

Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis)

Addendum zum Projekt A25-160
(Dossierbewertung)

A decorative horizontal bar spanning the width of the page, composed of 18 squares in various shades of blue and grey. The text 'ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)' is centered in white on a dark blue background.

ADDENDUM (DOSSIERBEWERTUNG)

Projekt: A26-51

Version: 1.0

Stand: 28.05.2026

IQWiG-Berichte – Nr. 2252

DOI: 10.60584/A26-51

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis) – Addendum zum Projekt A25-160

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

12.05.2026

Interne Projektnummer

A26-51

DOI-URL

<https://doi.org/10.60584/A26-51>

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

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis); Addendum zum Projekt A25-160 (Dossierbewertung) [online]. 2026 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://doi.org/10.60584/A26-51>.

Schlagwörter

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

Keywords

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

An dem Addendum beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Sascha Abbas
- Lisa Junge
- Sabine Ostlender
- Daniela Preukschat
- Katherine Rascher

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	v
Abkürzungsverzeichnis.....	vi
1 Hintergrund.....	1
2 Bewertung.....	2
2.1 Zusammenfassung.....	12
3 Literatur	14

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Angaben zu Vortherapien in der vom pU vorgelegten Teilpopulation – Studie VIVACITY-MG3	5
Tabelle 2: Angaben zur Begleittherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation – Studie VIVACITY-MG3.....	8
Tabelle 3: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
BSC	Best supportive Care
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MuSK	muskelspezifische Tyrosinkinase
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) am 12.05.2026 mit ergänzenden Bewertungen zum Projekt A25-160 (Nipocalimab – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V) [1] beauftragt.

In seiner Stellungnahme [2] hat der pharmazeutische Unternehmer (pU) weitere Auswertungen zur Studie VIVACITY-MG3 vorgelegt, die über die Angaben im Dossier [3] hinausgehen. Der G-BA hat das IQWiG deshalb mit der folgenden Bewertung der im Stellungnahmeverfahren durch den pU vorgelegten Auswertungen unter Berücksichtigung der Angaben im Dossier beauftragt:

- Übertragung von Evidenz in Fragestellung 4 der Nutzenbewertung [1]; d. h. Prüfung der vom pU vorgelegten Daten zur entsprechenden Teilpopulation der Erwachsenen der Studie VIVACITY-MG3 bezüglich der Eignung zu einer Evidenzübertragung auf Jugendliche mit anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-muskelspezifische-Tyrosinkinase(MuSK)-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird dem G-BA übermittelt. Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

2 Bewertung

Das vorliegende Addendum adressiert Fragestellung 4 der Nutzenbewertung, d. h. 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, siehe hierzu auch Dossierbewertung A25-160 [1].

Der pU hat in seinem Dossier [3] zur Ableitung eines Zusatznutzens für Fragestellung 4 die Ergebnisse einer Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VIVACITY-MG3 [4-8] 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 übertragen. Für die Patientenpopulation der Jugendlichen entsprechend Fragestellung 4 der Nutzenbewertung identifiziert der pU in seinem Dossier die 1-armige Studie VIBRANCE-MG zu Nipocalimab bei Kindern und Jugendlichen mit generalisierter Myasthenia gravis [9-12] und stellt die Ergebnisse der Teilpopulation der Jugendlichen ab 12 Jahren der Studie VIBRANCE-MG ergänzend im Rahmen der von ihm vorgenommenen Übertragung von Evidenz für Fragestellung 4 dar. Zur Studienbeschreibung der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG siehe Dossierbewertung A25-160 [1]. Der pU schränkt die Studienpopulation der Studie VIVACITY-MG3 auf Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis entsprechend Fragestellung 4 bei Jugendlichen ein. Für den Ausschluss der Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung definiert er Refraktärität als eine anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva), operationalisiert als Behandlung mit ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als i) Monotherapien oder als ii) Kombinationstherapie oder iii) Behandlung mit ≥ 1 immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen. Alle nachfolgenden Angaben zur Studie VIVACITY-MG3 beziehen sich auf die Teilpopulation der Erwachsenen mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer oder anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis.

