

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Nipocalimab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-
Antikörper+, ≥ 12 Jahre)

Vom 18. Juni 2026

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss; Veröffentlichung im Bundesanzeiger	3
B.	Bewertungsverfahren	4
1.	Bewertungsgrundlagen	4
2.	Bewertungsentscheidung	4
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	4
2.2	Nutzenbewertung	4
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens	5
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	6
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	10
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	11
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	11
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	13
5.1	Stellungnahme von Johnson & Johnson	13
5.2	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	50
5.3	Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb.....	57
5.4	Stellungnahme der argenx Germany GmbH.....	66
5.5	Stellungnahme der Amgen GmbH	69
5.6	Stellungnahme von Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und von Univ.-Prof. Dr. Tobias Ruck.....	74
5.7	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	87

5.8	Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	100
5.9	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	106
D.	Anlagen	117
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	117
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	133

A. Tragende Gründe und Beschluss; Veröffentlichung im Bundesanzeiger

Der Beschluss sowie die Tragenden Gründe zum Beschluss sind gesondert dokumentiert und auf den Internetseiten des Gemeinsamen Bundesausschusses veröffentlicht:

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#beschluesse>

Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 24.07.2026 B4

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtlicher-teil?0>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 17. Dezember 2025 ein Dossier zum Wirkstoff Nipocalimab eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. April 2026 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Das vom IQWiG erstellte Addendum zur Nutzenbewertung wurde dem G-BA am 28. Mai 2026 übermittelt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung sowie des vom IQWiG erstellten Addendums zur Nutzenbewertung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesgesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nipocalimab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+, ≥ 12 Jahren) - Gem



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Nipocalimab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+, ≥ 12 Jahren)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Nipocalimab
- **Handelsname:** Imaavy
- **Therapeutisches Gebiet:** Myasthenia gravis (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Johnson & Johnson
- **Vorgangsnummer:** 2026-01-01-D-1282

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.01.2026
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.04.2026
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.04.2026
- **Beschlussfassung:** Mitte Juni 2026
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers:

Modul 1

(PDF 510,07 kB)

Modul 2

(PDF 736,72 kB)

Modul 3

(PDF 1,44 MB)

Modul 4

(PDF 5,62 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,44 MB)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/>

01.04.2026 - Seite 1 von 4

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

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

- a. **Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatztherapie:
Eculizumab (kommt nur für refraktäre Patientinnen und Patienten infrage) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan
- b. **Erwachsene mit muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatztherapie:
Rozanolixizumab
- c. **Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatztherapie:
Eculizumab
- d. **Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit muskelspezifische Tyrosinkinase Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen**
Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatztherapie:
Best-Supportive-Care

Stand der Information: November 2025

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.04.2026 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 838,62 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 229,38 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.04.2026
 - Mündliche Anhörung: 11.05.2026
- Bitte melden Sie sich bis zum 04.05.2026 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(WORD 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.04.2026** elektronisch bevorzugt über das Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Nipocalimab - 2026-01-01-D-1282*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigelegt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 11.05.2026 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 04.05.2026 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte Juni 2026). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed [\(Tipps zur Nutzung\)](#)

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 11. Mai 2026 um 11:00 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

**Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Nipocalimab**

Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte**
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Johnson & Johnson	22.04.2026
UCB Pharma GmbH	20.04.2026
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Neurologische Klinik HELIOS Hansekllinikum Stralsund	20.04.2026
argenx Germany GmbH	21.04.2026
Amgen GmbH	21.04.2026
Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold Oberärztin Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum Prof. Dr. Tobias Ruck Direktor Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum	21.04.2026
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)	22.04.2026
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	22.04.2026
Alexion Pharma Germany GmbH	22.04.2026
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.04.2026

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Johnson & Johnson						
Herr Sindern	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Meißner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Herr Dr. Kütting	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Bilyy	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
UCB Pharma GmbH						
Frau Dr. Hinkelmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Schneider	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb						
Herr Prof. Dr. Sieb	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
argenx Germany GmbH						
Frau Holzleitner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja

Frau Baumeister	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Amgen GmbH						
Herr Dr. Schulte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Frau Dr. Buchholz	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold, Prof. Dr. Tobias Ruck						
Frau Prof. Dr. Schneider-Gold	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Herr Prof. Dr. Ruck	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)						
Herr Prof. Dr. Rascher	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA						
Frau Müller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Altmann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Dr. Salmen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Herr Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V						
Herr Herden	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme von Johnson & Johnson

Datum	22. April 2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (Imaavy®)
Stellungnahme von	Johnson & Johnson

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Johnson & Johnson nimmt im Folgenden Stellung zu der Nutzenbewertung des Instituts für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) vom 01. April 2026 zum Wirkstoff Nipocalimab, 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 (Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1282). Johnson & Johnson nimmt dabei hauptsächlich zu folgenden Punkten Stellung: 1. Adäquate Umsetzung der Therapieoptimierung vor Studieneinschluss 2. Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) während der Behandlungsphase Zusammenfassung: Mit der schriftlichen Stellungnahme wird begründet, dass in der vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 die für Jugendliche festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie BSC adäquat umgesetzt wurde. Aus den mit der Stellungnahme eingereichten zusätzlichen Analysen geht hervor, dass die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten vor Beginn der 24-wöchigen Beobachtungsphase eine zureichende Therapieoptimierung erfahren haben. Der Vergleich zwischen den Teilnehmern, die vor bzw.	Die einleitenden Ausführungen und die Zusammenfassung des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Siehe Ausführungen zu den entsprechenden detaillierten Anmerkungen im weiteren Verlauf der Stellungnahme.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
nach Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden, zeigt für beide Subgruppen in den patientenrelevanten Endpunkten MG-ADL und QMG konsistente Effekte zugunsten von Nipocalimab + SoC zu Woche 24. Es ergibt sich für beide Endpunkte keine signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen. Diese Ergebnisse stehen in Einklang mit dem Umstand, dass die Therapieoptimierung bei Patientinnen und Patienten mit gMG regelhafter Bestandteil des klinischen Vorgehens ist. Mit der Stellungnahme werden Auswertungen der in der Studie dokumentierten Angaben zu vorheriger gMG-Therapie aus den Krankenakten der Studienteilnehmer vorgelegt. Daraus geht hervor, dass die überwiegende Mehrheit der eingeschlossenen Patientinnen und Patienten bereits leitlinienkonforme medikamentöse Therapien erhalten hat. Die Anteile der in der stabilen Therapiephase der Studie verabreichten gMG-Therapieregime sowie der Anteil der thymektomierten Patientinnen und Patienten in der Studie VIVACITY-MG3 entsprechen den Anteilen in der Versorgungsrealität. Während der 24-wöchigen Beobachtungsphase konnte die Therapie durch Anpassung der Dosis für die symptomatische Therapie sowie die im Studienprotokoll geregelte Möglichkeit für eine Rescue-Medikation bei einer klinischen Verschlechterung eskaliert werden. Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben geht hervor, dass nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten während der 24-wöchigen Studiendauer eine Eskalation der symptomatischen Therapie bzw. Notfallmedikation benötigt hat. Die vorliegenden Daten erlauben keinen Rückschluss darauf, dass für Großteil der Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase ein Anpassungsbedarf bestanden hat. In der Studie VIVACITY-MG3 wurde bei Erwachsenen die für die Jugendlichen mit nicht-refraktärer gMG festgelegte zweckmäßige	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vergleichstherapie BSC adäquat umgesetzt. Die Studie ist somit für den Evidenztransfer geeignet. Der signifikante und klinisch relevante Vorteil durch die Therapie mit Nipocalimab kann auf die Population der Jugendlichen mit nicht-refraktärer gMG übertragen werden. Zudem nimmt Johnson & Johnson zu weiteren folgenden Punkten Stellung: 3. Klarstellungen zur Definition von Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia Gravis 4. Eignung der vorgelegten Analysen und Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten 5. Vergleichbarkeit der vorgelegten Populationen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG in Bezug auf die Krankheitsschwere 6. Ergänzende Angaben zur Informationsbeschaffung zur vorliegenden Fragestellung	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.10/11	1. Adäquate Umsetzung der Therapieoptimierung vor Studieneinschluss Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„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. [...]</i> <i>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. [...]</i>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>Angaben zu Vortherapien (inklusive Thymektomie) bzw. Informationen, dass die bestehende Therapie vor Studienbeginn optimiert wurde, liegen für die vom pU vorgelegte Teilpopulation nicht vor.</i> <i>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-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, die 90 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation ausmachen, gemäß S2k-Leitlinie eine Thymektomie Therapiestandard ist. [...]“</i> Anmerkung: Das IQWiG geht in seiner Bewertung davon aus, dass bei den Patientinnen und Patienten der im Dossier vorgelegten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 vor Studieneinschluss noch Optionen zur Therapieoptimierung vor der stabilen Therapiephase bestanden hätten. Diese Annahme stützt das IQWiG auf (i) die nach Studienstart erfolgte Aufnahme der Nennung einer optimierten Hintergrundtherapie in das Studienprotokoll, (ii) den fehlenden Angaben einer Dokumentation der Therapieoptimierung vor der stabilen Therapiephase sowie (iii) den in der Studie erfolgten Anteilen verschiedener verabreichter Begleittherapieregime bzw. durchgeführter Thymektomien. Johnson & Johnson stellt im Folgenden dar, warum nicht von einer unzureichenden Therapieoptimierung vor der stabilen Therapiephase und damit einer nicht hinreichenden Begleitmedikation während der 24 Wochen	Auf Basis der vorgelegten Informationen ist davon auszugehen, dass vor Studienbeginn keine Therapieoptimierung stattgefunden hat. Anhand der vorgelegten Angaben zu den Vortherapien sowie zur Begleitmedikation lässt sich jedoch ableiten, dass grundsätzlich noch Optionen zur Therapieoptimierung in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie 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-

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	doppelblinden Behandlungsphase ausgegangen werden kann. Dazu werden die folgenden Punkte berücksichtigt: 1. Ergebnisse der Studienteilnehmer vor und nach Amendment 1 sind vergleichbar 2. Ergänzende Angaben zur Studienmedikation bestätigen hinreichende Therapieoptimierung vor Studienbeginn 3. Anteil verabreichter Begleitregime bzw. thymektomierter Patienten im Kontrollarm steht im Einklang mit der Regelversorgung <i>1. Ergebnisse der Studienteilnehmer vor und nach Amendment 1 sind vergleichbar</i> Mit der schriftlichen Stellungnahme wird eine Auswertung der Ergebnisse zur Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥ 4 Punkte zu Woche 24 und QMG um ≥ 6 Punkte zu Woche 24 vorgelegt (siehe Tabelle 1), in der die Patientinnen und Patienten, die vor dem Amendment 1 eingeschlossen wurden, mit denen verglichen werden, die nach Amendment 1 eingeschlossen wurden. Tabelle 1: Vergleichbare Ergebnisse für Studienteilnehmer vor und nach Amendment 1, MG-ADL und QMG	positiver) Erkrankung handelt, bei denen in der Regel noch von Therapieoptimierungsmöglichkeiten auszugehen ist. Die Angaben zur stabilen Begleitmedikation zeigen, dass zu Studienbeginn der Großteil der Patientinnen und Patienten keine leitliniengerechte Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einer immunsuppressiven Therapie aus Glukokortikoiden und/oder nicht steroidal Immunsuppressiva erhalten hat. So erhielten lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation eine Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidal Immunsuppressiva und lediglich 7,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem nicht steroidal Immunsuppressivum. 17,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation der Studie erhielten ausschließlich eine symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und somit keine immunsuppressive Therapie.

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%- KI] p-Wert ^b	RD [95%-KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/51 (49,0%)	8/40 (20,0%)	4,78 [1,67; 13,69] p=0,0019	2,81 [1,35; 5,86] p=0,0059	32,20% [14,10%; 50,30%] p=0,0005
MG-ADL um ≥4 Punkte zu Woche 24; Interaktions-p-Wert ^c 0,7625					
Einschluss vor Amendment 1	7/16 (43,80%)	3/15 (20,0%)	3,11 [0,63; 15,49] p= 0,1643	2,19 [0,69; 6,94]; p= 0,1839	23,80% [-7,90%; 55,40%]; p=0,1411
Einschluss nach Amendment 1	18/35 (51,4%)	5/25 (20,0%)	4,24 [1,297;13,83]; p= 0,0144	2,571 [1,102; 6,00]; p= 0,0289	31,40% [8,60%; 54,20%]; p=0,0069
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	3/40 (7,5%)	6,78 [1,74; 26,38] p=0,0037	4,61 [1,41; 15,06] p=0,0115	26,30% [10,80%; 41,80%] p=0,0009
QMG um ≥6 Punkte zu Woche 24; Interaktions-p-Wert 0,1291^{c,d}					
Einschluss vor Amendment 1	5/16 (31,3%)	0/15 (0,0%)	NE	NE	31,3% [8,5%; 54,0%];

Die vorgelegten Daten zeigen zudem, dass keine Patientin bzw. kein Patient in der relevanten Teilpopulation der Studie eine Anpassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten hat. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden und nicht steroidal Immunsuppressiva musste gemäß Studienprotokoll in der randomisierten Behandlungsphase stabil beibehalten werden, Anpassungen waren nicht erlaubt.

