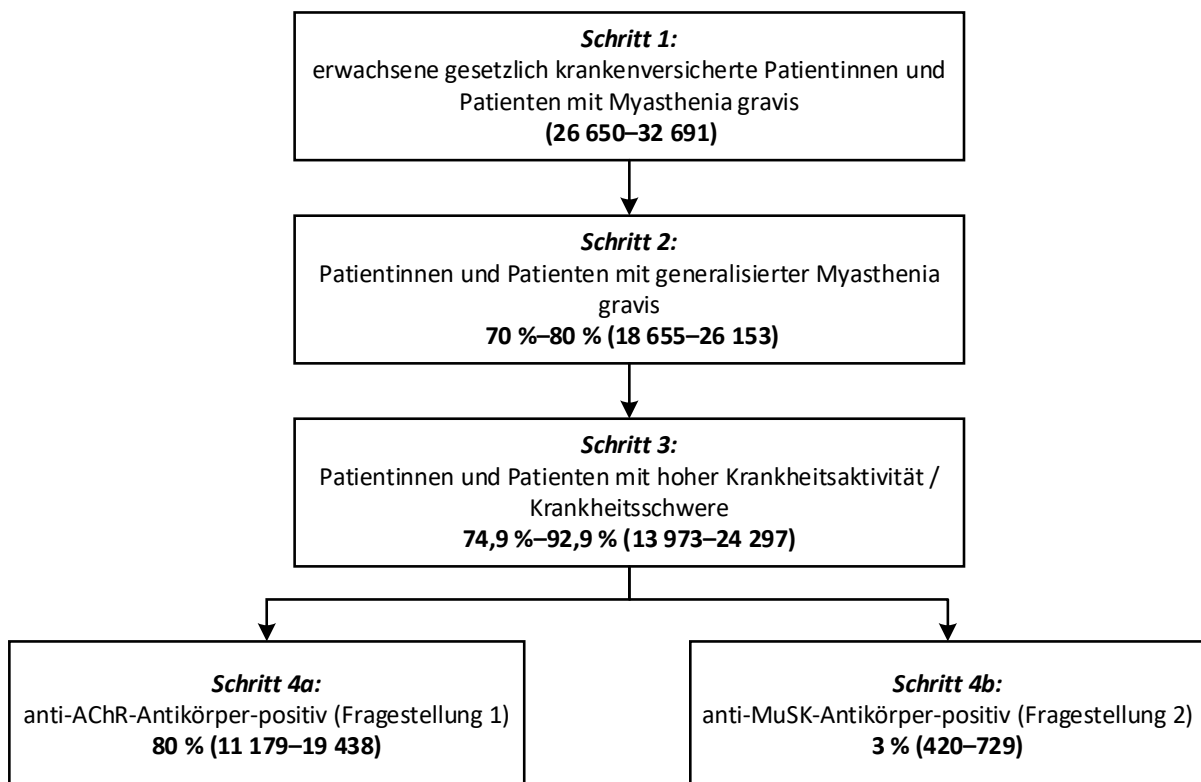
Laut pU besteht ein Bedarf für innovative Therapieoptionen insbesondere für jugendliche Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis und hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere, die unter einer Standardtherapie eine unzureichende Krankheitskontrolle aufweisen.

## II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 (Erwachsene, Fragestellungen 1 und 2) und in Abbildung 2 (Jugendliche, Fragestellungen 3 und 4) zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

#### Erwachsene



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellungen 1 und 2)

### **Schritt 1: Erwachsene gesetzlich krankenversicherte Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis**

Für die Ermittlung der Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis in der GKV zieht der pU eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse [2] basierend auf der Deutschen Analysedatenbank für Versorgungsforschung und Evaluation (DADB) heran, die von der Gesundheitsforen Leipzig GmbH durchgeführt wurde.

Die DADB basiert auf anonymisierten Abrechnungsdaten von circa 4,4 Millionen Versicherten von 15 Krankenkassen. Für die Jahre 2017 bis 2023 wurden für die vorliegende Auswertung aus der DADB etwa 175 Tausend Jugendliche (12 bis 17 Jahre alt) und 2,4 Millionen Erwachsene als Grundlage herangezogen, die im jeweiligen Jahr vollversichert waren, wobei Personen, die im Untersuchungszeitraum verstarben, nicht von der Analyse ausgeschlossen wurden. In die Analyse wurden diejenige Versicherten aus den Jahren 2017 bis 2023 eingeschlossen, bei denen die Codierung G70.0 (Myasthenia gravis) gemäß der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) mindestens 1-mal stationär und / oder 1-mal ambulant gesichert im Berichtsjahr erfolgte [2].