Der pU hat mit seiner Stellungnahme weitere Daten zur Studie VIVACITY-MG3 vorgelegt. Diese beinhalten: i) Angaben zu Vortherapien, ii) Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten nach Subgruppen (Thymektomie vor Studienbeginn [ja / nein] und Einschluss von Patientinnen vor / nach Hinweis im Amendment 1 des Studienprotokolls, dass die Begleittherapie zu Studienbeginn optimiert sein sollte), iii) Anpassungen der Medikation im Studienverlauf, iv) weitere Ergebnisse zu Endpunkten sowie v) Ergebnisse für eine Teilpopulation unter Anwendung einer anderen Definition von Refraktärität.

Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auch unter Berücksichtigung nachgereichter Daten nicht zur Übertragung eines Zusatznutzens geeignet

Wie in der Dossierbewertung beschrieben liegt bei den Patientinnen und Patienten der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 eine unzureichende Krankheitskontrolle vor. In dieser Situation wird gemäß S2k-Leitlinie, sofern weitere Therapieoptionen bestehen, eine Eskalation der Therapie empfohlen [13]. 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. Mit Ausnahme der Dosierung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei medizinischer Notwendigkeit waren Anpassungen der Begleitmedikation während der Studie nicht erlaubt. Bei klinischer Verschlechterung waren Plasmapherese oder intravenöse Immunglobuline als Notfalltherapien im Ermessen der Prüferärztin oder des Prüferarztes 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. Ein Hinweis in den Einschlusskriterien der Studie VIVACITY-MG3, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und / oder Baseline optimiert sein sollte und die Prüferärztinnen und Prüferärzte dazu ermutigt werden, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thyrektomie, vor Studieneinschluss in Betracht zu ziehen, wurde mit Amendment 1 in das Protokoll aufgenommen. Bis dahin waren in der vom pU vorgelegten Teilpopulation allerdings bereits 31,4 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 37,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm in die Studie eingeschlossen. Auch mit den nachgereichten Daten in der Stellungnahme des pU ist weiterhin nicht nachvollziehbar, dass Therapieoptimierungen vor Studienbeginn (bspw. die Hinzunahme oder der Wechsel von Wirkstoffklassen) stattgefunden haben. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist vielmehr weiterhin davon auszugehen, dass zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben.

Nachfolgend werden die Daten zu Vortherapien und zur Begleitbehandlung in der Studie VIVACITY-MG3 unter Einbeziehung der im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten beschrieben und vor dem Hintergrund einer leitliniengerechten Basistherapie bzw. Umsetzung von Best supportive Care (BSC) in der vom pU vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 bewertet. 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

Optimierung der Therapie vor Studienbeginn weiterhin nicht nachvollziehbar

Der pU beschreibt in seiner Stellungnahme, dass der Hinweis in den Einschlusskriterien zur Optimierung der Hintergrundtherapie (siehe oben) keine wesentliche Änderung in den Einschlusskriterien darstelle, sondern eine formale Klarstellung dessen sei, was dem klinischen Standard entspreche. Die Studienbehandlung erfolge durch in der Versorgung spezialisierte Prüferinnen und -ärzte und daher sei davon auszugehen, dass auch bereits vor der Ergänzung des Hinweises eine Therapieoptimierung stattgefunden habe. Es sei regelhafter Bestandteil des klinischen Vorgehens, dass vor Einleitung einer zusätzlichen immunmodulatorischen Therapie bestehende Therapieoptionen patientenindividuell geprüft, angepasst oder, sofern medizinisch indiziert, eskaliert oder beendet werden. Der pU legt im Rahmen der Stellungnahme Subgruppenanalysen zu Responderanalysen für die Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zu Endpunkten erhoben mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL) und Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) vor, in der die Patientinnen und Patienten, die vor Protokoll-Amendment 1 und damit vor Ergänzung des Hinweises, dass die Hintergrundtherapie vor Studienbeginn optimiert sein sollte, eingeschlossen wurden, mit den Patientinnen und Patienten verglichen wurden, die nach Einführung dieses Hinweises in die Studie eingeschlossen wurden. Gemäß pU zeigen sich in beiden Subgruppen konsistente Effekte, woraus der pU schließt, dass sich die Patientinnen und Patienten nicht systematisch hinsichtlich des Vorliegens einer angemessenen Vortherapie unterscheiden.