Fazit:

Im Ergebnis ist auf Basis der vorliegenden Informationen davon auszugehen, dass zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben und die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie VIVACITY-MG3 unzureichend behandelt waren. Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf waren mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurden in der relevanten Teilpopulation auch nicht durchgeführt.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
					p=0,0070	
	Einschluss nach Amendment 1	12/35 (34,3%)	3/25 (12,0%)	3,826 [0,950;15,417]; p= 0,0513	2,857 [0,899; 9,081]; p= 0,0752	22,3% [2,0%; 42,5%]; p=0,0309
a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation). b: OR (inkl. 95% KI und p Wert), RR (inkl. 95% KI) und RD (inkl. 95% KI und p Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vor-teil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. c: Interaktions-p-Wert basierend auf logistischem Regressionsmodell. d: Interaktions-p-Wert basierend auf den RR mit Nullzellenkorrektur: 0,4071. Berechnung mittels metabin Funktion aus dem R Paket meta (Version 8.0-2) Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1)						
Tabelle 1 zeigt, dass für die patientenrelevanten Endpunkte MG-ADL und QMG sowohl bei Patientinnen und Patienten, die vor als auch bei solchen, die nach Amendment 1 in die Studie eingeschlossen wurden, konsistente Effekte zugunsten von Nipocalimab + SoC zu Woche 24 beobachtet werden. Es ergibt sich für beide Endpunkte keine signifikante Interaktion zwischen den Subgruppen. Die vorgelegte Auswertung spricht dafür, dass sich die Populationen vor und nach Amendment 1 nicht systematisch hinsichtlich des Vorliegens einer angemessenen Vortherapie unterscheiden. Aus Sicht von Johnson & Johnson gibt es damit keinen Hinweis, dass mit der expliziten Nennung der Optimierung						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	der Hintergrundtherapie vor Screening und/oder Baseline, die erst mit dem Protokoll Amendment 1 vom 21. Juli 2022 hinzugefügt wurde, eine andere Therapie verbunden ist bzw. es ergibt sich daraus kein Hinweis, dass die Patientinnen und Patienten, die vor Amendment 1 eingeschlossen wurden, nicht hinreichend optimiert gewesen wären. Die vorgelegte Auswertung spricht dafür, dass sich die Populationen vor und nach Amendment 1 nicht systematisch hinsichtlich des Vorliegens einer angemessenen Vortherapie unterscheiden. Die Studienbehandlung erfolgte durch in der Versorgung neuromuskulärer Erkrankungen spezialisierte Prüferinnen und -ärzte. Es ist daher davon auszugehen, dass auch bereits vor der Ergänzung des Hinweises mit Protokollamendment 1 eine Therapieoptimierung bei Patientinnen und Patienten mit gMG stattgefunden hat. Es ist 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 mit Amendment 1 eingefügte Hinweis stellt keine wesentliche Änderung des Einschlusskriteriums 4 an sich dar, sondern war eine formale Klarstellung dessen, was dem klinischen Standard entspricht. (2) <i>2. Ergänzende Angaben zur Studiendokumentation bestätigen hinreichende Therapieoptimierung vor Studienbeginn</i> Wie unter Punkt 1 beschrieben, ist davon auszugehen, dass die Prüferinnen und -ärzte aufgrund des klinischen Standards bereits vor Studieneinschluss bestehende Therapieoptionen systematisch patientenindividuell geprüft und auf	Siehe Ausführungen weiter oben.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Basis der Therapiehistorie bewertet haben und bei Patientinnen und Patienten, sofern medizinisch indiziert, eine Therapieoptimierung wie Anpassungen oder Eskalationen vorgenommen haben. Mit der schriftlichen Stellungnahme wird in Tabelle 2 eine Auswertung der verlaufsmodifizierenden Aspekte der krankheitsbezogenen Therapiehistorie der Patienten aus dem Medical History eCRF eingereicht. Dieses Formular enthielt unter anderem Fragen zu vorherigen Standardtherapien, zu Dauer und zur Erreichung der jeweils höchsten tolerierbaren Dosis (d. h. ob die Behandlung optimiert werden konnte) und zu Verträglichkeitsproblemen. Aus der für die bewertungsrelevante Teilpopulation so dokumentierten Informationen zur krankheitsbezogenen Therapiehistorie geht hervor, dass fast alle Patientinnen und Patienten eine verlaufsmodifizierende Standardtherapie (Glukokortikoide und/oder immunsuppressive Therapien) mit leitliniengemäß empfohlener Mindestdauer erhalten haben. Darüber hinaus erreichte ein relevanter Anteil der Patientinnen und Patienten die jeweils höchste tolerierbare Dosis der eingesetzten Therapien. Wenn der Grund für das nicht erfolgte Erreichen der höchsten tolerierbaren Dosis bzw. des Mindestzeitraums der Behandlung das Auftreten von Nebenwirkungen war, wurde es dokumentiert. Es entspricht dem klinischen Vorgehen, eine Therapie bei Unverträglichkeit nicht weiter zu eskalieren bzw. nicht fortzuführen. Weitere mit der eCRF Medical History erfassten Informationen über verschiedene gMG-Medikamente, die Studienteilnehmer eingenommen haben, werden im Anhang dargestellt (siehe auch Anhang (3), Tabellen A-6 bis A-9).	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																														
	Tabelle 2: Informationen zur krankheitsbezogenen Therapiehistorie für die Teilpopulation <table><tr><th>Teilpopulation, Kontrollarm</th><th>Glukokortikoide</th><th>Azathioprin^a</th><th>Mycophenolat^a</th><th>Andere Immunsuppressiva^a</th></tr><tr><td>Anteil mit Vortherapie</td><td>87,50%</td><td>20%</td><td>5%</td><td>10%</td></tr><tr><td colspan="5">Davon</td></tr><tr><td>Höchste tolerierbare Dosis erreicht</td><td>51,4%</td><td>50%</td><td>50%</td><td>50%</td></tr><tr><td>Höchste tolerierbare Dosis auf Grund von Nebenwirkungen nicht erreicht</td><td>20%</td><td>25%</td><td>0%</td><td>0%</td></tr><tr><td>Behandlung für Mindestzeitraum durchgeführt^b</td><td>88,6%</td><td>75%</td><td>100%</td><td>NA</td></tr></table>	Teilpopulation, Kontrollarm	Glukokortikoide	Azathioprin ^a	Mycophenolat ^a	Andere Immunsuppressiva ^a	Anteil mit Vortherapie	87,50%	20%	5%	10%	Davon					Höchste tolerierbare Dosis erreicht	51,4%	50%	50%	50%	Höchste tolerierbare Dosis auf Grund von Nebenwirkungen nicht erreicht	20%	25%	0%	0%	Behandlung für Mindestzeitraum durchgeführt ^b	88,6%	75%	100%	NA	
Teilpopulation, Kontrollarm	Glukokortikoide	Azathioprin ^a	Mycophenolat ^a	Andere Immunsuppressiva ^a																												
Anteil mit Vortherapie	87,50%	20%	5%	10%																												
Davon																																
Höchste tolerierbare Dosis erreicht	51,4%	50%	50%	50%																												
Höchste tolerierbare Dosis auf Grund von Nebenwirkungen nicht erreicht	20%	25%	0%	0%																												
Behandlung für Mindestzeitraum durchgeführt ^b	88,6%	75%	100%	NA																												

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung					Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Behandlung auf Grund von Nebenwirkungen nicht für Mindestzeitraum durchgeführt ^b	11,4%	0%	0%	NA	Siehe Ausführungen weiter oben.
a: Refraktärität ist definiert als ≥ 2 immunsuppressive Therapien (Mono- oder Kombinationstherapie) oder ≥ 1 immunsuppressive Therapie in Kombination mit ≥ 2 Behandlungen mit PLEX oder IVIG; entsprechende Patientinnen und Patienten wurden von der Analyse ausgeschlossen. b: Mindestens zwei Monate für Glukokortikoide und 12 Monate für Immunsuppressiva Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1)						
3. Anteil verabreichter Begleitregime bzw. thymektomierter Patienten im Kontrollarm steht im Einklang mit der Regelversorgung <u>Einordnung der stabilen Begleitmedikation zu Baseline</u> Wie aus Tabelle 3 hervorgeht, befanden sich alle Teilnehmer mit erfolgter Dosierung im Vergleichsarm zu Studienbeginn unter einer gemäß Protokoll stabil eingestellten gMG-Therapie mit mindestens einer Substanz des Stufentherapieschemas der S2k-Leitlinie. Der Großteil der Patienten hat die empfohlene Kombination aus symptomatischer Therapie und verlaufsmodifizierender Immuntherapie erhalten (72,5%). Tabelle 3: Verteilung gMG-Standardtherapien						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)														
	<table><thead><tr><th>Patientenpopulation</th><th>Placebo + SoC n(%)</th></tr></thead><tbody><tr><td>Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation -Gesamt</td><td>40</td></tr><tr><td>Patienten mit stabiler gMG-Therapie</td><td>39 (97,5%)^a</td></tr><tr><td>Patienten mit symptomatischer Therapie</td><td>36 (90,0%)</td></tr><tr><td>Patienten mit immunsuppressiver Basistherapie</td><td>32 (80,0%)</td></tr><tr><td>Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie</td><td>29 (72,5%)</td></tr><tr><td>Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie als Dreifachkombination</td><td>8 (20,0%)</td></tr></tbody></table> a: Eine Teilnehmerin war während des Screenings schwanger und die Randomisierung ist irrtümlich erfolgt: Keine Medikation erhalten Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1) Aufgrund des heterogenen klinischen Erscheinungsbildes der gMG variieren sowohl Krankheitsaktivität und -verlauf als auch Ansprechen und Verträglichkeit verfügbarer Therapien zwischen Patienten und Patientinnen. Die aktuelle S2k-Leitlinie sieht vor, dass Patientinnen und Patienten grundsätzlich neben einer symptomatischen Therapie eine verlaufsmodifizierende Immuntherapie (Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva) angeboten werden soll. Welche Wirkstoffklassen im individuellen Behandlungsverlauf zum Einsatz kommen, ist abhängig von Krankheitsaktivität und -schwere, Antikörperstatus, Komorbiditäten, Kontraindikationen, dem bisherigen Therapieansprechen sowie der individuellen Verträglichkeit einzelner Therapien. Die S2k-Leitlinie betont	Patientenpopulation	Placebo + SoC n(%)	Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation -Gesamt	40	Patienten mit stabiler gMG-Therapie	39 (97,5%) ^a	Patienten mit symptomatischer Therapie	36 (90,0%)	Patienten mit immunsuppressiver Basistherapie	32 (80,0%)	Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie	29 (72,5%)	Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie als Dreifachkombination	8 (20,0%)	
Patientenpopulation	Placebo + SoC n(%)															
Nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation -Gesamt	40															
Patienten mit stabiler gMG-Therapie	39 (97,5%) ^a															
Patienten mit symptomatischer Therapie	36 (90,0%)															
Patienten mit immunsuppressiver Basistherapie	32 (80,0%)															
Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie	29 (72,5%)															
Patienten mit symptomatischer Therapie und immunsuppressiver Basistherapie als Dreifachkombination	8 (20,0%)															

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	explizit die Notwendigkeit einer patientenindividuellen, risikoadaptierten Therapieentscheidung (4). Die oben dargestellte Verteilung der eingesetzten Standardtherapie zu Studienbeginn bildet die klinische Realität einer patientenindividuellen, risikoadaptierten Behandlung ab, bei der bestimmte Wirkstoffklassen nicht zwingend gleichzeitig eingesetzt werden müssen oder dauerhaft toleriert werden können. Die vom IQWiG als Referenz genannte Dreifachkombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht-steroidalen Immunsuppressiva stellt lediglich eine gemäß Leitlinie mögliche Therapieempfehlung eines Stufentherapieschemas dar. Kontraindikationen gegen bestimmte Immunsuppressiva oder bereits unzureichendes Ansprechen auf entsprechende Wirkstoffklassen sind im Versorgungsalltag häufige Gründe für individualisierte Therapieansätze, die von der Dreifachkombination abweichen können. Auch in versorgungsnahen Daten aus Krankenkassenanalysen und klinischen Registern zeigt sich ein heterogenes Behandlungsbild aus unterschiedlichen Therapiesequenzen und -kombinationen, die im deutschen Versorgungskontext zum Einsatz kommen (5-7). Daraus geht hervor, dass die vom IQWiG hervorgehobene Beobachtung, dass 20 % der Patientinnen und Patienten eine Dreifachkombination erhalten haben, kein Anzeichen einer fehlenden Therapieoptimierung zu Studienbeginn ist. <u>Einordnung des Anteils an Thymektomien in der Teilpopulation</u>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Das IQWiG weist darauf hin, dass der Anteil thymektomierter Patientinnen und Patienten in der Gesamtpopulation der Studie VIVACITY-MG3 vergleichsweise gering sei, obwohl bei anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis gemäß S2k-Leitlinie die Thymektomie als Therapiestandard empfohlen werde. Zudem wird bemängelt, dass bislang keine Angaben zum Thymektomie-Status in der relevanten Teilpopulation vorgelegt wurden. Johnson & Johnson legt mit dieser Stellungnahme ergänzend Daten zum Thymektomie-Status in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation vor (siehe Tabelle 4). Analog zur vom IQWiG betrachteten Gesamtpopulation hat auch in der Teilpopulation knapp ein Fünftel der Patientinnen und Patienten eine Thymektomie erhalten. Die Krankheitsdauer der MG zu Baseline beträgt im Durchschnitt im Median 6 Jahre, im Kontrollarm 7,5 Jahre. Die S2k-Leitlinie empfiehlt die Durchführung der Thymektomie möglichst frühzeitig in einem Zeitfenster von zwei Jahren und spätestens fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose. Die Umsetzung einer Thymektomie erfordert eine patientenindividuelle ärztliche Entscheidungsfindung. Als maßgebliche Einflussfaktoren werden unter anderem Alter, relevante Komorbiditäten, Krankheitsaktivität und -dauer, operationsbezogene Risiken sowie die Präferenzen der Patientinnen und Patienten genannt (4). Daher ist es plausibel, dass der Anteil thymektomierter Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag eher gering ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Diese Einschätzung wird durch versorgungsnahe Daten gestützt: In einer großen europäischen Beobachtungsstudie wurde in Deutschland lediglich bei etwa einem Viertel der Patientinnen und Patienten mit überwiegend generalisierter Myasthenia gravis und hoher Krankheitslast in der klinischen Routinepraxis eine Thymektomie durchgeführt (8). Zur Adressierung potenzieller Unsicherheiten hinsichtlich der Vorbehandlung der Patientinnen und Patienten mit oder ohne Thymektomie wurde ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die Studie VIVACITY-MG3 durchgeführt. Für die signifikanten Wirksamkeitsendpunkte wurden separate Subgruppenanalysen für Patientinnen und Patienten „mit“ versus „ohne“ vorausgegangene Thymektomie vorgenommen (vergleiche Tabelle 4). Diese Analysen zeigen keine Hinweise darauf, dass der Behandlungseffekt von Nipocalimab wesentlich durch den Thymektomie-Status beeinflusst wird. Tabelle 4: Ergebnisse der Subgruppenanalysen zur Thymektomie für MG-ADL und QMG	