Für alle Jahre (außer 2019) wird als Ergebnis die Anzahl der Versicherten gemeinsam für Erwachsene und Jugendliche ausgegeben, da die Anzahl der Jugendlichen in diesen Jahren unter 10 lag und die genaue Zahl unbekannt war. Daher versucht der pU, in einem separaten Schritt die Anzahl der Erwachsenen von der Anzahl der Jugendlichen zu trennen. Dazu berechnet er die Prävalenz nach Alter (Jugendliche vs. Erwachsene) im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023. Der pU gibt an, dass aus 25 jugendlichen Patientinnen und Patienten und 1982 erwachsenen Patientinnen und Patienten in der Datenbank ein Verhältnis von 1,25 % (Jugendliche) vs. 98,75 % (Erwachsene) hergeleitet werden kann.

Es ergibt sich nach Alter und Geschlecht hochgerechnet eine Spanne von 26 650 (Jahr 2017) bis 32 691 (Jahr 2023) erwachsenen GKV-Patientinnen und -Patienten mit Myasthenia gravis.

### **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis**

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene Patientinnen und Patienten vor, die eine generalisierte Myasthenia gravis aufweisen. Hierfür greift er auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand 12.11.2024) [3] zurück, der zufolge eine generalisierte Erkrankung ab MGFA-Klasse II vorliegt. Laut der S2k-Leitlinie generalisiert die Erkrankung im gesamten Krankheitsverlauf bei ca. 70 % bis 80 % der Patientinnen und Patienten. Diese Anteilsspanne überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 1 und ermittelt eine Anzahl von 18 655 bis 26 153 erwachsenen GKV-Patientinnen und -Patienten mit einer generalisierten Erkrankung.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere**

Um den Anteil der Patientinnen und Patienten zu identifizieren, die trotz Standardbehandlung eine zusätzliche Therapie benötigen, grenzt der pU in Schritt 3 auf Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ein. Dabei verweist er auf die S2k-Leitlinie [3], der zufolge für Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere eine zusätzliche Therapie zur Standardbehandlung angezeigt ist. Gemäß der S2k-Leitlinie [3] kann eine (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktäre Myasthenia gravis) definiert werden als

- moderater / hoher MGFA-Status ( $\geq$  MGFA IIb) und / oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen / myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (mit intravenösen [i. v.] Immunglobulinen, Plasmapherese, Immunadsorption) innerhalb 1 Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie oder
- anhaltende alltagsrelevante Symptomatik ( $\geq$  MGFA IIa) und schwere Exazerbation / myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie oder
- anhaltende alltagsrelevante, auch milde / moderate Symptomatik ( $\geq$  MGFA IIa) über mehr als 2 Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Mit Bezug auf diese Definition gibt der pU an, dass Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere anhand ihrer MGFA-Klasse identifiziert werden können. Er operationalisiert die Zielpopulation als diejenigen Patientinnen und Patienten, die den MGFA-Klassen II bis IV zugeordnet wurden. Der pU begründet die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten mit der MGFA-Klasse V damit, dass sich ein Hinweis in der Fachinformation findet, dass bei Patientinnen und Patienten mit MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), die Behandlung mit Nipocalimab nicht untersucht wurde [1]. Die MGFA-Klasse V ist definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung.

Der pU legt der pU 2 Publikationen von Funke et al. [4] und Rath et al. [5] zugrunde und weist eine Anteilsspanne von 74,9 % bis 92,9 % aus.

Zum einen zieht der pU die Ergebnisse einer multizentrischen prospektiven Beobachtungsstudie von Funke et al. [4] heran, die in 19 akkreditierten deutschen Myasthenia-gravis-Zentren durchgeführt wurde. In die Analyse wurden 1464 Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Myasthenia-gravis-Diagnose eingeschlossen, welche in dem Zeitraum zwischen 2019 und 2023 erfasst wurden. Der Anteil der MGFA-Klasse II bis IV

an allen Klassen I bis V beträgt 74,9 %. Bei der Angabe handelt es sich um die individuell bestehende MGFA-Klasse zum Beobachtungstermin der Patientinnen und Patienten.

Zum anderen legt der pU die Auswertung einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Rath et al. [5] zugrunde. Es handelt sich dabei um eine Studie am Neuromuskulären Zentrum der Abteilung für Neurologie in der Uniklinik Wien, in der Krankenakten von 126 Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis aus dem Zeitraum Januar 2000 bis Dezember 2016 ausgewertet wurden. Für die Analyse wurden nur die Angaben derjenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, deren Erkrankung sich innerhalb des 1. Jahres nach Krankheitsbeginn generalisierte und zu denen Follow-up-Daten von mindestens 2 Jahren zur Verfügung standen. Der Anteil der MGFA-Klassen II bis IV an den Klassen II bis V betrug 92,9 % und bezieht sich auf die jemals im Krankheitsverlauf maximal erreichte Klasse.