Aus den vom pU nachgereichten Subgruppenanalysen lässt sich nicht schlussfolgern, dass vor oder nach Ergänzung des Hinweises im Studienprotokoll vor Studienbeginn eine Therapieoptimierung stattgefunden hat. Vielmehr lässt sich weiterhin aus den mit der Stellungnahme eingereichten ausführlicheren Angaben zu den Vortherapien sowie zur Begleitmedikation zu Studienbeginn schließen, dass grundsätzlich noch Eskalationsoptionen zur Therapieoptimierung in der vom pU herangezogenen Teilpopulation bestanden haben. Dies ist auch darin begründet, dass es sich bei 76,5 % der Patientinnen und Patienten im Nipocalimab-Arm bzw. 90 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm um solche mit nicht refraktärer (anti-AChR-Antikörper-positiver) Erkrankung handelt, bei denen in der Regel noch von Therapieoptimierungsmöglichkeiten auszugehen ist.

In Tabelle 1 werden die Angaben des pU zu Vortherapien in der vom pU vorgelegten Teilpopulation dargestellt.

Tabelle 1: Angaben zu Vortherapien in der vom pU vorgelegten Teilpopulation^a – Studie VIVACITY-MG3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff oder Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Vortherapie n (%)	
	Nipocalimab + Begleittherapie	Placebo + Begleittherapie
	N = 51	N = 40
VIVACITY-MG3		
Thymektomie	3 (5,9)	7 (17,5)
Acetylcholinesterase-Inhibitoren	k. A.	k. A.
keine Immunsuppressiva ^b	k. A.	k. A.
1 Immunsuppressivum ^b	k. A.	k. A.
≥ 2 Immunsuppressiva ^b	k. A.	k. A.
Glukokortikoide	35 (68,6)	35 (87,5)
	N = 34	N = 35
höchste für die Patientin / den Patienten tolerierbare Dosis erreicht	16 (47,1)	18 (51,4)
höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht	2 (5,9)	7 (20)
Behandlung für mindestens 2 Monate versucht	29 (85,3)	31 (88,6)
Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen nicht für diesen Zeitraum versucht	0 (0)	4 (11,4)
nicht steroidale Immunsuppressiva	k. A.	k. A.
Azathioprin	11 (21,6)	8 (20)
	N = 11	N = 8
höchste für die Patientin / den Patienten tolerierbare Dosis erreicht	7 (63,6)	4 (50)
höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht	2 (18,2)	2 (25)
Behandlung für mindestens 12 Monate versucht	8 (72,7)	6 (75)
Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen nicht für diesen Zeitraum versucht	1 (9,1)	0 (0)
Mycophenolat	4 (7,8)	2 (5)
	N = 4	N = 2
höchste für die Patientin / den Patienten tolerierbare Dosis erreicht	3 (75)	1 (50)
höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht	1 (25)	0 (0)
Behandlung für mindestens 12 Monate versucht	2 (50)	2 (100)
Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen nicht für diesen Zeitraum versucht	1 (25)	0 (0)

Tabelle 1: Angaben zu Vorthérapien in der vom pU vorgelegten Teilpopulation^a – Studie VIVACITY-MG3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff oder Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Vorthérapie n (%)	
	Nipocalimab + Begleitthérapie	Placebo + Begleitthérapie
	N = 51	N = 40
Rituximab	3 (5,9) N = 2	2 (5) N = 2
höchste für die Patientin / den Patienten tolerierbare Dosis erreicht	1 (50)	1 (50)
höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht	0 (0)	0 (0)
andere Immunsuppressiva	14 (27,5) N = 14	4 (10) N = 4
höchste für die Patientin / den Patienten tolerierbare Dosis erreicht	5 (35,7)	2 (50)
höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht	0 (0)	0 (0)
Eculizumab	0 (0)	0 (0)
intravenöse Immunglobuline	9 (17,6) N = 9	8 (20) N = 8
Behandlung für mindestens 5 Anwendungen (5 komplette Infusionen) versucht	3 (33,3)	4 (50)
Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen beendet als Erhaltungstherapie	2 (22,2) k. A.	1 (12,5) k. A.
Plasmaaustausch / Immunadsorption	4 (7,8) N = 4	4 (10) N = 4
Behandlung für mindestens 5 Anwendungen (5 komplette Plasmaaustausche) versucht	2 (50)	1 (25)
Behandlung aufgrund von Nebenwirkungen beendet als Erhaltungstherapie	1 (25) k. A.	1 (25) k. A.
nicht medikamentöse Maßnahmen	k. A.	k. A.
a. Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis; davon 39 Patientinnen und Patienten (76,5 %) im Nipocalimab-Arm und 36 Patientinnen und Patienten (90 %) im Placeboarm 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 ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Monotherapien oder ii) ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie oder iii) ≥ 1 immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen b. Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; 4; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten		