	Nipocalimab + SoC	Placebo + SoC	Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC		
	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	Patienten mit Ereignis n/N (%) ^a	OR [95%-KI] p-Wert ^b	RR [95%-KI] p-Wert ^b	RD [95%- KI] p-Wert ^b
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß MG-ADL um ≥4 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	25/51 (49,0%)	8/40 (20,0%)	4,78 [1,67; 13,69] p=0,0019	2,81 [1,35; 5,86] p=0,0059	32,20% [14,10%; 50,30%] p=0,0005
MG-ADL um ≥4 Punkte zu Woche 24; Interaktions-p-Wert 0,9043 ^c					
Thymektomie erfolgt	2/3 (66.7%)	2/7 (28.6%)	5.000 [0.273;91.518]; p= 0.2850	2.333 [0.565; 9.639]; p= 0.2417	38.1% [- 24.9%; 100%]; p=0.2357
Thymektomie nicht erfolgt	23/48 (47.9%)	6/33 (18.2%)	4.140 [1.448;11.835]; p= 0.0064	2.635 [1.206; 5.758]; p= 0.0151	29.7% [10.4%; 49.0%]; p=0.0025
Verbesserung des Gesundheitszustandes gemäß QMG um ≥6 Punkte zu Woche 24, Subgruppe: Gesamtpopulation					
Gesamtpopulation	17/51 (33,3%)	3/40 (7,5%)	6,78 [1,74; 26,38] p=0,0037	4,61 [1,41; 15,06] p=0,0115	26,30% [10,80%; 41,80%] p=0,0009
QMG um ≥6 Punkte zu Woche 24; Interaktions-p-Wert 0,3391 ^{c,d}					
Thymektomie erfolgt	1/3 (33,3%)	0/7 (0,0%)	NE	NE	33,3% [- 20,0%;

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung						Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
						86,7%]; p=0,2207	
	Thymektomie nicht erfolgt	16/48 (33,3%)	3/33 (9,1%)	5,000 [1,32;18,90]; p= 0,0119	3, 68 [1,16;11,59]; p= 0,0269	24,2% [7,7%; 40,8%]; p=0,0041	
	a: Analyse-Population: ITT-Population (in der zugeschnittenen Studienpopulation). b: OR (inkl. 95%-KI und p-Wert), RR (inkl. 95%-KI) und RD (inkl. 95%-KI und p-Wert) berechnet mittels stratifizierter CMH-Methode. Ein OR>1 bzw. ein RR>1 bzw. eine RD>0 zeigen einen Vorteil für Nipocalimab an. Fehlende Werte werden mittels NRI berücksichtigt. c: Interaktions-p-Wert basierend auf logistischem Regressionsmodell d: Interaktions-p-Wert p-Wert basierend auf den RR mit Nullzellenkorrektur: 0,7273. Berechnung mittels metabin Funktion aus dem R Paket meta (Version 8.0-2) Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1) Aus diesen Analysen geht hervor, dass weder der in der Studie festgestellte Anteil thymektomierter Patientinnen und Patienten auf eine vom deutschen Versorgungskontext abweichende systematische Unterversorgung hindeutet noch Anhaltspunkte dafür bestehen, dass sich Patientinnen und Patienten mit oder ohne Thymektomie in der Studie VIVACITY-MG3 hinsichtlich ihres klinischen Verlaufs oder der beobachteten Behandlungseffekte relevant unterscheiden. Im EPAR führt die EMA aus, dass der Anteil thymektomierter Patientinnen und Patienten keine Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Studie darstellt (9). Die Studienpopulation ist daher insgesamt geeignet, die Versorgungssituation in Deutschland adäquat abzubilden. Im EPAR						

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	führt die EMA aus, dass der Anteil thymektomierter Patientinnen und Patienten keine Einschränkung der Generalisierbarkeit der Ergebnisse der Studie darstellt (9). Die Studienpopulation ist daher insgesamt geeignet, die Versorgungssituation in Deutschland adäquat abzubilden. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Es erfolgte eine adäquate, leitliniengemäße Umsetzung der Therapieoptimierung vor Beginn der Behandlungsphase.	
I.10/11	2. Adäquate Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) während der Behandlungsphase Zitat aus der Nutzenbewertung: <i>„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 [...].</i> <i>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</i>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 31	<i>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 %).“</i> <i>„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.“</i> Anmerkung: In der Nutzenbewertung verweist das IQWiG darauf, dass im Fall einer unzureichenden Krankheitskontrolle gemäß der S2k-Leitlinie eine Eskalation der Therapie empfohlen sei, wohingegen im Protokoll der Studie VIVACITY-MG3 nur für die Acetylcholinesterase-Inhibitoren eine Anpassung der Dosis im Bedarfsfall vorgesehen worden sei. Zusätzlich zur Anpassung der Dosis für die symptomatische Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren sah das Studienprotokoll auch eine Regelung zur Rescue-Medikation vor. Bei einer klinischen Verschlechterung war die Anwendung einer Notfalltherapie (IVIg, Plasmapherese) nach klinischer Beurteilung des Prüfarztes zulässig. Dadurch wurde sichergestellt, dass für Patienten jederzeit die Möglichkeit für eine leitlinienkonforme Eskalation bestand. Mit der schriftlichen Stellungnahme werden zusätzliche Angaben zur Begleitmedikation aus der Studie vorgelegt (siehe Anhang (3), Tabelle A-13).	Die vorgelegten Daten zeigen zudem, dass keine Patientin bzw. kein Patient in der relevanten Teilpopulation der Studie eine Anpassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten hat. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden und nicht steroidal Immunsuppressiva musste gemäß Studienprotokoll in der randomisierten Behandlungsphase stabil beibehalten werden, Anpassungen waren nicht erlaubt.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Daraus geht hervor, dass während der 24-wöchigen doppelblinden Phase keine Anpassungen der Dosierung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren bei den Patienten erforderlich waren. Die protokollgemäße Notfalltherapie bei klinisch relevanter Verschlechterung erfolgte in der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation nur bei einem Patienten im Kontrollarm (siehe Anhang (3), Tabelle A-17). Der geringe Anteil an Patienten, der während der 24-wöchigen Studiendauer eine Eskalation der symptomatischen Therapie bzw. Notfallmedikation benötigt hat, deutet darauf hin, dass im Kontrollarm der Großteil der Patientinnen und Patienten während der 24-wöchigen Behandlungsphase eine adäquate Therapie erhalten hat. Für Glukokortikoide empfiehlt die S2k-Leitlinie eine möglichst niedrige wirksame Dosis sowie bei klinischer Stabilität eine schrittweise Reduktion aufgrund des kumulativen Nebenwirkungsrisikos (4). Gemäß Studienprotokoll musste das Therapieregime mit Glukokortikoiden mindestens 4 Wochen vor dem Einschluss in die Studie stabil sein. Eine etwaige, im Ermessen der Prüfarzte liegende schrittweise Reduktion der Dosis sollte also bereits erfolgt sein. Die Vorgabe einer stabilen Glukokortikoiddosis während der 24-wöchigen Beobachtungsphase bzw. die nicht gegebene Möglichkeit, eine Therapie mit Glukokortikoiden zu beginnen, steht daher nicht notwendigerweise im Widerspruch zu einer leitlinienkonformen Eskalationstherapie. Aufgrund des geringen Anteils an in Anspruch genommener Notfallmedikation und Änderungen der symptomatischen Therapie kann davon ausgegangen werden,	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	dass allenfalls in Einzelfällen eine Anpassung der Glukokortikoidtherapie in Frage gekommen sein könnte, so dass dadurch das Ergebnis der Studie nicht in Frage gestellt wird. Nichtsteroidale Immunsuppressiva sind mit einer langen Wirklatenz und einem über lange Zeiträume stabilen Therapieeffekt assoziiert. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass nach Erreichen einer stabilen Therapie ein kurzfristiger Anpassungsbedarf innerhalb des Studienzeitraums nur in seltenen Einzelfällen entstehen könnte. Weiter verweist das IQWiG in seiner Nutzenbewertung auf Daten aus der offenen Extensionsphase der VIVACITY-MG3, in der Patientinnen und Patienten aus dem Vergleichsarm mit Nipocalimab behandelt wurden. Aus den in der Gesamtpopulation beobachteten Dosiserhöhungen bzw. Initiierungen neuer Begleitmedikamente zieht das IQWiG den Schluss, dass bereits während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase ein Bedarf an Anpassungen der Therapie bestanden haben könnte. In der nutzenbewertungsrelevanten Teilpopulation kam es in der offenen Extensionsphase lediglich vereinzelt zu einer therapiebezogenen Eskalation bei Patientinnen und Patienten aus dem ursprünglichen Kontrollarm. Konkret wurde bei jeweils 2,9 % der Patienten (n = 1) eine Dosiserhöhung der zuvor stabilen gMG-Begleittherapie vorgenommen bzw. eine neue gMG-Therapie initiiert. Demgegenüber erfolgten bei 94,2 % der Patienten weder eine Dosiserhöhung der bestehenden Therapie noch der Beginn einer zusätzlichen gMG-Behandlung.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																
	Bei 6 Patienten im Kontrollarm war nach Zugabe von Nipocalimab im Kontrollarm eine Dosisreduktion der Begleitmedikation möglich. Tabelle 5: Änderungen an der stabilen gMG-Therapie in der Extensionsphase, Teilpopulation <table><tr><th></th><th>Placebo + SoC (Nipocalimab)</th></tr><tr><td>Gesamtzahl der Patienten</td><td>34</td></tr><tr><td>Teilnehmer mit stabiler gMG-Therapie</td><td>34 (100%)</td></tr><tr><td>Teilnehmer mit Änderungen der stabilen gMG-Therapie</td><td>7 (20,6%)</td></tr><tr><td>Abbruch der stabilen gMG-Therapie</td><td>0 (0%)</td></tr><tr><td>Reduktion der Dosis einer stabilen gMG-Therapie</td><td>6 (17,6%)</td></tr><tr><td>Erhöhung der Dosis einer stabilen gMG-Therapie</td><td>1 (2,9%)</td></tr><tr><td>Neue gMG-Therapie begonnen</td><td>1 (2,9%)</td></tr></table> Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1) In der Gesamtschau zeigen die ergänzend eingereichten Auswertungen der Extensionsphase, dass insbesondere Dosiserhöhungen oder der Beginn einer neuen Begleitmedikation bei Patienten in dem ursprünglichen Kontrollarm nur in Einzelfällen erfolgten. Die vorliegenden Daten sprechen dafür, dass für den Großteil der Patienten im Kontrollarm kein Anpassungsbedarf während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase bestand. Vorgeschlagene Änderung:		Placebo + SoC (Nipocalimab)	Gesamtzahl der Patienten	34	Teilnehmer mit stabiler gMG-Therapie	34 (100%)	Teilnehmer mit Änderungen der stabilen gMG-Therapie	7 (20,6%)	Abbruch der stabilen gMG-Therapie	0 (0%)	Reduktion der Dosis einer stabilen gMG-Therapie	6 (17,6%)	Erhöhung der Dosis einer stabilen gMG-Therapie	1 (2,9%)	Neue gMG-Therapie begonnen	1 (2,9%)	Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf waren mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurden in der relevanten Teilpopulation auch nicht durchgeführt.
	Placebo + SoC (Nipocalimab)																	
Gesamtzahl der Patienten	34																	
Teilnehmer mit stabiler gMG-Therapie	34 (100%)																	
Teilnehmer mit Änderungen der stabilen gMG-Therapie	7 (20,6%)																	
Abbruch der stabilen gMG-Therapie	0 (0%)																	
Reduktion der Dosis einer stabilen gMG-Therapie	6 (17,6%)																	
Erhöhung der Dosis einer stabilen gMG-Therapie	1 (2,9%)																	
Neue gMG-Therapie begonnen	1 (2,9%)																	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

[illegible]