Der pU bildet eine Spanne von 74,9 % bis 92,9 %. Übertragen auf die Spanne in Schritt 2 ergeben sich 13 973 bis 24 297 erwachsene GKV-Patientinnen und -Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheits schwere vorliegt.

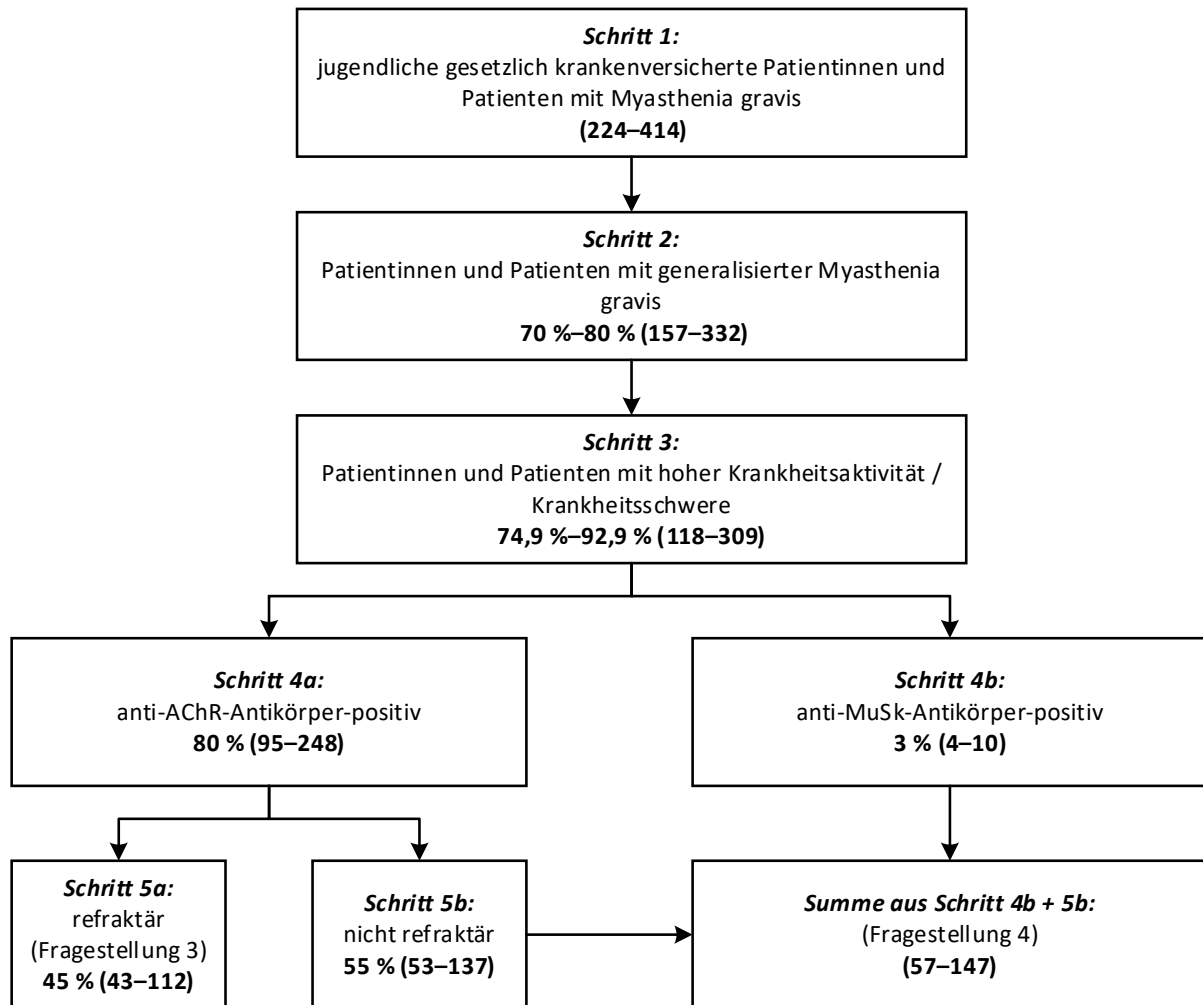
#### **Schritte 4a und 4b: anti-AChR-Antikörper-positiv bzw. anti-MuSK-Antikörper-positiv**

Für diesen Schritt greift der pU erneut auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand 12.11.2024) [3] zurück, der zufolge ca. 80 % eine anti-AChR-Antikörper-positive und ca. 3 % eine anti-MuSK-Antikörper-positive Myasthenia gravis aufweisen. Diese Anteilswerte überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 3 und ermittelt

- eine Anzahl von 11 179 bis 19 438 erwachsenen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1) und
- eine Anzahl von 420 bis 729 erwachsenen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 2).