Insgesamt haben 68,6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 87,5 % im Vergleichsarm in der Vortherapie jemals Glukokortikoide erhalten. Entsprechende Anteile für Acetylcholinesterase-Inhibitoren bzw. nicht steroidale Immunsuppressiva liegen nicht oder nur für einzelne Wirkstoffe vor. So liegen auch keine Informationen vor, wie viele Patientinnen und Patienten im Krankheitsverlauf bereits eine Zweier- oder Dreierkombination aus symptomatischer Therapie (Acetylcholinesterase-Inhibitoren) und Glukokortikoiden und / oder nicht steroidalen Immunsuppressiva erhalten haben. Ebenso liegen keine Angaben vor, warum Patientinnen und Patienten ggf. keine Zweier- oder Dreierkombination erhielten.

Der pU legt in seiner Stellungnahme Angaben für Glukokortikoide und nicht steroidale Immunsuppressiva vor, ob zu einzelnen Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen die höchste tolerierbare Dosis erreicht, die höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht und ob die Behandlung für definierte Zeiträume (Glukokortikoide ≥ 2 Monate, nicht steroidale Immunsuppressiva [Azathioprin und Mycophenolat] ≥ 12 Monate) versucht wurde. Bei der entsprechenden Darstellung in Tabelle 1 ist zu beachten, dass sich die Prozentzahlen jeweils auf Patientinnen und Patienten beziehen, die das entsprechende Medikament erhalten haben und nicht auf die gesamte Teilpopulation. Am Beispiel der Glukokortikoide für den Vergleichsarm zeigt sich, dass von 35 Patientinnen und Patienten, die Glukokortikoide in der Vortherapie erhalten haben, 51,4 % dieser Patientinnen und Patienten die höchste für die Patientin oder den Patienten tolerierbare Dosis erreicht haben ($n = 18$) und 20 % die höchste Dosis aufgrund von Nebenwirkungen nicht erreicht haben ($n = 7$). Es bleibt unklar, ob es sich dabei um disjunkte Patientengruppen handelt bzw. in welche weitere Kategorie die übrigen 28,6 % der Patientinnen und Patienten ($n = 10$) fallen bzw. wie diese definiert ist.

Eine Thymektomie ist vor Studieneinschluss bei 17,5 % der Patientinnen und Patienten im Placebo- und bei 5,9 % der Patientinnen und Patienten im Nipocalimab-Arm erfolgt. Bei erwachsenen 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, ist eine Thymektomie gemäß S2k-Leitlinie Therapiestandard [13]. Einschränkend ist jedoch anzumerken, dass sich gemäß einem Kliniker im Rahmen der mündlichen Anhörung grundsätzlich geeignete Patientinnen und Patienten in der Versorgung mehrheitlich nicht für eine Thymektomie entscheiden [14]. Somit ist nicht auszuschließen, dass die Anteile an Patientinnen und Patienten mit erfolgter Thymektomie in der Versorgung niedriger sind als man anhand der Empfehlung in der Leitlinie erwarten würde. Der pU legt außerdem Subgruppenergebnisse für Endpunkte erhoben mittels MG-ADL und QMG nach Patientinnen und Patienten mit und ohne Thymektomie vor. Der pU geht aufgrund ähnlicher Effekte in beiden Subgruppen davon aus, dass der Behandlungseffekt von Nipocalimab nicht wesentlich durch den Thymektomiestatus beeinflusst werde [2]. Die Subgruppenanalysen werden nicht weiter kommentiert, da die geringen Thymektomieraten in der Studie zu Studienbeginn im Gegensatz zur fehlenden Therapieeskalation der

medikamentösen Therapie nur einen Nebenaspekt bei der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Studie VIVACITY-MG3 darstellen.