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Refraktärität bei der MG beschreibt keinen klar definierten, einheitlich abgegrenzten Krankheitszustand, sondern einen Erkrankungsverlauf, bei dem trotz wiederholter, adäquat eingesetzter Therapien weiterhin ein unzureichendes Ansprechen besteht und keine befriedigende Krankheitskontrolle erreicht wird. Wie in der S2k Leitlinie erläutert, existiert derzeit keine international einheitlich akzeptierte und konsenterte Definition für die therapierefraktäre Myasthenie. Vielmehr handele es sich um einen „schwierigen und uneinheitlich benutzten Begriff“ (4). Vor diesem Hintergrund wurde für die vorliegende Nutzenbewertung eine klinisch orientierte Operationalisierung der Refraktärität gewählt, die neben der tatsächlichen alltagsrelevanten Symptomatik auch die Anzahl verlaufsmodifizierender Therapien sowie die Notwendigkeit der therapeutischen Interventionen (IVIG und PLEX) berücksichtigt und die therapeutische Realität im Versorgungsalltag möglichst adäquat und flexibel abbilden soll. Anders als in der Definition aus der Zulassungsstudie zu Eculizumab wurde kein vordefinierter Zeitbezug verwendet, da Patientinnen und Patienten in der klinischen Praxis auch frühzeitig refraktäre Krankheitsverläufe aufweisen können, etwa wenn es zu wiederholten Exazerbationen kommt und kein ausreichendes Ansprechen auf leitliniengerechte Notfalltherapien wie intravenöse Immunglobuline oder Plasmapherese erzielt wird. Zur Einordnung und Adressierung der vom IQWiG aufgeführten Unsicherheiten im Zusammenhang mit der im Nutzendossier verwendeten Definition der Refraktärität hat Johnson & Johnson ergänzend eine Sensitivitätsanalyse für die	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	patientenrelevanten Endpunkte MG-ADL und QMG durchgeführt. Grundlage dieser Analyse war eine Operationalisierung der Refraktärität anhand einer Summenskala, wie sie in dem deutschen interdisziplinären Konsensuspapier nach Schroeter et al. entwickelt und beschrieben ist. Dieser Summscore basiert auf einem formalen Delphi-Verfahren unter Beteiligung führender deutscher MG-Zentren und integriert mehrere klinisch etablierte Dimensionen, darunter Krankheitsaktivität, Ineffektivität vorausgegangener Therapien sowie therapiebedingte Einschränkungen (10). In dieser Sensitivitätsanalyse (siehe Anhang (3), Tabelle A-37) zeigen sich sowohl für den MG-ADL als auch für den QMG-Effekte, die konsistent mit den Ergebnissen der Hauptanalyse sind. Insgesamt bestätigen die Ergebnisse dieser Sensitivitätsanalyse die Resultate der Hauptanalyse hinsichtlich Richtung und Größenordnung der beobachteten Effekte und untermauern die Robustheit der Studienergebnisse unabhängig von der konkreten Operationalisierung des Refraktäritätskonzepts. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die im Dossier zur Abgrenzung refraktärer Patientinnen und Patienten verwendete Definition ist aus klinischer Sicht nachvollziehbar und grundsätzlich geeignet.	
I. 35	4. Eignung der vorgelegten Analysen und Auswertungen zu weiteren Zeitpunkten <i>„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</i>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<i>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> <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass aufgrund des typischerweise fluktuierenden Verlaufs der gMG-Analysen sinnvoll seien, die nicht ausschließlich den Zeitpunkt Woche 24 abbilden. Darüber hinaus weist das IQWiG darauf hin, dass für eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zwischen Erwachsenen und der Zielpopulation der Jugendlichen gleiche Auswertungen vorliegen sollten. In Ergänzung zu den bereits im Dossier vorgelegten Auswertungen reicht Johnson & Johnson für die Studie VIVACITY-MG3 zusätzliche Analysen auf Basis eines gemischten Modells mit Messwiederholungen (MMRM) sowohl zu Woche 24 als auch für den gesamten Beobachtungszeitraum für alle im Dossier berichteten patientenrelevanten Endpunkte ein, um den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung adäquat abzubilden (siehe Tabelle 6 und Anhang (3), Tabelle A-20 – A-21; A-23 – A-36). Darüber hinaus werden die für den primären Endpunkt	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung. Die vorgelegten Daten der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Somit können diese Daten auch nicht zur Übertragung der Evidenz auf die Population der Jugendlichen herangezogen werden.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)			
	MG-ADL präspezifizierten MMRM-Analysen zur mittleren Veränderung sowie Responderanalysen nachgereicht, die den Mittelwert der Wochen 22, 23, 24 berücksichtigen (siehe Tabelle 6 und Anhang (3), Tabellen A-18, A-19 und A-22). Die Ergebnisse dieser Analysen zeigen konsistente und statistisch signifikante Effekte analog zu den primär eingereichten Responderanalysen und stützen insgesamt die dargestellten Vorteile der Intervention gegenüber der Kontrolle. Tabelle 6: Ergebnisübersicht für die in der Stellungnahme nachgereichten Analysen, VIVACITY-MG3, Teilpopulation <table><tr><th>VIVACITY-MG3</th></tr><tr><td>MG-ADL <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz -2,09 [-3,46; -0,71] p=0,0033 SMD [95%-KI] -0,70 [-1,17; -0,23] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz -1,79 [-2,83; -0,75] p=0,0009 SMD [95%-KI] -0,71 [-1,14; -0,28] <u>MMRM zu Woche 22,23, 24</u> LS-MW Differenz -2,00 [-3,23; -0,77] p=0,0018 SMD [95%-KI] -0,68 [-1,11; -0,26] <u>Responder Analyse zu Woche 22, 23, 24 (Mittelwert; Verbesserung ≥4 Punkte)</u> RR [95%-KI] 2,90 [1,42; 5,94] p=0,0035</td></tr><tr><td>QMG <u>MMRM zu Woche 24</u></td></tr></table>	VIVACITY-MG3	MG-ADL <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz -2,09 [-3,46; -0,71] p=0,0033 SMD [95%-KI] -0,70 [-1,17; -0,23] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz -1,79 [-2,83; -0,75] p=0,0009 SMD [95%-KI] -0,71 [-1,14; -0,28] <u>MMRM zu Woche 22,23, 24</u> LS-MW Differenz -2,00 [-3,23; -0,77] p=0,0018 SMD [95%-KI] -0,68 [-1,11; -0,26] <u>Responder Analyse zu Woche 22, 23, 24 (Mittelwert; Verbesserung ≥4 Punkte)</u> RR [95%-KI] 2,90 [1,42; 5,94] p=0,0035	QMG <u>MMRM zu Woche 24</u>	
VIVACITY-MG3					
MG-ADL <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz -2,09 [-3,46; -0,71] p=0,0033 SMD [95%-KI] -0,70 [-1,17; -0,23] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz -1,79 [-2,83; -0,75] p=0,0009 SMD [95%-KI] -0,71 [-1,14; -0,28] <u>MMRM zu Woche 22,23, 24</u> LS-MW Differenz -2,00 [-3,23; -0,77] p=0,0018 SMD [95%-KI] -0,68 [-1,11; -0,26] <u>Responder Analyse zu Woche 22, 23, 24 (Mittelwert; Verbesserung ≥4 Punkte)</u> RR [95%-KI] 2,90 [1,42; 5,94] p=0,0035					
QMG <u>MMRM zu Woche 24</u>					

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LS-MW Differenz -2,58 [-4,65; -0,51] p=0,0152 SMD [95%-KI] -0,58 [-1,06; -0,11] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz -2,96 [-4,23; -1,69] p<0,0001 SMD [95%-KI] -0,95 [-1,40; -0,51] EQ-5D VAS <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz 4,38 [-3,02; 11,78] p=0,2428 SMD [95%-KI] 0,28 [-0,19; 0,74] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz 8,33 [2,93; 13,73] p=0,0029 SMD [95%-KI] 0,65 [0,21; 1,08] PGIS <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz -0,36 [-0,74; 0,02] p=0,0601 SMD [95%-KI] -0,45 [-0,92; 0,02] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u> LS-MW Differenz -0,24 [-0,50; 0,01] p=0,0550 SMD [95%-KI] -0,41 [-0,83; 0,02] PGIC <u>MMRM zu Woche 24</u> LS-MW Differenz -0,33 [-1,05; 0,38] p=0,3575 SMD [95%-KI] -0,21 [-0,67; 0,24] <u>MMRM über gesamten Beobachtungszeitraum</u>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	LS-MW Differenz -0,61 [-1,09; -0,12] p=0,0144 SMD [95%-KI] -0,52 [-0,94; -0,09] Quelle: Johnson & Johnson Zusatzanalysen (1) Ein statistisch signifikanter Vorteil zeigt sich bei den Endpunkten MG-ADL zu Woche 24 und der mittleren Veränderung der Wochen 22, 23, 24, QMG zu Woche 24 sowie bei den Endpunkten MG-ADL, QMG, EQ-5D VAS, Neuro-QoL Fatigue, MG-QoL 15r und PGIC in der MMRM-Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum. Die klinische Relevanz der Ergebnisse aus der Hauptanalyse werden in den MMRM-Analysen für die Endpunkte MG-ADL zu Woche 24, der mittleren Veränderung der Wochen 22, 23, 24 und über den gesamten Beobachtungszeitraum, sowie in den Endpunkten QMG und EQ-5D VAS über den gesamten Beobachtungszeitraum ebenfalls bestätigt. <u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Für die Studien VIBRANCE-MG und VIVACITY-MG3 liegen geeignete Analysen vor, um den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung abzubilden und einen Evidenztransfer von Erwachsenen auf Jugendliche Patienten zu ermöglichen. Die in der Studie VIVACITY-MG3 gezeigten deutlich signifikanten und klinisch relevanten Vorteile für die Intervention in der Studie VIVACITY-MG3 bestärken die Konsistenz der Effekte für den Evidenztransfer.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I. 12	5. Vergleichbarkeit der vorgelegten Populationen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG in Bezug auf die Krankheitsschwere <i>„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.“</i>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.
I. 24	<i>„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“</i> <u>Anmerkung:</u> Die vom IQWiG beschriebenen Unterschiede in den Auswertungen zur Krankheitsschwere zwischen der Studie VIVACITY-MG3 und der Studie VIBRANCE-MG sind aus Sicht von Johnson & Johnson in erster Linie auf die sehr geringe Patientenzahl in der jugendlichen Kohorte der Studie VIBRANCE-MG (n = 8) zurückzuführen. Bei derart kleinen Stichproben können bereits zufällige Unterschiede in den individuellen Krankheitscharakteristika einzelner	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientinnen und Patienten einen disproportional großen Einfluss auf aggregierte Kenngrößen zur Krankheitsschwere haben. Vor diesem Hintergrund ist davon auszugehen, dass die beobachteten Unterschiede, unter anderem in den MG-ADL- und MGFA-Ausprägungen, nicht Ausdruck systematischer Unterschiede zwischen diesen spezifischen Studienpopulationen anti-AChR-positiver nicht refraktärer oder anti-MuSK-positiver gMG Patientinnen und Patienten sind, sondern primär stichprobenbedingte Schwankungen widerspiegeln. Unabhängig davon erfüllen die Studienpopulationen beider Studien vergleichbare vordefinierte Einschlusskriterien hinsichtlich der generalisierten Erkrankung (MGFA II–IV), eines unzureichenden Ansprechens auf die Standardtherapie sowie gemäß Protokoll stabiler Begleittherapie. Johnson & Johnson stimmt dem IQWiG zu, dass bei diesen Populationen aus klinischer Sicht von einem ähnlichen Erkrankungsbild und -verlauf auszugehen ist und keine Hinweise auf grundsätzlich unterschiedliche Krankheitsentitäten oder -verläufe bestehen. Insgesamt ist Johnson & Johnson der Auffassung, dass die Krankheitsschwere sowie weitere relevante Basischarakteristika der Patientinnen und Patienten hinreichend vergleichbar sind, um die Evidenz aus der randomisierten, kontrollierten Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf die jugendliche Population der Studie VIBRANCE-MG im Sinne eines Evidenztransfers zu übertragen.	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Auf Grund der hinreichenden Vergleichbarkeit der vorgelegten Populationen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG in Bezug auf die Krankheitsschwere können die Studien für den Evidenztransfer herangezogen werden.	
I. 11	6. Ergänzende Angaben zur Informationsbeschaffung zur vorliegenden Fragestellung <i>„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.“</i>	
I. 24	<i>„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“</i> <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Für erwachsene Patientinnen und Patienten der Fragestellungen A) und B) wurde im Nutzendossier eine systematische Informationsbeschaffung zum Wirkstoff Nipocalimab durchgeführt, bei der die Suchstrategie nicht auf einen Komparator eingeschränkt war. Im Dossier dargestellt wurden anschließend die nach der zVT für Fragestellung A) und B) selektierten Treffer. Im Rahmen der vorliegenden Stellungnahme reicht Johnson & Johnson ergänzend die identifizierten Treffer derselben Recherche nach, die nun nach Best supportive Care (BSC) als Komparator selektiert wurden. Durch diese Selektion werden die Primärpublikation (11) sowie die Studienregister-Einträge zur Studie VICACITY-MG3 identifiziert, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist (12). Durch diese Selektion werden die Primärpublikation (11) sowie die Studienregister-Einträge zur Studie VICACITY-MG3 identifiziert, die zur Nutzenbewertung herangezogen worden ist (12). Weitere vergleichende Studien von Nipocalimab gegenüber BSC bei erwachsenen Patientinnen und Patienten konnten nicht identifiziert werden. Für jugendliche Patientinnen und Patienten wurde keine eigenständige systematische Informationsbeschaffung zu BSC durchgeführt, da die vorliegende einarmige Studie VIBRANCE-MG (Fallzahl n=8) nicht als geeignete Grundlage für einen indirekten Vergleich eingeschätzt wird. Wie sowohl vom IQWiG als auch von der EMA im European Public Assessment Report (EPAR) dargelegt (9), besteht bei erwachsenen und jugendlichen Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit gMG ein ähnliches Krankheitsbild,	In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Somit können diese Daten auch nicht zur Übertragung der Evidenz auf die Population der Jugendlichen herangezogen werden. Zudem wurde für die Durchführung eines Evidenztransfers keine ausreichende Informationsbeschaffung vorgelegt.

Stellungnehmer: Johnson & Johnson

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	ähnliche Krankheitsaktivität und ähnliche empfohlene Standardtherapien. Das IQWiG hält den Ansatz, Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche ab 12 Jahren zu übertragen, aufgrund fehlender direkt vergleichender Evidenz in dieser Altersgruppe für nachvollziehbar und geht bei einer bereits generalisierten Erkrankung von einer hinreichenden Vergleichbarkeit der beiden Populationen aus. Vor diesem Hintergrund schätzt Johnson & Johnson den Evidenztransfer aus der randomisierten, kontrollierten Studie VIVACITY-MG3 von Erwachsenen auf die jugendliche Population als die belastbarste Grundlage für die Nutzenbewertung ein. Vorgeschlagene Änderung: Die Informationsbeschaffung für die vorliegenden Fragestellungen wurde vollständig durchgeführt.	

Literaturverzeichnis

1. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysendokument Stellungnahme VIVACITY-MG3*. 2026.
2. Janssen Research & Development Llc. *Clinical Protocol - Protocol Title: 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. Short Title: Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Protocol MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Phase 3 - AMENDMENT 1 - M281/ JNJ-80202135 (nipocalimab)*. 2022.
3. Johnson & Johnson. *Anlagedokument zur schriftlichen Stellungnahme – Weiterführende Informationen zur Studie VIVACITY-MG3*. 2026.
4. Wiendl H, Meisel A, Marx A, et al. *Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. [abgerufen am: 14.04.2026]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome>.
5. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, Nelke C, Deiters B, Volmer T. *Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data*. *Neuroepidemiology*. 2023;57(2):121-128.
6. Lehnerer S, Herdick M, Mevius A, Grittner U, Gansel P, Joeres L, et al. *The economic burden of Myasthenia gravis from the patient's perspective and reflected in German claims data*. *Scientific reports*. 2025;15(1):6687.
7. Mevius A, Jores L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, et al. *Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany*. *Neuromuscul Disord*. 2023;33(4):324-333.
8. Mahic M, Bozorg A, DeCourcy J, Golden K, Gibson G, Taylor C, et al. *Physician- and patient-reported perspectives on myasthenia gravis in Europe: a real-world survey*. *Orphanet J Rare Dis*. 2023;18(1):169.
9. European Medicines Agency (EMA). *EMA/CHMP/290491/2025 – Rev. 1. Assessment report: IMAAVY (nipocalimab) - Procedure No. EMEA/H/C/006379/0000. 3. November 2025*. 2025.
10. Schroeter M, Berger B, Blaes F, Hagenacker T, Jander S, Kaiser J, et al. *A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus*. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2021;13:1179573521989151.
11. Antozzi C, Vu T, Ramchandren S, Nowak RJ, Farmakidis C, Bril V, et al. *Safety and efficacy of nipocalimab in adults with generalised myasthenia gravis (Vivacity-MG3): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled study*. *The Lancet Neurology*. 2025;24(2):105-116.
12. Johnson & Johnson. *Anlagedokument zur schriftlichen Stellungnahme – Ergänzende Angaben zur Informationsbeschaffung*. 2026.