#### **Jugendliche**

Die Herleitung der Anzahl jugendlicher Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist grundsätzlich der Herleitung der Anzahl der Erwachsenen ähnlich.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern  
AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase;  
pU: pharmazeutischer Unternehmer

Abbildung 2: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der jugendlichen Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation (Fragestellungen 3 und 4)

### **Schritt 1**

Der pU berechnet die Anzahl basierend auf den Angaben zu Schritt 1 bei den Erwachsenen (siehe oben). Er gibt eine Spanne von 224 (Jahr 2019) bis 414 (Jahr 2023) jugendlichen GKV-Patientinnen und -Patienten mit Myasthenia gravis an.

### **Schritte 2 bis 4**

Die Schritte 2 bis 4 in der Herleitung der Jugendlichen sind methodisch identisch zur Herleitung der Erwachsenen. Nur die absoluten Zahlen unterscheiden sich. Der pU ermittelt

- eine Anzahl von 95 bis 248 jugendlichen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt und

- eine Anzahl von 4 bis 10 jugendlichen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt.

### ***Schritte 5a und 5b: refraktär bzw. nicht refraktär***

Der pU zieht die Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 heran, in der Nipocalimab bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht wurde: Von den 137 anti-AChR-positiven Patientinnen und Patienten waren 62 refraktär. Somit waren 45 % der Patientinnen und Patienten refraktär bzw. 55 % nicht refraktär [6,7].

Der pU ermittelt daher

- eine Anzahl von 43 bis 112 jugendlichen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver und refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 3) und
- durch Summe aus den Schritten 4b und 5b eine Anzahl von 57 bis 147 jugendlichen GKV-Patientinnen und -Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 4).

### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der erwachsenen Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver wie auch mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher. Die Obergrenze ist hingegen überschätzt. Bei den Jugendlichen kommt die Unsicherheit durch Schritt 5 (siehe unten) hinzu. Außerdem ist die Übertragbarkeit von Anteilswerten Erwachsener auf Jugendliche unklar. Insgesamt sind die angegebenen Anzahlen der Jugendlichen (Fragestellungen 3 und 4) daher unsicher.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheits-schwere**

Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU diejenigen Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet als umfasst ansieht, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheits-schwere vorliegt.

Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte für das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere sind insgesamt unsicher. Im Rahmen der S2k-Leitlinie [3] werden in der Definition für das Vorliegen einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive therapierefraktär) außer der MGFA-Klasse weitere Kriterien aufgeführt, die zusätzlich gelten müssen (siehe hierzu die Kriterien aus der S2k-Leitlinie in der Beschreibung zu Schritt 3 in Abschnitt II 1.3.1). Die methodische Herangehensweise einer ausschließlichen Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV stellt insgesamt eine Überschätzung dar. Zudem hat der Anteil von 74,9 % aus der Studie von Funke et al. [4] in der Untergrenze einen falschen Bezug. Der Anteil der MGFA-Klasse II bis IV von allen Klassen I bis V beträgt 74,9 %. Jedoch darf die MGFA-Klasse I (rein okuläre Myasthenie) nicht im Nenner enthalten sein, da sie bereits im Schritt 2 ausgeschlossen ist. Darüber hinaus ist es in der Obergrenze auf Basis der Studie von Rath et al. [5] nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten anhand der MGFA-Klassifikation des maximal erreichten Schweregrades heranzuziehen. Mit Verweis auf die Therapieempfehlungen der S2k-Leitlinie [3] umfasst die Definition einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive therapierefraktär) den MGFA-Status, welcher den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad (MGFA-Klasse) berücksichtigt.

### **Zu Schritten 5a und 5b: refraktär und nicht refraktär (Herleitung für die Altersgruppe 12 bis ≤ 17 Jahre)**

In der vom pU herangezogenen Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 waren 45 % der Patientinnen und Patienten refraktär. Eine multizentrische Querschnittstudie von Cortes-Vicente et al. [8], in der retrospektiv Daten des spanischen Registers neuromuskulärer Erkrankungen ausgewertet wurden, weist hingegen einen deutlich geringeren Anteil von 8 % aus. Zusätzlich zu dieser numerischen Unsicherheit ist die Übertragbarkeit auf jugendliche Patientinnen und Patienten insbesondere deswegen unklar, weil in beide Studien ausschließlich Erwachsene eingeschlossen wurden.