Insgesamt lässt sich aus den nachgereichten Daten zu Vortherapien des pU auch unter Berücksichtigung der Begleitmedikation im Studienverlauf (siehe Tabelle 2) nicht nachvollziehen, dass die Therapie bei den Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn optimiert wurde.

Tabelle 2: Angaben zur Begleittherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation^a – Studie VIVACITY-MG3 (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff oder Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie zu Studienbeginn n (%)	
	Nipocalimab + Begleittherapie N = 51	Placebo + Begleittherapie N = 40
VIVACITY-MG3		
stabile Therapie, n (%)	49 (96,1)	39 (97,5)
nur Acetylcholinesterase-Inhibitoren	14 (27,5)	7 (17,5)
nur Glukokortikoide	0 (0)	2 (5,0)
nur nicht steroidale Immunsuppressiva ^b	3 (5,9)	0 (0)
Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Glukokortikoid	12 (23,5)	18 (45,0)
Acetylcholinesterase-Inhibitoren + 1 nicht steroidales Immunsuppressivum ^b	4 (7,8)	3 (7,5)
Glukokortikoid + 1 nicht steroidales Immunsuppressivum ^b	7 (13,7)	1 (2,5)
Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Glukokortikoid + 1 nicht steroidales Immunsuppressivum ^b	9 (17,6)	8 (20,0)
2 nicht steroidale Immunsuppressiva ^b +/- Acetylcholinesterase- Inhibitoren +/- Glukokortikoid	0 (0)	0 (0)
Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- Immunsuppressiva ^c	39 (76,5)	36 (90,0)
Immunsuppressiva ^c +/- Acetylcholinesterase-Inhibitoren	35 (68,6)	32 (80,0)
Glukokortikoide +/-Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- nicht steroidale Immunsuppressiva ^b	28 (54,9) ^d	29 (72,5) ^d
nicht steroidale Immunsuppressiva ^b +/- Acetylcholinesterase-Inhibitoren +/- Glukokortikoide	23 (45,1) ^d	12 (30,0) ^d
Acetylcholinesterase-Inhibitoren + Immunsuppressiva ^c	25 (49,0)	29 (72,5)
nicht medikamentöse Maßnahmen	k. A.	k. A.

Tabelle 2: Angaben zur Begleittherapie zu Studienbeginn in der vom pU vorgelegten Teilpopulation^a – Studie VIVACITY-MG3 (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff oder Wirkstoffklasse	Patientinnen und Patienten mit Begleittherapie zu Studienbeginn n (%)	
	Nipocalimab + Begleittherapie N = 51	Placebo + Begleittherapie N = 40
a. Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis; davon 39 Patientinnen und Patienten (76,5 %) im Nipocalimab-Arm und 36 Patientinnen und Patienten (90 %) im Placeboarm 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 ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Monotherapien oder ii) ≥ 2 immunsuppressiven Therapien als Kombinationstherapie oder iii) ≥ 1 immunsuppressive Therapie und mindestens 2 Behandlungen mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösen Immunglobulinen b. erlaubt waren gemäß Studienprotokoll Azathioprin, Mycophenolat Mofetil / Mycophenolsäure, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid c. Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva d. eigene Berechnung AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; MuSK: Muskelspezifische Tyrosinkinase; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl eingeschlossener Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie		

Anhand der Angaben zur stabilen Begleitmedikation in der vom pU vorgelegten Teilpopulation ist weiterhin davon auszugehen, dass bei den Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben. Beispielsweise erhielten 17,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 27,5 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm ausschließlich eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren. Lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm und 17,6 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm erhielten die gemäß S2k-Leitlinie gängige Therapie einer Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva.

Auch gemäß Aussagen eines Klinikers in der mündlichen Anhörung sind Acetylcholinesterase-Inhibitoren immer Grundlage der Therapie und nicht steroidale Immunsuppressiva werden insbesondere aufgrund ihrer verzögerten Wirkung eigentlich immer direkt schon mit Glukokortikoiden (also in Form einer Dreier-Kombination) eingesetzt [14].

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.