5.2 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	20. April 2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (Imaavy®)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH vertreibt seit dem 1. März 2024 in Deutschland die Arzneimittel Rystiggo® (Wirkstoff Rozanolixizumab) und Zilbrysq® (Wirkstoff Zilucoplan) auf Grundlage der für die UCB Pharma SA erteilten Zulassungen, die zum aktuellen Zeitpunkt die folgenden Anwendungsgebiete umfassen: • Rystiggo® wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind (1). • Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind (2). Die UCB Pharma GmbH möchte im Folgenden die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Wirkstoffs Nipocalimab (Imaavy®), welcher 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 zugelassen ist (3), Stellung zu nehmen.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Modul 3, Abschnitt 3.2.4, Schritt 3 und 4	Anmerkung: Herleitung der Zielpopulation von Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patienten mit generalisierter gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen (4). Stellungnahme UCB Pharma GmbH: Grundsätzlich kann die UCB Pharma GmbH der Herleitung zur Ermittlung der Zielpopulation von Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von erwachsenen Patienten mit generalisierter gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen folgen, hält diese aber für überschätzt. Da Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie zugelassen ist, hätte zwingend der Anteil der Patientinnen und Patienten in der Herleitung berücksichtigt und von der Zielpopulation abgezogen werden müssen, welcher nur eine symptomatische MG-Therapie mit einem Acetylcholinesterase-Hemmer erhält. Da dieser Schritt im Rahmen der Herleitung nicht durchgeführt wurde, muss in der Herleitung der Zielpopulation von Nipocalimab davon ausgegangen werden, dass diese somit	Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV). Bei der Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation durch den pharmazeutischen Unternehmer liegen in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pharmazeutischen Unternehmer angegebene Anzahl der Erwachsenen 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, insbesondere aufgrund der Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ausschließlich über die Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV, überschätzt. Mit Bezug auf Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (Patientengruppe a) liegt die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten im vorliegenden Dossier mit leichter Abweichung in der Obergrenze innerhalb der Angaben vorangegangenen Beschlüsse im Anwendungsgebiet

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	auch rein symptomatisch behandelte Patientinnen und Patienten enthält, welche gemäß Zulassung off-label sind (4). Vorgeschlagene Änderung der UCB Pharma GmbH: Da eine GKV-Datenanalyse von Wartmann et al. zeigt, dass von 1.493 MG-Patientinnen und -Patienten insgesamt 24,9 % eine rein symptomatische Therapie erhielten, schlägt die UCB Pharma GmbH vor diesen Anteil in der Herleitung der Zielpopulation zu berücksichtigen und die obere und untere Grenze der Zielpopulation, um jeweils 24,9 % zu reduzieren (5).	(Beschluss vom 19. September 2024 Efgartigimod alfa, Beschlüsse vom 15. August 2024 Rozanolixizumab und Zilucoplan). In der Nutzenbewertung zu Efgartigimod alfa, auf die sich die Angaben aller vorangegangenen Beschlüsse beziehen, wurde die Obergrenze von circa 19 000 Patientinnen und Patienten als überschätzt bewertet und die Untergrenze von circa 6 300 als unsicher. Um der Unsicherheit in den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zu Nipocalimab in höherem Maße Rechnung zu tragen, wird für den vorliegenden Beschluss die niedrigere Untergrenze der vorangegangenen Beschlüsse im Anwendungsgebiet herangezogen werden. Da die beiden Obergrenzen überschätzt sind, wird die niedrigere Obergrenze der vorangegangenen Beschlüsse berücksichtigt. Mit Bezug auf Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (Patientengruppe b) liegen die Angaben im vorliegenden Dossier oberhalb der Angaben des vorangegangenen Beschlusses zu Rozanolixizumab vom 15. August 2024 im Anwendungsgebiet. Auch wenn die Ermittlung der Patientenzahlen im vorliegenden Dossier als besser geeignet im Vergleich zum Verfahren zu Rozanolixizumab erachtet wird, führt jedoch die Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ausschließlich über MGFA-Klassen dazu, dass die Patientenzahl überschätzt wird. Um der Unsicherheit in höherem Maße Rechnung zu tragen, wird eine breite

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Spanne aus den angegebenen Patientenzahlen im vorangegangenen Verfahren zu Rozanolixizumab (Untergrenze) und den Angaben des pharmazeutischen Unternehmers im vorliegenden Verfahren (Obergrenze) gebildet.
Modul 3, Abschnitt 3.3.1; 3.3.5 bzw. Modul 1, Abschnitt 1.7	Anmerkung: Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus bei erwachsenen Patienten über 18 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie): Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rozanolixizumab – 7,4 Behandlungszyklen pro Patientin, bzw. Patient pro Jahr (4). Tabelle 3-27 (Modul 3) bzw. Tabelle 1-12 (Modul 1): Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen (pro Patient): Zweckmäßige Vergleichstherapie: Rozanolixizumab – 724.816,24 € (4, 6) Stellungnahme UCB Pharma GmbH: Die von Johnson & Johnson angegebenen Jahrestherapiekosten für das Arzneimittel Rystiggo® (Wirkstoff Rozanolixizumab) sind mit 724.816,24 € und basierend auf 7,4 Behandlungszyklen pro	Gemäß Fachinformation dauert ein Behandlungszyklus von Rozanolixizumab 6 Wochen. Die Initiierung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgt patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung. Im klinischen Entwicklungsprogramm hatten die meisten Studienteilnehmenden behandlungsfreie Intervalle von 4 – 13 Wochen. Diese Spanne wird für die Kostenberechnung herangezogen. Jahrestherapiekosten von Rozanolixizumab: 262 781,17 € – 506 097,07 €

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Patientin bzw. Patient pro Jahr stark überschätzt und inhaltlich nicht nachvollziehbar. Für die überschätzte Annahme von 7,4 Behandlungszyklen pro Jahr besteht keine wissenschaftliche Grundlage, da weder aus der Fachinformation noch aus den klinischen Studien oder anderer verfügbarer Evidenz ein solches Behandlungsregime abgeleitet werden kann. Vorgeschlagene Änderung der UCB Pharma GmbH: Im klinischen Entwicklungsprogramm von Rozanolixizumab hatten die meisten Patientinnen und Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Behandlungszyklen (1). Dementsprechend ist davon auszugehen, dass die Patientinnen und Patienten 1 bis 5,2 Behandlungszyklen mit Rozanolixizumab pro Jahr erhalten. Auf Basis von Daten aus Open-Label-Extensionsstudien wurde gezeigt, dass die Patientinnen und Patienten im Durchschnitt 17,8 Infusionen ($\pm 3,0$ Zyklen) pro Jahr erhalten haben (7, 8).	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung (Stand: 01/2026) 2026 [Abgerufen am: 20.04.2026] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze (Stand: 11/2025) 2025 [Abgerufen am: 20.04.2026] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
3. Janssen-Cilag International NV. Fachinformation Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung (Stand: 11/2025) 2025 [Abgerufen am: 20.04.2026] Verfügbar unter: www.fachinfo.de.
4. Johnson & Johnson. Modul 3 A Nipocalimab (Imaavy®) 2025 [Abgerufen am: 20.04.2026] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9462/2025_12_17_Modul3A_Nipocalimab.pdf.
5. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, Nelke C, Deiters B, Volmer T. Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data. *Neuroepidemiology*. 2023;57(2):121-8.
6. Johnson & Johnson. Modul 1 Nipocalimab (Imaavy®) 2025 [Abgerufen am: 20.04.2026] Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9460/2025_12_17_Modul1_Nipocalimab.pdf.
7. Bril V VJ, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalized myasthenia gravis: Pooled phase 3 and extension studies. 26th World Congress of Neurology 2023:Abstract 18412023.
8. Vissing J DA, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S. Rozanolixizumab responder and minimal symptom expression rates in generalised MG: Pooled Phase 3 and extension studies. 9th Congress of the European Academy of Neurology 2023:Poster EPO-4122023.

5.3 Stellungnahme von Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Datum	19.04.2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab/Imaavy® Vorgangsnummer: 2026-01-01-D-1282
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Neurologische Klinik HELIOS Hanseklinikum Stralsund Große Parower Straße 47-53 18437 Stralsund joern-peter.sieb@helios-gesundheit.de

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Zitat IQWiG Nutzenbewertung S.I10 und I.11:</u> • „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.“ • „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.“ • „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-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, die 90 % der Patientinnen und Patienten im	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<i>Vergleichsarm der vom pU vorgelegten Teilpopulation ausmachen, gemäß S2k-Leitlinie eine Thymektomie Therapiestandard ist“</i>	
Das IQWiG leitet aus der Begleitmedikation zu Studienbeginn der Studie VIVACITY-MG3 ab, dass bei einem Teil der eingeschlossenen Patienten zu Studienbeginn noch therapeutische Handlungsoptionen bestanden hätten. Hierbei verweist das IQWiG insbesondere darauf, dass lediglich ein Teil der Patienten eine Dreifachkombination (20%) erhalten habe und 17,5% der Patienten ausschließlich symptomatisch behandelt worden seien, und stellt dies einer vermeintlich leitlinienkonformen Behandlung gegenüber. Die Therapiestrategie bei der gMG ist jedoch wie folgt einzuordnen: • Gemäß der Leitlinie ‚Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome‘ [1] der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, zu deren Autoren ich gehöre, und der allgemeinen Behandlungspraxis erfolgt bei der gMG keine formale Maximierung der Kombinationstherapie, sondern eine am Therapieeffekt und Verträglichkeit des jeweiligen Patienten ausgerichtete individuelle Behandlung. Die Therapie der gMG erfolgt unter Berücksichtigung von Krankheitsaktivität, Nebenwirkungen, Komorbiditäten, Kontraindikationen und Patientenpräferenzen. Die Behandlung der gMG ist als Stufentherapie zu verstehen, bei der Therapien je nach Krankheitsaktivität, Ansprechen und Verträglichkeit eskaliert oder angepasst werden. Neben einer symptomatischen Therapie	Auf Basis der vorgelegten Informationen ist davon auszugehen, dass vor Studienbeginn keine Therapieoptimierung stattgefunden hat. Anhand der vorgelegten Angaben zu den Vortherapien sowie zur Begleitmedikation lässt sich jedoch ableiten, dass grundsätzlich noch Optionen zur Therapieoptimierung in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der Studie 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-Antikörperpositiver) Erkrankung handelt, bei denen in der Regel noch von Therapieoptimierungsmöglichkeiten auszugehen ist. Die Angaben zur stabilen Begleitmedikation zeigen, dass zu Studienbeginn der Großteil der Patientinnen und Patienten keine leitliniengerechte Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einer immunsuppressiven Therapie aus Glukokortikoiden und/oder nicht steroidal Immunsuppressiva erhalten hat. So erhielten lediglich 20 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation eine Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoiden und nicht steroidal Immunsuppressiva und lediglich 7,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm eine Kombinationstherapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem nicht steroidal Immunsuppressivum. 17,5 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der relevanten Teilpopulation der Studie erhielten ausschließlich eine symptomatische Therapie mit

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
erfolgt bei der gMG eine verlaufsmodifizierende Immuntherapie, wobei Zweifachkombinationen gängige therapeutische Praxis sind. A. • Eine Dauertherapie mit Steroiden ist aufgrund der erheblichen Folgewirkungen (Cushingoid) bei der gMG nicht leitlinienkonform. Steroide werden immer nur zeitlich begrenzt eingesetzt. Ziel des Einsatzes von oralen Immunsuppressiva ist die „Steroid-einsparung“. B. • Die Empfehlung zur Thymektomie bei anti-AChR-Antikörper-positiver gMG bezieht sich in der Leitlinie maßgeblich auf den Zeitraum nach Diagnosestellung. Eine Operation innerhalb von zwei Jahren wird in der DGN-Leitlinie empfohlen [1]. Entscheidend für die Indikationsstellung ist nicht allein das Vorliegen von Antikörpern, sondern ebenso von Lebensalter, Nachweis von Thymusrestgewebe in der Thoraxbildung, klinischen Zustand mit Krankheitsstabilität und individuellem Operationsrisiko. Real World Daten zeigen, dass in der klinischen Praxis Thymektomien wesentlich weniger häufig durchgeführt werden, als es die Leitlinienempfehlungen nahelegen. Bei einer Befragung von in der Deutschen Myasthenie-Gesellschaft organisierten Myasthenie-Patienten war bei lediglich 45,9 % eine Thymektomie erfolgt [2]. Nach meiner ärztlichen Erfahrung ist die tatsächliche Thymektomie-	Acetylcholinesterase-Inhibitoren und somit keine immunsuppressive Therapie. Die vorgelegten Daten zeigen zudem, dass keine Patientin bzw. kein Patient in der relevanten Teilpopulation der Studie eine Anpassung der Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten hat. Eine Behandlung mit Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva musste gemäß Studienprotokoll in der randomisierten Behandlungsphase stabil beibehalten werden, Anpassungen waren nicht erlaubt. <u>Fazit:</u> Im Ergebnis ist auf Basis der vorliegenden Informationen davon auszugehen, dass zu Studienbeginn noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben und die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie VIVACITY-MG3 unzureichend behandelt waren. Anpassungen der Begleitmedikation im Studienverlauf waren mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurden in der relevanten Teilpopulation auch nicht durchgeführt.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
wahrscheinlich noch geringer, wobei ich auch auf die Arbeit von Mevius et al. verweise [3]. Eine adäquate Therapieoptimierung bei gMG ist nicht ausschließlich an die gleichzeitige Anwendung mehrerer Wirkstoffklassen, insbesondere eine Dreifachkombination, gebunden, sondern kann auch bei Patienten vorliegen, die unter einer Monotherapie oder Zweifachkombination klinisch stabil und ausreichend kontrolliert sind. Die Thymektomie ist ein wichtiger Bestandteil der gMG-Therapie, deren Durchführung von der Krankheitsstabilität, Komorbiditäten, Operationsrisiken sowie dem Zeitabstand zur Diagnosestellung individuell bestimmt wird [1].	
Therapierefraktärität bei Myasthenia Gravis <u>Zitat IQWiG Nutzenbewertung S. I.11:</u> • „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.“ <u>Anmerkung:</u> Das IQWiG merkt an, dass keine einheitliche Definition der Refraktärität bestehe und erwähnt, dass die im Nutzendossier herangezogene Definition mit Unsicherheit behaftet sei. Dazu ist anzumerken:	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
• Es gibt keine allgemeine anerkannte Definition der therapierefraktären Myasthenia gravis. Der Begriff wird in der Literatur uneinheitlich benutzt.[4]. • Der Begriff ist erst nach 2016/2017 mit der Zulassung von Eculizumab zur Myasthenie-Behandlung aufgekommen [4]. Vorab war er nicht gebräuchlich [4]. Er hat in der klinischen Praxis keine besondere Bedeutung. • Starre zeitliche Mindestkriterien sind aus klinischer Sicht nicht sinnvoll. Eine Einordnung anhand der Krankheitsaktivität, des klinischen Ansprechens und der Therapieverträglichkeit ist angemessener [4]. In der DGN-Leitlinie wird zwischen milden/moderaten und hochaktiven Krankheitsverläufen unterschieden [1].	
<u>Zitat IQWiG Nutzenbewertung S. I.11:</u> • „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].“ <u>Anmerkung:</u>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Das IQWiG merkt an, dass bei Erwachsenen und Jugendlichen von einem ähnlichen Erkrankungsbild und -verlauf auszugehen ist. • Aus klinisch-ärztlicher Perspektive sind Erwachsene und Jugendliche mit generalisierter Myasthenia gravis hinsichtlich Krankheitsmanifestation und -verlauf als vergleichbar anzusehen; entsprechend sind die Therapieempfehlungen im Wesentlichen ähnlich ausgestaltet. • Für jugendliche Patienten mit gMG verfügen wir bislang nicht über ausreichende Therapieoptionen. Bei der Myasthenie ist ein Erkrankungsbeginn nach dem 12. Lebensjahr nicht allzu selten, wobei vorwiegend Mädchen sind. In dieser Lebensphase kommt es in besonderem Maße auf eine rasche Besserung an, um die psychosozialen Auswirkungen der Erkrankung zu begrenzen. Eculizumab ist jedoch bei Kindern und Jugendlichen ausschließlich für therapierefraktäre Verläufe zugelassen. Selbstredend vergeht allzu viel Zeit, bis die Therapierefraktärität beim jeweiligen, jugendlichen gMG-Patienten belegt ist.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- [1] Wiendl H., Meisel A., Marx A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2024, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 19.04.2026)
- [2] LEHNERER S, JACOBI J, SCHILLING R, GRITTNER U, MARBIN D, GERISCHER L, STASCHEIT F, KRAUSE M, HOFFMANN S, MEISEL A (2022) Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. J Neurol, 269, 3050-3063.
- [3] MEVIUS A, JÖRES L, BISKUP J, HEIDBREDE T, MAHIC M, WILKE T, MAYWALD U, LEHNERER S, MEISEL A (2023) Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. Neuromuscul Disord, 33, 324-333.
- [4] MANTEGAZZA R, ANTOZZI C (2018) When myasthenia gravis is deemed refractory: clinical signposts and treatment strategies. Ther Adv Neurol Disord, 11, 1756285617749134.