Gemäß der S2k-Leitlinie [3] stellt eine Thymektomie auch eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / -schwere (außer anti-MuSK-Antikörper-positiv) dar. Den Angaben des G-BA zufolge wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie infrage kommen. Es ist unklar, welcher Anteil ggf. noch eine Thymektomie

erhalten kann. Dieser Aspekt könnte – für sich genommen – zu einer Verringerung der Zielpopulation für die entsprechenden Teilpopulationen führen.

### **Einordnung im Vergleich zu bisherigen Verfahren**

Insgesamt ist das methodische Vorgehen des pU dem Vorgehen im früheren Verfahren zu Efgartigimod alfa [9] ähnlich. Wie auch in der Dossierbewertung zu Efgartigimod alfa [10] adressiert wurde, stellt die methodische Herangehensweise einer ausschließlichen Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV insgesamt eine Überschätzung dar.

Mit Bezug auf Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 1) stehen zuletzt die Verfahren zu Efgartigimod alfa [11], Rozanolixizumab [12] und Zilucoplan [13] zur Verfügung. Die Angabe im vorliegenden Dossier (11 179 bis 19 438 Patientinnen und Patienten) liegt mit leichter Abweichung in der Obergrenze innerhalb der Angaben des Beschlusses zu Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab und Zilucoplan (einheitlich ca. 6300 bis 19 000 Patientinnen und Patienten [11-13]). In der Dossierbewertung zu Efgartigimod alfa [10] wurde die Obergrenze von ca. 19 000 Patientinnen und Patienten als überschätzt bewertet und die Untergrenze von ca. 6300 Patientinnen und Patienten als unsicher. Um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen, kann die niedrigere Untergrenze (ca. 6300) herangezogen werden. Da die beiden Obergrenzen überschätzt sind, wird die niedrigere Obergrenze (ca. 19 000) bevorzugt.

Mit Bezug auf Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (Fragestellung 2) steht ein früheres Verfahren zu Rozanolixizumab [12] zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (420 bis 729 Patientinnen und Patienten) liegen oberhalb der Angaben des Beschlusses zu Rozanolixizumab (ca. 170 bis 300 Patientinnen und Patienten). Zwar ist die vorliegende Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitschwere auch nicht vollkommen sachgerecht, scheint aber besser geeignet im Vergleich zum Verfahren zu Rozanolixizumab. Jedoch führt die Operationalisierung ausschließlich über MGFA-Klassen dazu, dass die Patientenzahl überschätzt wird. Um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen, kann eine breite Spanne aus beiden Angaben (ca. 170 bis 729 Patientinnen und Patienten) gebildet werden.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung je Fragestellung keine Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Patientengruppen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU geht auf Basis der Daten in der von ihm beauftragten Routinedatenanalyse von einem Anstieg der Prävalenz und Inzidenz der Myasthenia gravis bis zum Jahr 2031 aus.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie  | Bezeichnung der Patientengruppe   | Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup> | Kommentar   |
|--|---|--|---|
| Nipocalimab <sup>b</sup>   | erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis, die Antikörper gegen AChR <sup>c</sup> oder MuSK aufweisen, davon   | -  | -   |
|  | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1)  | 11 179–19 438                                      | Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver wie auch mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher. Die Obergrenze ist hingegen überschätzt. |
|  | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 2)  | 420–729  |   |
|  | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 3)   | 43–112   | Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Unsicherheit behaftet.  |
|  | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 4) | 57–147   |   |
| <p>a. Angaben des pU<br/>           b. Nipocalimab wird als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie angewendet.<br/>           c. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer</p> |   |  |   |

## II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Der G-BA hat für verschiedene Patientengruppen eine jeweils eigene zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab benannt (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Zweckmäßige Vergleichstherapie je Fragestellung

| Fragestellung   | Bezeichnung der Patientengruppe   | Zweckmäßige Vergleichstherapie  |
|---|---|---|
| 1   | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan |
| 2   | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt  | Rozanolixizumab   |
| 3   | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt   | Eculizumab  |
| 4   | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt | Best supportive Care <sup>a</sup>   |
| a. Als Best supportive Care wird diejenige Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, unterstützende Behandlung zur Linderung von Symptomen und Verbesserung der Lebensqualität gewährleistet. Im vorliegenden Anwendungsgebiet können unter anderem nicht medikamentöse Maßnahmen gemäß Heilmittelkatalog zur Linderung der Symptome beitragen.<br>AChR: Acetylcholinrezeptor; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase |   |   |

Nipocalimab sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zusätzlich zur Standardtherapie angewendet. Zu den Kosten der Standardtherapie macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

### II 2.1 Behandlungsdauer

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Nipocalimab, Eculizumab, Ravulizumab sowie Zilucoplan entsprechen den Fachinformationen [1,14-16]. Der pU geht für diese Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel.