Therapieanpassungen und Notfalltherapie im Studienverlauf

Mit der Stellungnahme liefert der pU Daten zur Anpassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren in der randomisierten Behandlungsphase der Studie VIVACITY-MG3 nach: kein Patient bzw. keine Patientin der vom pU vorgelegten Teilpopulation hatte eine Anpassung der Dosis. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva musste gemäß Studienprotokoll in der randomisierten Behandlungsphase stabil beibehalten werden.

Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenöse Immunglobuline als Notfallmedikation erhielten in der randomisierten Behandlungsphase 2 Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (3,9 %) und 1 Patientin bzw. Patient (2,6 %) im Vergleichsarm.

Der pU liefert darüber hinaus in seiner Stellungnahme Angaben zur Anpassung der Begleitmedikation (Abbruch der Begleitmedikation, Reduktion oder Erhöhung der Dosis, neue Therapie begonnen) in der vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 in der offenen Extensionsphase, in der alle Patientinnen und Patienten mit Nipocalimab behandelt wurden. 3 von 45 Patientinnen und Patienten im Nipocalimab-Arm (6,7 %) und 2 von 34 Patientinnen und Patienten im Placeboarm (5,9 %) hatten eine Eskalation (Erhöhung der Dosis der bestehenden Begleittherapie oder eine neue Begleittherapie in der Extensionsphase begonnen). Eine Deeskalation (Abbruch der Begleitmedikation oder Reduktion der Dosis) fand bei 10 (22,2 %) Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und bei 6 (17,6 %) Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm statt. Der pU geht davon aus, dass der geringe Anteil an Patientinnen und Patienten mit einer Eskalation der Begleittherapie im Placeboarm in der Extensionsphase dafür spräche, dass für den Großteil der Patientinnen und Patienten auch kein Anpassungsbedarf während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase bestand. Dies ist insofern nicht nachvollziehbar, da bei allen Patientinnen und Patienten in der Extensionsphase im Placeboarm eine zusätzliche Behandlung mit Nipocalimab erfolgte.

Weitere Daten aus der Stellungnahme des pU

Die vom pU in der Stellungnahme vorgelegten weiteren Ergebnisse zu Endpunkten – sowohl für die im Dossier vorgelegte Teilpopulation als auch die Teilpopulation mit einer anderen Definition – zum Ausschluss refraktärer Patientinnen und Patienten werden nicht weiter kommentiert, da die Studie VIVACITY-MG3 nicht für eine Übertragung eines Zusatznutzens auf Jugendliche geeignet ist.

Fazit

Die Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen ist auch nach Vorlage weiterer Daten zu Subgruppenanalysen, Vortherapien und Anpassungen der Begleittherapien in der doppelblinden Behandlungsphase sowie offenen Extensionsphase nicht zur Übertragung eines Zusatznutzens geeignet, da die Vergleichstherapie nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspricht. Im Interventionsarm der Studie

VIVACITY-MG3 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. Insgesamt ist weiterhin nicht nachzuvollziehen, inwiefern Therapieoptimierungen vor Studienbeginn stattgefunden haben. Es ist vielmehr davon auszugehen, dass zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben. Dies zeigt sich insbesondere, da

- keine Informationen vorliegen, dass bzw. wie die bestehenden Therapien vor Studienbeginn bspw. durch die Hinzunahme oder den Wechsel von Wirkstoffklassen optimiert wurde
- zu Studienbeginn der Großteil der Patientinnen und Patienten keine gemäß S2k-Leitlinie gängige Therapie einer Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidal Immunsuppressiva erhalten hat (80 % im Vergleichsarm) und ein relevanter Anteil an Patientinnen und Patienten lediglich eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren - also gar keine immunsuppressive Therapie – erhalten hat (17,5 % im Vergleichsarm)
- nur bei einem geringen Anteil an Patientinnen und Patienten vor Studieneinschluss eine Thymektomie erfolgte (17,5 % im Vergleichsarm), obwohl diese 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 Therapiestandard ist.

Darüber hinaus war im Studienverlauf während der randomisierten Behandlungsphase eine Anpassung der Begleitmedikation mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurde in der vom pU vorgelegten Teilpopulation auch nicht durchgeführt.