5.4 Stellungnahme der argenx Germany GmbH

Datum	21.04.2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab/Imaavy
Stellungnahme von	argenx Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2026 den IQWiG-Bericht inkl. der Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nipocalimab (Imaavy®) zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) veröffentlicht. Nipocalimab 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. Die argenx Germany GmbH (im Folgenden: argenx) vermarktet den Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®), das unter anderem zur Behandlung von gMG zugelassen ist. Daher nimmt argenx folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Nipocalimab.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
SI.34	„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.“¹ Anmerkung: Auch 1-armige Studien können potenziell relevant für die Bewertung eines Zusatznutzens sein.	Die einarmige Studie VIBRANCE-MG, in die Jugendliche mit generalisierter Myasthenia eingeschlossen wurden, ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht für Nutzenbewertung geeignet.

Literaturverzeichnis

1. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9464/2026-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nipocalimab_D-1282.pdf

5.5 Stellungnahme der Amgen GmbH

Datum	21.04.2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab / Imaavy®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Vor dem Hintergrund fehlender Daten aus einem direkten Vergleich von Nipocalimab mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie (ZVT) sollte insbesondere für pädiatrische Patientinnen und Patienten die bestverfügbare Evidenz in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung zu Nipocalimab die bestverfügbare Evidenz als Datengrundlage für die Subpopulation der Jugendlichen (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer generalisierter Myasthenia gravis (gMG) oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, nicht anerkannt. Der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von Nipocalimab für diese pädiatrische Population wird vom pU durch einen Evidenztransfer auf Basis der randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VIVACITY-MG3 sowie ergänzend durch die einarmige Studie VIBRANCE-MG dargestellt. In beiden Studien wurden die Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Zusatzbehandlung zur Standardtherapie der gMG untersucht. Die betrachtete pädiatrische Subpopulation umfasst in Deutschland nur etwa 50 bis 150 Patientinnen und Patienten (1). Für diese Patientinnen und Patienten gibt es neben Nipocalimab keine zugelassene Zusatztherapie und nur unzureichende Behandlungsalternativen. Die vorliegende Evidenz war zulassungsbegründend für die pädiatrische Subpopulation innerhalb der Indikation. Zudem gelten für diese vulnerable Population besondere Anforderungen an die Durchführung klinischer Studien (2). Denn vulnerable Populationen müssen besonders geschützt werden, da sie sich in einer besonderen Therapiesituation	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen. Für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt, liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die einarmige Studie VIBRANCE-MG, in die Jugendliche mit generalisierter Myasthenia eingeschlossen wurden, ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht für Nutzenbewertung geeignet.

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
befinden. Daher ist es von größter Bedeutung, die mit der Studiendurchführung verbundenen Risiken für pädiatrische Patientinnen und Patienten zu minimieren. Im Nutzendossier wird somit die bestverfügbare und zulassungsbegründende Evidenz für pädiatrische Patientinnen und Patienten vorgelegt. Durch das IQWiG bleibt die besondere Therapiesituation bei pädiatrischen Patientinnen und Patienten sowie der vorgelegte Evidenztransfer unberücksichtigt. Angesichts der Seltenheit der gMG und der sehr kleinen pädiatrischen Subpopulation ist – aufgrund der besonderen Therapiesituation – zu hinterfragen, warum die bestverfügbare Evidenz ignoriert wurde, da die geforderten Studien höchster Evidenzstufe unmöglich bzw. unangemessen sind. Der Evidenztransfer stellt, ergänzt durch die einarmige Studie, die bestverfügbare Evidenz dar und sollte zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen werden.	Für Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, liegen keine direkt vergleichenden Studien vor. Für die vorliegende Nutzenbewertung überträgt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis auf die Population der Jugendlichen. In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Somit können diese Daten auch nicht zur Übertragung der Evidenz auf die Population der Jugendlichen herangezogen werden. Zudem wurde für die Durchführung eines Evidenztransfers keine ausreichende Informationsbeschaffung vorgelegt.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
–	–	

Literaturverzeichnis

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1300/#nutzenbewertung> [Abgerufen am: 08.04.2026]. 2026.
2. Europäische Union (EU). Richtlinie 2001/20/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 4. April 2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln. URL: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/DE/TXT/?uri=CELEX:32001L0020&qid=1761755073554> [Abgerufen am: 20.04.2026]. 2001.

5.6 Stellungnahme von Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und von Univ.-Prof. Dr. Tobias Ruck

Datum	16.04.2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold Oberärztin Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum Gudrunstr. 56 44791 Bochum Univ.-Prof. Dr. Tobias Ruck Direktor Klinik und Poliklinik für Neurologie BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum Bürkle de la Camp-Platz 1 33789 Bochum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bezüglich des Nutzenbewertungs-Verfahrens zum Wirkstoff Nipocalimab in der Indikation der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven und MuSK-Antikörper-positiven Myasthenia gravis sowohl bei Erwachsenen als auch bei Kindern/Jugendlichen möchte wir, Herr Prof. Ruck, Direktor der Klinik und Poliklinik für Neurologie am BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum sowie Leiter des integrierten Myasthenie Zentrums und Frau Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold, Oberärztin an der Neurologischen Klinik des St. Josef-Hospital der Ruhruniversität Bochum und Leiterin der Neuromuskulären Ambulanz, des integrierten Myasthenie-Zentrums sowie der Abteilung für Neurophysiologie hiermit Stellung nehmen. Die Myasthenia gravis zählt zu den häufigeren seltenen Erkrankungen mit einer Prävalenz von ca. 36:100.000 Einwohnern in Deutschland. Im integrierten Myasthenie-Zentrum der Neurologischen Klinik des St. Josef-Hospitals der Ruhruniversität Bochum werden jährlich ca. 330 - 350 Patienten ambulant und ca. 170 Patienten stationär betreut. Am Universitätsklinikum Bergmannsheil sind dies ca. 250-300 ambulante sowie 150 stationäre Patienten. In unseren Kliniken wird das gesamte Spektrum der myasthenen Erkrankungen und der Erkrankungsschwere diagnostiziert und behandelt, wobei kindliche/juvenile Patienten in Kooperation mit der hiesigen Kinderklinik betreut werden. Unsere Kliniken gelten als Zentren für die Behandlung schwer kranker Myasthenie-Patienten, bei denen	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Standardtherapien nicht oder nur unzureichend wirken bzw. aufgrund von Komorbiditäten oder Unverträglichkeiten nicht anwendbar sind. Die Myasthenia gravis ist eine durch spezifische Antikörper vermittelte Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Endplatte. Die Antikörper können gegen den muskulären Acetylcholin-Rezeptor, die muskelspezifische Tyrosinkinase oder LRP4-gerichtet sein und klinisch unterschiedlich schwergradige Krankheitsbilder hervorrufen. Die wesentlichen Symptome sind okuläre Symptome (Doppelbilder, Lidheberschwäche), eine Schwäche der bulbären (Sprech- und Schlundmuskulatur), der Atemmuskulatur sowie der Extremitätenmuskulatur. Zusätzlich besteht häufig eine ausgeprägte Fatigue sowie Depressionsneigung und eine Neigung Angststörung zu entwickeln. Trotz leitliniengerechter immunsuppressiver Basistherapie mit ausreichender Dosierung und Behandlungsdauer ist in ca. 30-40% der Fälle keine ausreichende Verbesserung bzw. minimale Symptomausprägung oder Remission erzielbar. Darüber hinaus können Medikamentenunverträglichkeiten und Begleiterkrankungen den Einsatz der immunsuppressiven Standardbehandlung limitieren. Bei der MuSK-Antikörper-positiven Myasthenie ist darüber hinaus der therapeutische Ansatz der Thymektomie, wie er bei der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie, insbesondere in den ersten zwei Jahren der Erkrankung bis zum Alter von 65 Jahren empfohlen wird, nicht zielführend, da der Thymus keine pathophysiologische relevante Rolle spielt.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Bei den Myasthenie-spezifischen Antikörpern ist insbesondere die Immunglobulin G-Subklasse relevant hinsichtlich der pathophysiologischen Funktion, so können IgG 1- und IgG 3-Antikörper gegen nikotinerge Acetylcholin-Rezeptoren Komplement aktivieren, MuSK-Antikörper die überwiegend AK vom IgG4 Typ sind, hingegen nicht. Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper wirken pathophysiologisch über (a) eine direkte Blockade des AChR an der postsynaptischen (Muskel-) Membran mit (b) Endozytose des Antikörper-Rezeptor-Komplexes mit Verlust der ACh-Rezeptoren auf der Oberfläche der postsynaptischen Membran und im Erkrankungsverlauf abnehmender Dichte an Rezeptoren sowie (c) eine Aktivierung des Komplementsystems mit in der Folge teils schwerer Schädigung der postsynaptischen Membran durch fokale Lyse, Verlust der Faltung und Reduktion an funktionsfähigen AChR-Rezeptoren. Häufig kommt es zu einer chronischen Dysfunktion der neuromuskulären Synapse, seltener bei insuffizient therapierten Patienten im Verlauf auch zu einer irreversiblen Schädigung der postsynaptischen Membran mit klinisch schwerem Defektsyndrom. Die MuSK-spezifischen Antikörper führen zu einer Dephosphorylierung der muskelspezifischen Tyrosinkinase (MuSK) und damit zu einer Störung des MuSK-/Agrin-/LRP4-Komplexes, der für das sogenannte Clustering der Acetylcholin-Rezeptoren verantwortlich ist, wodurch die Signalübertragung gestört wird. Die Schwere der klinischen Symptomatik korreliert meist nicht mit der absoluten Höhe der Antikörpertiter und wird allgemein gemäß MGFA-Klassifikation graduiert. Als klinische Verlaufsscores werden	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
der Myasthenie gravis Activities of daily Living-Score, der quantitativen Myasthenia gravis-Score (QMG-Score) und der Myasthenia gravis Quality of Life-Score (MG-QOL) genutzt. Die Schwere der klinischen Symptomatik bzw. die Erkrankungsaktivität (z. B. Zahl der myasthenen Krisen, Exazerbationen) ist entscheidend für das therapeutische Vorgehen. Bei der Behandlung der Myasthenie gilt es zwar zum einen die Schwere der Erkrankung aber auch das Alter zu berücksichtigen. Bei älteren Patienten bestehen häufig Komorbiditäten, die das Ansprechen auf die Myasthenie-spezifische Behandlung erschweren können oder eine ausreichende Dosierung nicht zulassen, so können z. B. vorbestehende Leberschäden eine Behandlung mit einem oralen Dauerimmunsuppressivum unmöglich machen bzw. bei Hepatitis B eine Behandlung mit einer B-Zell-Depletion nur unter antiviralem Schutz durchgeführt werden. Auch kann das Knochenmark älterer Patienten hinsichtlich einer Therapie mit Azathioprin empfindlicher reagieren, ebenso kann die Nierenfunktion unter Ciclosporin A bei älteren Patienten rascher beeinträchtigt sein. Die aktuelle S2K-Leitlinie empfiehlt abgesehen von der Thymektomie bis zum 65. Lebensjahr (bei AchR-Ak-positiver bzw. fakultativ auch bei seronegativer Myasthenie) eine medikamentösen Standardbehandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern, Steroiden und oralen Dauerimmunsuppressiva wie Azathioprin,	Entsprechend der deutschen S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins beziehungsweise der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert. Darüber hinaus orientiert sich die Therapie der generalisierten Myasthenia gravis am Antikörper-Status mit Unterteilung u.a. in die AChR-, MuSK- und Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 4 (LRP4)-Antikörper positive, sowie seronegative Myasthenia gravis. Empfehlungen der genannten Leitlinien beinhalten für Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus), eine Thymektomie, Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Zilocuplan), einen Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors (Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab) und CD-20 Antikörper (Rituximab).