Gemäß Fachinformation von Efgartigimod alfa (subkutan [s. c.]) [17] erfolgt die Behandlung 1-mal wöchentlich über einen Zyklus von 4 Wochen. Nachfolgende Behandlungszyklen sind gemäß Fachinformation in Abhängigkeit der klinischen Beurteilung durchzuführen und

können je nach Patientin oder Patient variieren [17]. Zudem ist der Fachinformation zu entnehmen, dass im klinischen Entwicklungsprogramm nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der 1. Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt wurden [17]. Auf Basis dieser Angaben legt der pU 29,6 Behandlungstage pro Jahr zugrunde, welche auf 7,4 Zyklen basieren, in denen entsprechend in den ersten 4 Wochen eines Zyklus die Gabe 1-mal wöchentlich erfolgt. Diese Angabe ist unter der vom pU getroffenen Annahme zur Behandlungsdauer lediglich als Obergrenze nachvollziehbar. Auf Basis der Fachinformation [17] ergibt sich zusätzlich eine Untergrenze von 4 Behandlungstagen pro Jahr durch eine 1-mal wöchentliche Gabe über 1 Zyklus von 4 Wochen.

Rozanolixizumab wird gemäß Fachinformation 1-mal wöchentlich über 6 Wochen pro Zyklus verabreicht [18]. Der pU legt entsprechend 6 Gaben pro Zyklus zugrunde. Nachfolgende Behandlungszyklen müssen gemäß Fachinformation der klinischen Beurteilung entsprechend verabreicht werden und die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patientin bzw. Patient variieren. Hierbei gibt der pU insgesamt 44,4 Behandlungstage pro Jahr an. Der Fachinformation ist jedoch zu entnehmen, dass im klinischen Entwicklungsprogramm die meisten Patientinnen und Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Zyklen hatten. Auf Basis dieser Angabe ergibt sich eine niedrigere Anzahl an Behandlungstagen pro Jahr.

## II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Nipocalimab, Eculizumab, Efgartigimod alfa (s. c.), Ravulizumab, Rozanolixizumab sowie Zilucoplan entsprechen pro Gabe den Fachinformationen [1,14-18].

Der Verbrauch von Nipocalimab, Ravulizumab, Rozanolixizumab, Zilucoplan und Eculizumab richtet sich nach dem Körpergewicht. Für Erwachsene legt der pU das durchschnittliche Körpergewicht von 77,7 kg gemäß den aktuellen Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde [19]. Für Jugendliche ab 12 Jahren (für die Wirkstoffe Nipocalimab sowie Eculizumab) berechnet er auf Basis der Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2017 das durchschnittliche Körpergewicht von 57,15 kg (Mittelwert der Spanne von 47,1 kg bis 67,2 kg) [19,20]. Für Jugendliche wäre die Berücksichtigung einer oberen und unteren Grenze durch Ausweisung einer Spanne gegenüber dem Mittelwert zu bevorzugen. Für Nipocalimab ergibt sich bei Berücksichtigung von Verwurf pro Gabe an der unteren Grenze kein abweichender Verbrauch, für die obere Grenze ergibt sich ein höherer Verbrauch pro Gabe. Für Eculizumab hat dies keine Auswirkung auf den Verbrauch, da sich der Verbrauch für Jugendliche ab 40 kg gemäß Fachinformation [14] nicht mehr körpergewichtsabhängig ändert.

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Packung von Nipocalimab à 1200 mg geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2026, der erstmaligen Listung, wieder. Zudem gibt der pU an, dass zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers (Verfahrensstart 01.01.2026) die Packung von Nipocalimab à 300 mg, deren Einsatz er vor allem bei jugendlichen Patientinnen und Patienten erwartet, noch nicht im Handel erhältlich gewesen ist und er aus diesem Grund die Kosten nicht abbildet. Zum Stand vom 01.02.2026 gibt es eine erstmalige Listung der Packung à 300 mg in der Lauer-Taxe.

Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßige Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.10.2025 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen für Efgartigimod alfa (s. c.), Rozanolixizumab und Zilucoplan keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [16-18].

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu Nipocalimab, Eculizumab und Ravulizumab sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU setzt die Ziffer 02100 (Infusion) gemäß dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab pro Behandlungstag an.

Zudem setzt der pU für Nipocalimab, Eculizumab und Ravulizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung an. Die Angaben des pU zu den Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind zum Stand 01.06.2025 plausibel [21]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass Kosten dann zu veranschlagen sind, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

### **II 2.5 Jahrestherapiekosten**

Für Erwachsene ermittelt der pU für Nipocalimab Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 523 093,85 €. Sie bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.