Weitere Anmerkungen zur vom pU vorgenommenen Übertragung von Evidenz

Unabhängig von den zuvor beschriebenen Punkten zur Vor- und Begleittherapie sowie zur Therapieoptimierung in der Studie VIVACITY-MG3 sind die vom pU im Dossier vorgelegten Daten nicht für eine Übertragung eines Zusatznutzens von Erwachsenen auf Jugendliche geeignet:

- Der pU führt für weitere Untersuchungen keine Informationsbeschaffung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC durch. Der pU legt entsprechend auch keine vergleichenden Daten zwischen Nipocalimab aus der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG und BSC für Jugendliche vor. Auch mit der Stellungnahme wurde eine entsprechende Informationsbeschaffung bzw. vergleichende Daten durch den pU mit der Begründung, dass die 1-armige Studie VIBRANCE-MG nicht als geeignete Grundlage für einen indirekten Vergleich eingeschätzt wird, nicht vorgelegt. Die Begründung des pU ist nicht

sachgerecht. Zur Übertragung von Evidenz sind grundsätzlich vergleichende Daten sowohl zur Ausgangspopulation (Erwachsene) als auch zur Zielpopulation (Jugendliche), d. h. nicht nur zur Intervention, sondern auch zur Vergleichstherapie, notwendig.

- Die vom pU herangezogenen Populationen der Studien VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen und VIBRANCE-MG bei Jugendlichen unterscheiden sich 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, höhere Werte bedeuten höhere Einschränkung) bei 9,4 bzw. 9,3 Punkten im Interventions- bzw. Vergleichsarm. Dagegen lag der mittlere Score in der Teilpopulation der jugendlichen Patientinnen und Patienten der Studie VIBRANCE-MG mit 4,4 Punkten deutlich darunter. Darüber hinaus lag bei den Erwachsenen in nur 14 % bzw. 15 % der Patientinnen und Patienten ein Myasthenia-Gravis-Foundation-of-America (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. Der pU führt in seiner Stellungnahme die unterschiedliche Krankheitsschwere in erster Linie auf die sehr geringe Anzahl an Patientinnen und Patienten in der jugendlichen Kohorte der Studie VIBRANCE MG (n = 8) zurück. Dies ist nicht nachvollziehbar. Die Unterschiede sind vielmehr auf unterschiedliche Einschlusskriterien bezüglich der Krankheitsschwere der beiden Studien zurückzuführen. Während in der Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen nur Patientinnen und Patienten mit einem MG-ADL ≥ 6 bei Screening und zu Baseline eingeschlossen wurden, gab es in der Studie VIBRANCE-MG bei Kindern und Jugendlichen eine entsprechende Einschränkung bezüglich des MG-ADL nicht.
- Im Gegensatz zur Studie VIVACITY-MG3 äußert sich der pU weder im Dossier noch in seiner Stellungnahme dazu, 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 viele Patientinnen und Patienten der 1-armigen Studie VIBRANCE-MG Fragestellung 4 zuzuordnen sind.

2.1 Zusammenfassung

Die vom pU im Stellungnahmeverfahren nachgereichten Daten ändern die Aussage zum Zusatznutzen von Nipocalimab aus der Dossierbewertung A25-160 nicht.

Die nachfolgende Tabelle 3 zeigt das Ergebnis der Nutzenbewertung von Nipocalimab unter Berücksichtigung der Dossierbewertung A25-160 und des vorliegenden Addendums.

Tabelle 3: Nipocalimab – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Frage- stellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a, b, c}	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 ^d	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.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2026 [Zugriff: 07.04.2026]. URL: <https://doi.org/10.60584/A25-160>.
2. Johnson & Johnson. Stellungnahme zum IQWiG-Bericht Nr. 2211: Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. [Demnächst verfügbar unter: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#beschluesse> im Dokument "Zusammenfassende Dokumentation"].
3. Johnson & Johnson. Nipocalimab (Imaavy); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2025 [Zugriff: 17.04.2026]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#dossier>.
4. 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).
5. 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>.
6. 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>.
7. 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.
8. 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.

9. 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>.
10. 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>.
11. 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.
12. 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.
13. 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.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nipocalimab (D-1282); mündliche Anhörung gemäß § 35a Abs. 2 SGB V; stenografisches Wortprotokoll [online]. 2026 [Zugriff: 19.05.2026]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1300/2026-05-11_Wortprotokoll_Nipocalimab_D-1282.pdf.