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mycophenolatmofetil und Ciclosporin A, Tacrolimus oder MTX. All diese Immunsuppressiva zeichnen sich hinsichtlich der Wirkmechanismen durch hemmende Effekte auf die B- und /oder T-Zellproliferation und damit der Antikörperproduktion des Patienten aus, aber auch mögliche Kompromittierung des Immunsystems und andere Nebenwirkungen aus. Eine Therapie mit schnell und gut wirkenden, aber mit deutlichen Nebenwirkungen behafteten Glukokortikosteroiden (GKS) wird empfohlen. Aufgrund der Steroid-Nebenwirkungen wird für die Langzeittherapie eine möglichst geringe Dosierung und eine zusätzliche Dauer-Therapie mit nicht-steroidalen Langzeit-Immunsuppressiva und Add-on-Therapien empfohlen [1]. Insbesondere bei schwer verlaufender mit Standardtherapie nicht ausreichend zu stabilisierender Myasthenie ist eine Therapieeskalation mit modernen Therapeutika als Add-on Therapie in Betracht zu ziehen. Dies sind FcRn-Inhibitoren bzw. bei der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie auch eine Therapie mit Komplementinhibitoren sowie B-Zell-depletierende Substanzen. Letztere werden insbesondere auch für die MuSK-Antikörper-positive Myasthenie empfohlen (1). Die Substanzgruppe der FcRn-Inhibitoren beinhaltet Efgartigimod (Vyvgart), das als i. v.-Infusion bzw. als s. c.-Präparation (Efgartigimod rHUPH20 s. c.) in Zyklen von vier Applikationen an Tag 0, 7, 14 und 21 verabreicht wird, wobei sich der Beginn des darauffolgenden Zyklus nach der klinischen Symptomatik des Patienten richtet, aber ein Mindestintervall von 28 Tagen vorgeschrieben wird (1).	Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus und Rituximab sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Nach Anlage VI der AM-RL ist jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz erstattungsfähig. Darüber hinaus können laut Leitlinie intravenöse Immunglobuline sowie Plasmapherese oder Immunabsorption bei Versagen der vorher genannten Optionen zum Einsatz kommen bzw. werden als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen. Damit bilden diese Optionen jedoch eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Nipocalimab ab und kommen als zweckmäßige Vergleichstherapie vorliegend nicht in Betracht. Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im Anwendungsgebiet von Nipocalimab benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einer immunsuppressiven Basistherapie (Glukokortikoide und/oder nicht steroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere in Frage und unterscheidet sich nicht wesentlich in Abhängigkeit des Antikörperstatus oder zwischen Erwachsenen und Jugendlichen. Eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie wird bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen. Diese Zusatzbehandlung wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Vor dem Hintergrund, dass sich die Leitlinien-Empfehlungen zur Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie am Antikörper-Status

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Ein weiterer Vertreter dieser Substanzgruppe ist Rozanolixizumab, ein FcRn-Inhibitor der Anfang 2024 als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei Erwachsenen Patienten mit Myasthenie gravis mit positivem Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper oder positiven MuSK-Antikörpern aufgrund einer positiven Phase III Studie zugelassen wurde. Rozanolixizumab wird als s. c.-Infusion einmal wöchentlich über einen sechs Wochen-Zyklus verabreicht. Der Beginn des darauffolgenden Zyklus richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik des Patienten (2). Mit Nipocalimab steht nun ein neuer FcRn-Inhibitor zur Verfügung, der nach einer Initialdosierung von 30 mg/kg KG zwei-wöchentlich mit einer Dosierung von 15 mg/kg KG jeweils i. v. appliziert wird und aufgrund einer positiven Phase III Studie (Vivacity-Studie) ebenfalls als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für Patienten mit Acetylcholin-Rezeptor-Antikörpern und MuSK-Antikörper-positiver Myasthenie zugelassen wurde (2). Der Vorteil der zwei wöchentlichen Applikation ist die kontinuierliche Behandlung, wohingegen bei den zyklischen Applikationsschemen während des Therapiezyklus zwar oft eine Stabilisierung der Symptomatik erreicht werden kann, die Symptomatik aber während des therapiefreien Intervalls wieder zunimmt und das therapiefreie Intervall in Abhängigkeit von der klinischen Symptomatik jeweils individuell festgelegt werden muss, wobei das Nachlassen des Therapieeffektes individuell ist. Letztlich könnten bei einigen Patienten durch die schwankende Krankheitsaktivität auch bleibende Schäden möglich sein.	orientieren und einzelne Wirkstoffe spezifisch nur für bestimmte Patientengruppen zugelassen sind, wird es als sachgerecht erachtet, die Patientenpopulationen neben dem Alter (Jugendliche und Erwachsene) auch entsprechend des Antikörperstatus, aufzuteilen. Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis werden in der ersten Therapielinie unter den zugelassenen Behandlungsoptionen gleichermaßen Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab, Rozanolixizumab und Zilocuplan als Zusatzbehandlung zur Basistherapie empfohlen. Die Zulassung von Eculizumab ist allerdings auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes als zweckmäßige Vergleichstherapie in Frage. Darüber hinaus hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Nipocalimab angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht in Frage kommt oder diese bereits durchgeführt wurde. In der Gesamtschau wird für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, als zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan bestimmt. Zur Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis, die MuSK-Antikörper-positiv sind und für eine Zusatzbehandlung zur

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Folgende Patientengruppen könnten daher von einer Zusatztherapie mit Nipocalimab profitieren: - Patienten mit schwerer generalisierter Symptomatik mit dem Bedarf einer raschen Stabilisierung bei nicht ausreichender Wirksamkeit bzw. Kontraindikationen gegen eine Therapie mit intravenösen Immunglobulinen oder Plasmaseparationsverfahren - Patienten mit chronisch fluktuierenden Verläufen und/oder intermittierenden myasthenen Krisen, die eine Plasmapherese-Behandlung auch aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen nicht tolerieren bzw. denen eine solche Behandlung nicht zugemutet werden kann - Patienten bei denen Langzeitimmunsuppressiva nicht ausreichend dosiert werden können bzw. eine Therapie mit einem Langzeitimmunsuppressivum aufgrund von Nebenwirkungen abgebrochen werden musste und daher eine rasch wirksame Therapie akut erforderlich wird sowie Patienten	Standardtherapie in Frage kommen, steht mit Rozanolixizumab ein zugelassener Wirkstoff zur Verfügung, dessen Einsatz zudem in der aktuellen S2k-Leitlinie zur Myasthenia gravis empfohlen wird. Daher wird der zugelassene Wirkstoff Rozanolixizumab für diese Patientenpopulation als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
bei denen schnell wirksame Glukokortikosteroide in Dosierungen oberhalb der Cushing-Schwelle oder auch darunter zu erheblichen Nebenwirkungen wie Schlaflosigkeit, psychische Störungen, kardiovaskuläre Komplikationen wie Herzinfarkte und Schlaganfälle etc. führen bzw. aufgrund von Komorbiditäten wie z. B. schwer beherrschbarem Diabetes mellitus, Osteoporose, vorbestehende psychiatrische Erkrankungen, Glaukom etc. nicht eingesetzt werden können. - Darüber hinaus können gemäß den Daten der Vibrance-Studie auch Jugendliche von einer Behandlung mit Nipocalimab profitieren, dies in vergleichbarem Ausmaß wie erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (3,4). - Weiterhin kann das schnelle Ansprechen und damit auch die schnelle Beurteilbarkeit des Ansprechens dazu beitragen die Patienten schnell zu stabilisieren, Begleittherapien entsprechend anpassen zu können und Hospitalisierungen zu vermeiden. Dies gilt im Falle von Nipocalimab sowohl für die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positive Myasthenie als auch für die MuSK-Antikörper-positive Myasthenie-Patient:innen, die nicht ausreichend von einer Add-On Therapie mit anderen FcRn-Hemmern, Komplementinhibitoren oder B-Zelldepletierenden Medikamenten profitieren. Für erstere scheint dies basierend auf real-world Daten bei ca. 20-50% (abhängig vom betrachteten klinischen Parameter) der Patienten der Fall zu sein.	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Im Falle der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Myasthenie kommt alternativ eine Behandlung auch mit Komplementinhibitoren in Betracht, wobei diesbezüglich zunächst eine Impfung gegen Meningokokken Typ A, B, C, W135, und Y erfolgen muss. Dies gilt für alle Komplementinhibitoren. Im Idealfall sollte die Impfung vier Wochen vor Beginn der Therapie erfolgen, anderweitig muss überlappend eine Antibiotika-Therapie durchgeführt werden. Als C5-Komplementinhibitoren stehen Eculizumab (Soliris), das erstmals 2017 zur Behandlung der refraktären Myasthenie gravis auf der Basis der von REGAIN-phase III-Studie zugelassen wurde sowie Ravulizumab, das 2022 als initial im 2- Wochen-Abstand und dann alle acht Wochen zu verabreichender C5-Komplementinhibitor aufgrund der Champion Phase III-Studie zugelassen wurde. Als dritte Option steht das subkutan täglich selbstständig zu verabreichende Zilucoplan, ein synthetischer, peptidbasierter C5-Komplementinhibitor der C5- bzw. eine mögliche Aktivität des Spaltproduktes C5B über einen dualen Wirkmechanismus hemmt, zur Verfügung. Zilucoplan wurde Anfang 2024 auf der Basis der RAISE-Phase III Studie zugelassen (1). Head-to-head Studien zu FcRn-Inhibitoren liegen für alle 3 Präparate nicht vor. B-Zell-depletierende Substanzen stehen als Rituximab (Off-Label), und als Inebilizumab als zugelassenes Präparat sowohl für die AChR-AK positive als auch MUSK-AK-positive Myasthenie zur Verfügung	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold und Prof. Dr. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Wiendl H, Meisel A, et al., *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome*. DGNeurologie, 2023. **6**(4): p. 307-324.
2. 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 Neurology* 2025; **24**: 105-116
3. Strober J, Black S, Ramchandren S et al. *Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vinran-mg clinical study*. *Cand J Neurol Sci* 2025 doi: 10.1017/cjn. 2025.10238
4. Strober J, Black S, Ramchandren S et al. *Safety and effectiveness of nipocalimab in adolescent participants in the open label phase 2/3 Vinran-mg clinical study*. *Clin Neurophysiol* 2025: doi: 10.1016/j.clinph.2025.2110868

5.7 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Datum	22. April 2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis), Nr. 2211, A25-160, Version 1.0, Stand: 25.03.2026
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer (www.akdae.de)

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<u>Einleitung</u> Die Myasthenia gravis (MG) ist eine Autoimmunerkrankung mit Störung der Signalübertragung an der neuromuskulären Endplatte. Zu 70–80 % liegen Antikörper gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) vor. Seltener finden sich Autoantikörper gegen die muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK) und das Lipoprotein-Rezeptor-ähnliche Protein 4 (LRP4). Die Blockade und Schädigung der neuromuskulären Endplatte führen zu einer fluktuierenden, belastungsabhängigen Muskelschwäche, die entweder nur die Augenmuskulatur (okuläre MG) oder zusätzliche Muskelgruppen wie Gesichts-, Schluck-, Atem- und Extremitätenmuskulatur (generalisierte MG, gMG) betrifft. <u>Arzneimittel</u> Nipocalimab ist seit dem 28.11.2025 zugelassen als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von Patientinnen und Patienten ab 12 Jahren mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen (1). Nipocalimab alfa ist ein humanisiertes IgG1-Fc-Fragment, das an den neonatalen Fc-Rezeptor bindet und dessen Wechselwirkung mit IgG hemmt. Hierdurch wird das IgG-Recycling reduziert und IgG vermehrt intrazellulär abgebaut.	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)																		
IQWiG Dossier- bewertung S. I.14–I.15	<u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u> Der Zusatznutzen von Nipocalimab wird bewertet bei männlichen und weiblichen Patienten ab 12 Jahren mit gMG. Die genaue Fragestellung der Nutzenbewertung sowie die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt. Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Nipocalimab <table border="1"> <thead> <tr> <th>Fragestellung</th><th>Indikation</th><th>Zweckmäßige Vergleichstherapie^{a,b,c}</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="3">Patientinnen und Patienten mit gMG, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt</td></tr> <tr> <td>1</td><td>Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG</td><td>Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan</td></tr> <tr> <td>2</td><td>Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG</td><td>Rozanolixizumab</td></tr> <tr> <td>3</td><td>Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG</td><td>Eculizumab</td></tr> <tr> <td>4</td><td>Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer gMG oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG</td><td>BSC^d</td></tr> </tbody> </table> 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	Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}	Patientinnen und Patienten mit gMG, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt			1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan	2	Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG	Rozanolixizumab	3	Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	Eculizumab	4	Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer gMG oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG	BSC ^d	Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt: a) <u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Eculizumab (kommt nur für refraktäre Patientinnen und Patienten in Frage) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan b) <u>Erwachsene mit muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Rozanolixizumab c) <u>Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, die für eine</u>
Fragestellung	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^{a,b,c}																		
Patientinnen und Patienten mit gMG, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt																				
1	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver gMG	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan																		
2	Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG	Rozanolixizumab																		
3	Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG	Eculizumab																		
4	Jugendliche (12–17 Jahre) mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer gMG oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG	BSC ^d																		

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	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; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase Für den deutschen Versorgungskontext maßgeblich ist die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ (2). Die Therapie der MG soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Antikörperstatus und der Krankheitsaktivität erfolgen. Bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 13 Jahren mit AChR-Antikörper-positiver gMG sollte eine Thymektomie frühzeitig nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. Bei MuSK-Antikörper-positiver gMG ist eine Thymektomie nicht sinnvoll, da keine Beeinflussung der Krankheitsaktivität zu erwarten ist. Die medikamentöse Standardtherapie umfasst die symptomatische Gabe von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) und die verlaufsmodifizierende Therapie mit oralen Glukokortikoiden und/oder Azathioprin. Dabei sollen orale Glukokortikoide über einen möglichst kurzen Zeitraum eingesetzt werden. Alternativen der zweiten Wahl stellen Ciclosporin A (CSA), Methotrexat (MTX)	<u>Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Eculizumab d) <u>Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit muskelspezifische Tyrosinkinase Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Best Supportive Care