Für Jugendliche macht der pU für Nipocalimab keine Angabe zu den Jahrestherapiekosten. Er beschreibt, dass zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers (Verfahrensstart 01.01.2026) Nipocalimab à 300 mg, dessen Einsatz vor allem bei jugendlichen Patientinnen und Patienten erwartet wird, noch nicht im Handel erhältlich war. Zum Stand der Lauer-Taxe vom 01.02.2026 gibt es eine erstmalige Listung von Nipocalimab à 300 mg.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie sowie die zugehörige Bewertung befinden sich in Tabelle 3 des Abschnitts II 2.6.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar <sup>b</sup>  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| <b>Zu bewertende Therapie</b>  |   |                                      |   |  |  |   |
| Nipocalimab  | erwachsene und jugendliche Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen, davon | -                                    | -   | -  | -                                      | -   |
|  | Erwachsene  | 523 093,85                           | 216,63  | 2610,00  | 525 920,48                             | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |
|  | Jugendliche   | keine Angabe                         |   |  | -                                      | -   |
| <b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>  |   |                                      |   |  |  |   |
| Eculizumab <sup>c</sup>  | Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 1)    | 505 338,29–<br>673 784,38            | 189,24–<br>252,32   | 2280,00–<br>3040,00  | 507 807,53–<br>677 076,70              | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |
| Efgartigimod alfa (s. c.)  |   | 418 797,97                           | 0   | 0  | 418 797,97                             | Die Jahrestherapiekosten sind als Obergrenze einer Spanne plausibel. Es ergibt sich zusätzlich eine Untergrenze mit niedrigeren Jahrestherapiekosten. |
| Ravulizumab  |   | 301 859,03                           | 53,95   | 650,00   | 302 562,98                             | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |
| Rozanolixizumab  |   | 724 816,24                           | 0   | 0  | 724 816,24                             | Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU von einer zu hohen Anzahl an Behandlungstagen ausgeht.   |
| Zilucoplan   |   | 292 270,10                           | 0   | 0  | 292 270,10                             | Die Jahrestherapiekosten sind plausibel.  |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie | Bezeichnung der Patientengruppe   | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar <sup>b</sup>  |
|--|---|--------------------------------------|---|--|--|---|
| Rozanolixizumab  | Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 2)  | 724 816,24                           | 0   | 0  | 724 816,24                             | Die Arzneimittelkosten sind überschätzt, da der pU von einer zu hohen Anzahl an Behandlungstagen ausgeht. |
| Eculizumab   | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 3)   | 505 338,29–<br>673 784,38            | 189,24–<br>252,32   | 2280,00–<br>3040,00  | 507 807,53–<br>677 076,70              | Die Jahrestherapiekosten sind in der Größenordnung plausibel.   |
| Best supportive Care   | Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt (Fragestellung 4) | patientenindividuell unterschiedlich |   |  |  | Die Angabe des pU ist plausibel.  |

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

| Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie  | Bezeichnung der Patientengruppe | Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup> | Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup> | Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup> | Jahrestherapiekosten in € <sup>a</sup> | Kommentar <sup>b</sup> |
|---|---------------------------------|--------------------------------------|---|--|--|------------------------|
| <p>a. Angaben des pU<br/> b. Da es sich bei allen Therapien um Zusatztherapien handelt, fallen zusätzlich Kosten für die Standardtherapie an.<br/> c. für refraktäre Patientinnen und Patienten</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p> |                                 |                                      |   |  |  |                        |

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht aufgrund weiterer zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zugelassener Wirkstoffe davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Nipocalimab behandelt werden, unterhalb der von ihm ausgewiesenen Anzahl in der GKV-Zielpopulation liegt. Der pU weist auf Kontraindikationen, Angaben zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen hin. Er geht davon aus, dass die Behandlung sowohl ambulant als auch stationär erfolgt. Insgesamt ist laut pU eine umfassende quantitative Einschätzung der Versorgungsanteile für Nipocalimab zu diesem Zeitpunkt nur schwer vorhersagbar.

### **II 3 Kommentar zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen (Modul 3 A, Abschnitt 3.6)**

Die Angaben des pU zur Anzahl der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des Sozialgesetzbuch (SGB) V teilgenommen haben, befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.6) des Dossiers.

Der pU gibt einen Anteil von 7,96 % für Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an deutschen Prüfstellen auf Basis der folgenden 16 Studien an:

- MOM-M281-011,
- 80202135MYG2001 (Kohorte 1),
- MOM-M281-004,
- 80202135ARA2001,
- 80202135SJS2001,
- MOM-M281-003,
- MOM-M281-006,
- 80202135SLE2001,
- 80202135IIM2001,
- 80202135ARA2002,
- MOM-M281-001,
- 80202135EDI1001,
- 80202135EDI1002,
- 80202135EDI1003,
- 80202135EDI1005 und
- 80202135EDI1009.

Für die Studie 80202135EDI1003 findet sich eine geringfügige Abweichung zwischen den Angaben des pU in Modul 3 A bzw. dem Registereintrag [22] (48 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an allen Prüfstellen) und den Angaben in den zur Verfügung gestellten SAS-Auszügen (49 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an allen Prüfstellen).

Für die Studie MOM-M281-011 gibt es Abweichungen zwischen den Angaben des pU (196 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an allen Prüfstellen) und dem Registereintrag (219 Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an allen Prüfstellen) [23].

Die Studie MOM-M281-006 befindet sich zum aktuellen Stand laut Register [24] in der Rekrutierungsphase. Daher ist die Studie für die Berechnung nicht heranzuziehen.

Unter Berücksichtigung der oben genannten Abweichungen liegt der Anteil der Prüfungsteilnehmerinnen und Prüfungsteilnehmer an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V weiterhin über 5 %.

## II 4 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Janssen-Cilag International. Imaavy 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung [online]. 11.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.
2. Gesundheitsforen Leipzig. STROSA Bericht - Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA Version 2) - „Versorgungsanalyse der Myasthenia gravis“. 2025.
3. Wiendl H, Meisel A, Marx A et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie [online]. 2024 [Zugriff: 09.10.2025]. URL: <https://www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome>.
4. Funke M, Eveslage M, Zschuntzsch J et al. Fatigue and associated factors in myasthenia gravis: a nationwide registry study. J Neurol 2024; 271(8): 5665-5670. <https://doi.org/10.1007/s00415-024-12490-2>.
5. Rath J, Brunner I, Tomschik M et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. J Neurol 2020; 267(4): 1004-1011. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09667-5>.
6. Janssen Research & Development. Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Study Number: MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Study Phase: 3 Nipocalimab; Clinical Study Report; Version 2.0 [unveröffentlicht]. 2024.
7. Johnson & Johnson. Zusatzanalysendokument VIVACITY-MG3. 2025.
8. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Pla-Junca F et al. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. Ann Clin Transl Neurol 2022; 9(2): 122-131. <https://doi.org/10.1002/acn3.51492>.
9. Argenx Germany. Efgartigimod alfa (Vyvgart); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 05.12.2025]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1246/#dossier>.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024. URL: <https://doi.org/10.60584/A24-36>.

11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)). 2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19\\_AM-RL-XII\\_Efgartigimod-alfa\\_D-1048\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_BAnz.pdf).
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+). 2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Rozanolixizumab\\_D-1042\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf).
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2024. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15\\_AM-RL-XII\\_Zilucoplan\\_D-1041\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf).
14. Alexion Europe. Soliris 300mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 07.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/010559/soliris-300-mg-konzentrat?query=soliris>.
15. Alexion Europe. ULTOMIRIS [online]. 09.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022477/ultomiris-300mg-3ml-1100mg-11ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=ultomiris>.
16. UCB Pharma. Zilbrysq 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 05.2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024236/zilbrysq-r-16-6-mg-23-mg-32-4-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>.
17. Argenx. Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung. 06.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024238/vyvgart-1-000-mg-injektionsloesung?query=vyvgart>.
18. UCB Pharma. Rystiggo 140 mg/ml Injektionslösung [online]. 09.2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024268/rystiggo-140-mg-ml-injektionsloesung?query=rystiggo>.

19. Statistisches Bundesamt. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision). 2025. URL: [https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html](https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-<u>insgesamt.html</u>).
20. Statistisches Bundesamt. Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017. 2018.
21. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2025 [Zugriff: 02.09.2025]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01\\_Rechtlich\\_unverbindliche\\_Lesefassung\\_Anlage\\_3\\_zur\\_Hilfstaxe\\_idF\\_37.EV.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/2025-06-01_Rechtlich_unverbindliche_Lesefassung_Anlage_3_zur_Hilfstaxe_idF_37.EV.pdf).
22. Janssen Research & Development. A Study of Nipocalimab With Co-administration of Etanercept or Hydroxychloroquine in Healthy Participants [online]. 2025 [Zugriff: 12.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973566>.
23. Janssen Research & Development. A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2025 [Zugriff: 12.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622>.
24. Janssen Research & Development. Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (ENERGY) [online]. 2026 [Zugriff: 12.02.2026]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050>.