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Mycophenolat-Mofetil (MMF) oder Tacrolimus dar, wobei die beiden letzteren auch für die juvenile gMG in Frage kommen. Bei hochaktiver AChR-Antikörper-positiver gMG soll zusätzlich eine Therapie mit Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan), FcRn-Modulatoren (Efgartigimod, Rozanolixizumab) oder Rituximab erfolgen. Bei MuSK-Antikörper-positivem Status und hochaktiver gMG sind laut S2k-Leitlinie Rozanolixizumab oder Rituximab Mittel der ersten Wahl. Bei hochaktiver juveniler gMG mit AChR-Antikörper-positivem Status wird als Eskalationstherapie Eculizumab empfohlen. Zusammenfassend entspricht aus Sicht der AkdÄ die vom G-BA festgelegte ZVT dem aktuellen Versorgungsstandard in Deutschland, wobei allerdings die ZVT den Off-Label-Use von Rituximab entgegen den Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie nicht umfasst.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16–I.22, I Anhang B, I Anhang C Dossier pU Modul 4A S. 111–129, S. 244–259	<u>Eingeschlossene Studien</u> Der pharmazeutische Unternehmer (pU) und das IQWiG stimmen überein, dass für Erwachsene (Fragestellung 1 und 2) und für Jugendliche mit AChR-Antikörper-positivem Status und refraktärer gMG (Fragestellung 3) keine geeigneten Studiendaten vorliegen. Für Fragestellung 4 (Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer gMG oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG) überträgt der pU die Ergebnisse der bei Erwachsenen durchgeführten randomisierten kontrollierten Studie (RCT) VIVACITY-MG3 auf die Population der Jugendlichen ab 12 Jahren. Die Studie VIVACITY-MG3 verglich über 24 Wochen Nipocalimab mit Placebo bei Erwachsenen mit gMG (n = 199) zusätzlich zu einer	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	stabilen Begleittherapie (AChE-I und/oder Glukokortikoide und/oder Immunsuppressiva). Für die Nutzenbewertung berücksichtigt der pU entsprechend der Fragestellung 4 nur Patienten mit anti-AChR-Antikörper-positiver nicht refraktärer gMG oder mit anti-MuSK-Antikörper-positiver gMG (Nipocalimab: n = 41, Placebo: n = 40). Das mittlere Alter dieser Teilpopulation lag bei 55 Jahren, etwa 40 % waren weiblich und etwa 65 % weißer Abstammung (weitere Patientencharakteristika siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 9). Primärer Endpunkt der Studie war die durchschnittliche Veränderung im Gesamtscore des MG-ADL (Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living) über die Wochen 22, 23 und 24 im Vergleich zu Baseline. Außerdem zieht der pU die einarmige Studie VIBRANCE-MG heran, in der Nipocalimab bei neun Jugendlichen mit gMG über 24 Wochen untersucht wurde. Die Jugendlichen waren im Mittel 14 Jahre alt, überwiegend weiblich und mehrheitlich asiatischer Abstammung. Alle Jugendlichen waren beim Screening anti-AChR-positiv (weitere Patientencharakteristika siehe IQWiG-Dossierbewertung Tabelle 12). Primäre Endpunkte waren die Beeinflussung des Gesamt-Serum-IgG, unerwünschte Ereignisse sowie die Pharmakokinetik von Nipocalimab.	
IQWiG Dossier- bewertung S. I.22–I.33 Dossier pU Modul 4A S. 130, 260	<u>Eignung der Studien zur Nutzenbewertung</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass bei Jugendlichen und Erwachsenen von einem ähnlichen Erkrankungsbild und -verlauf der gMG auszugehen ist und dass sich auch die Standardtherapie der gMG in beiden Patientengruppen hinreichend ähnelt. Eine Übertragung der Studienergebnisse von Erwachsenen auf Jugendliche erscheint deshalb grundsätzlich	Für Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, liegen keine direkt vergleichenden Studien vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	möglich. Die Studie VIVACITY-MG3 ist allerdings ungeeignet für die Ableitung eines Zusatznutzens, da – wie vom IQWiG dargelegt – die Vergleichstherapie der Studie nicht der vom G-BA festgelegten ZVT „Best Supportive Care (BSC)“ entspricht. In die Studie VIVACITY-MG3 wurden überwiegend Patienten mit unzureichender Krankheitskontrolle eingeschlossen. In der für Fragestellung 4 relevanten Teilpopulation wiesen 86 % der Patienten eine „Myasthenia Gravis Foundation of America“ (MGFA)-Klassifikation $\geq$ IIb auf. Diese Patienten litten somit entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie (2) an einer (hoch-)aktiven gMG. Sofern weitere Therapieoptionen bestehen, umfasst die BSC in dieser Situation eine Eskalation der Therapie. Nach Einschluss von etwa 40 % der Patienten erfolgte ein Amendment, in welchem eine Optimierung der Hintergrundtherapie vor Studienbeginn empfohlen wurde. Laut IQWiG gibt es jedoch keine Hinweise in den Studienunterlagen (beispielsweise in der Case Report Form), dass eine solche Therapieoptimierung tatsächlich erfolgte. Die vorgelegten Daten sprechen dafür, dass für die Mehrzahl der Patienten die vorhandenen Therapieoptionen bei Studienbeginn nicht ausgeschöpft waren: Zu Studienbeginn erhielten nur 30 % der Patienten nicht steroidale Immunsuppressiva und nur 20 % der Patienten eine Dreifach-Therapie mit AChE-I, Glukokortikoiden und nicht steroidalen Immunsuppressiva. Laut Protokoll sollte die zu Studienbeginn bestehende immunsuppressive Therapie bis zum Ende der randomisierten Behandlungsphase stabil gehalten werden; lediglich bezüglich der AChE-I-Therapie waren bei medizinischer Notwendigkeit	Für die vorliegende Nutzenbewertung überträgt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis auf die Population der Jugendlichen. Die Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen ist jedoch nicht zur Übertragung eines Zusatznutzens geeignet. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die Erwachsenen im Vergleichsarm der Studie VIVACITY-MG3 unzureichend behandelt waren. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben. Anpassungen der Standardtherapie waren im Studienverlauf mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurden in der relevanten Teilpopulation auch nicht durchgeführt. In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Somit können diese Daten auch nicht zur Übertragung der Evidenz auf die Population der Jugendlichen herangezogen werden. Zudem wurde für die Durchführung eines Evidenztransfers keine ausreichende Informationsbeschaffung vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Jugendliche mit AChR-Antikörper-

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anpassungen erlaubt. Diese Vorgabe wurde weitestgehend umgesetzt: Kein Studienteilnehmer erhielt bis Woche 24 eine neue immunsuppressive Therapie, lediglich die Glukokortikoid-Dosis wurde vereinzelt angepasst (in der Gesamtpopulation bei 4 % der Patienten, Angaben für die hier relevante Teilpopulation liegen nicht vor). Erst in der sich anschließenden offenen Extensionsphase erfolgte – trotz zusätzlicher Gabe von Nipocalimab – bei 22 % der Patienten eine Intensivierung der immunsuppressiven Begleittherapie. Es ist anzunehmen, dass eine Therapieeskalation bereits während der randomisierten Behandlungsphase bei einem relevanten Anteil der Patienten medizinisch indiziert gewesen wäre und lediglich aufgrund des Studiendesigns nicht umgesetzt wurde.	positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, somit nicht belegt.
IQWiG Dossier- bewertung S. I.34–I.35 Dossier pU Modul 4A S. 132–210, S. 262–315	<u>Endpunkte</u> MG-ADL-Score In der Studie VIVACITY-MG3 verbesserte sich der MG-ADL-Gesamtscore zu Woche 24 in der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation um ≥ 4 Punkte bei 49 % der Patienten unter Nipocalimab und bei 20 % unter Placebo. Der Behandlungsunterschied war signifikant (Relatives Risiko [RR] 2,81; 95 % Konfidenzintervall [CI] 1,35–5,86). Es ist unklar, warum der pU in den Auswertungen für das aktuelle Verfahren von dem präspezifizierten Endpunkt der Studie VIVACITY-MG3 abweicht, der die durchschnittliche Veränderung des MG-ADL-Scores über die Wochen 22–24 erfasste. Wie auch das IQWiG anmerkt, wären aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der gMG mehrfache Endpunkterhebungen aussagekräftiger als die punktuelle Erhebung zu Woche 24. Entscheidend für die Bewertung der Wirksamkeit ist aus Sicht der AkdÄ, dass – wie oben ausführlich dargelegt – die	Der Einwand wird zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	vorgelegten Daten für eine unzureichend optimierte Therapie der Kontrollgruppe sprechen. Hierdurch ist eine Verzerrung der Studienergebnisse zugunsten von Nipocalimab anzunehmen. Für die Studie VIBRANCE-MG legt der pU keine Responderanalysen vor, sondern lediglich kontinuierliche Analysen. Ein Vergleich der kontinuierlichen Analysen zwischen den Studien VIBRANCE-MG und VIVACITY-MG3 ist dadurch erschwert, dass die Krankheitslast der eingeschlossenen Erwachsenen deutlich höher war als in der untersuchten jugendlichen Population (mittlerer MG-ADL-Score 9,4 vs. 4,4 Punkte). Der Mittelwert des MG-ADL-Gesamtscores sank unter Nipocalimab in der Studie VIBRANCE-MG von 4,4 auf 1,7, entsprechend einer mittleren Änderung von 2,6 Punkten, in der Studie VIVACITY-MG3 von 9,4 auf 4,6, entsprechend einer mittleren Änderung von 4,8 Punkten. Ein Zusatznutzen lässt sich aus der unkontrollierten Studie VIBRANCE-MG nicht ableiten. Der Behandlungsunterschied in der Studie VIVACITY-MG3 hinsichtlich der mittleren Veränderung des MG-ADL-Scores wurde von der EMA (Europäische Arzneimittelagentur) als „bescheiden“ (modest) ((3), S. 174) charakterisiert. Unerwünschte Ereignisse (UE) In der Studie VIVACITY-MG3 traten schwerwiegende UE (SUE) und UE jeden Schweregrades in beiden Studienarmen ähnlich häufig auf. Es zeigte sich jedoch eine signifikante Häufung von UE unter Nipocalimab im Vergleich zu Placebo bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts (33 % vs. 8 %), Erkrankungen des Nervensystems (45 % vs. 13 %), peripheren Ödemen (14 % vs. 0 %), Fieber (12 % vs. 0 %) und Muskelspasmen (14 % vs. 0 %). Es ist unklar, warum das Ereignis „Myasthenia gravis“ unter Nipocalimab	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	signifikant häufiger dokumentiert wurde als unter Placebo (14 % vs. 3 %). Eine Klärung, welche UE zu der deutlichen Häufung gastrointestinaler und neurologischer Erkrankungen führten, wäre aus Sicht der AkdÄ von hohem klinischem Interesse. Infektionen wurden unter Nipocalimab nicht gehäuft erfasst, allerdings ist die signifikante Häufung von Fieber am ehesten als Symptom einer klinisch manifesten Infektion zu sehen. Laut EMA (3) setzt eine abschließende Bewertung des Infektionsrisikos eine deutlich größere Patientenzahl mit einer längeren Expositionsdauer voraus als in der Studie VIVACITY-MG3. Die EMA weist auf die häufigen und anhaltenden LDL-C-Erhöhungen unter Nipocalimab hin (LDL-C $\geq 4,1$ mmol/L: 24 % vs. 10 %). LDL-C-Erhöhungen wurden auch bei jugendlichen Patienten unter Nipocalimab beobachtet. Zugleich trat unter Nipocalimab eine stärkere Erniedrigung des mittleren Serumalbumins auf (–7 % vs. –2 % zu Woche 24 im Vergleich zu Baseline), was laut EMA ebenfalls mit einer kardiovaskulären Risikoerhöhung assoziiert sein könnte. Zusammenfassend ist aus Sicht der AkdÄ ein patientenrelevanter Nutzen von Nipocalimab im Vergleich zu einer bestmöglich optimierten Standardtherapie nicht belegt. Zugleich ist das Sicherheitsprofil von Nipocalimab, insbesondere bei einer Langzeittherapie, auf Basis der vorliegenden Daten nicht beurteilbar. Es gibt Hinweise auf eine negative Beeinflussung kardiovaskulärer Risikofaktoren unter Nipocalimab und aktuell unklare Häufungen spezifischer UE (periphere Ödeme, Fieber und Muskelspasmen).	

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Dossier- bewertung S. I.16, I.18, I.35–I.36 Dossier pU Modul 4A S. 317–331	<u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens</u> Der pU und das IQWiG stimmen überein, dass für Fragestellung 1, 2 und 3 keine geeigneten Studiendaten vorliegen und damit ein Zusatznutzen nicht belegt ist. Die AkdÄ teilt diese Einschätzung. Der pU leitet aus der Studie VIVACITY-MG3 einen Hinweis auf einen geringen Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber BSC bei Erwachsenen ab. Auf Basis der Übertragung von Evidenz für Jugendliche sieht er einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen für Fragestellung 4. Aus Sicht des IQWiG ist die Studie VIVACITY-MG3 ungeeignet, um einen Zusatznutzen gegenüber BSC zu belegen, da die Standardtherapie in der Kontrollgruppe nicht adäquat optimiert wurde. Die AkdÄ teilt die Einschätzung des IQWiG, dass die vorliegenden Daten für eine zu Studienbeginn unzureichend optimierte Standardtherapie bei einem relevanten Anteil der Kontrollgruppe sprechen. Da eine Optimierung während der randomisierten Studienphase nicht erlaubt war, lässt sich nicht beurteilen, welchen Vorteil die Add-on-Therapie mit Nipocalimab gegenüber BSC hat. Ein Zusatznutzen von Nipocalimab ist deshalb nach Einschätzung der AkdÄ durch die Studie VIVACITY-MG3 nicht belegt.	<u>Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Eculizumab (kommt nur für refraktäre Patientinnen und Patienten in Frage) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. b) <u>Erwachsene mit muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Rozanolixizumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. c) <u>Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Eculizumab Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt. d) <u>Jugendliche mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit muskelspezifische Tyrosinkinase Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u> Zweckmäßige Vergleichstherapie für Nipocalimab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie: – Best Supportive Care Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie: Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.
	<u>Fazit</u> Die AkdÄ schließt sich der Einschätzung des IQWiG an, dass ein Zusatznutzen von Nipocalimab bei Erwachsenen und Jugendlichen mit gMG bei allen vier Fragestellungen nicht belegt ist.	

Literatur

1. Janssen-Cilag GmbH. Fachinformation „Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung“; November 2025.
2. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V., Wiendl, H., Meisel, A., Marx, A. S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“. Version 7.0, AWMF-Register-Nr. 030/087; 12.11.2024. Verfügbar unter: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2025-01.pdf.
3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Imaavy® (Nipocalimab) – Assessment Report. Amsterdam; 3.11.2025. Verfügbar unter: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/imaavy-epar-public-assessment-report_en.pdf.

5.8 Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Datum	22. April 2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (Imaavy®) - generalisierte Myasthenia gravis (IQWiG-Berichte – Nr. 2211, Dossierbewertung A25-160, Version 1.0, 25.03.2026)
Stellungnahme von	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA Arnulfstraße 29 80636 München

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Einleitung Nipocalimab (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. [1]. Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens für diese Indikation erfolgte am 01.04.2026 die Veröffentlichung der Dossierbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) [2]. Bristol Myers Squibb (BMS) möchte die Möglichkeit nutzen, zu der Dossierbewertung von Nipocalimab im Sinne von § 19 des 5. Kapitels der Verfahrensordnung des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) innerhalb der frühen Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Stellung zu nehmen, da die Inhalte der IQWiG-Bewertung grundlegende (inhaltliche und methodische) Fragestellungen betreffen, die auch für künftige Verfahren von allgemeiner Bedeutung sein können. BMS untersucht CC-97540 (BMS-986353) u.a. derzeit für die Behandlung der refraktären Myasthenia Gravis [3].	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG S. I.24 ff.	Bestverfügbare Evidenz – Evidenztransfer & einarmige Studie Anmerkung von BMS: Das IQWiG erkennt für Fragestellung 4 weder die Übertragung von Evidenz aus der randomisierten kontrollierten Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen auf die Population der Jugendlichen noch die ergänzend vorgelegte einarmige Studie VIBRANCE-MG als geeignete Grundlage für die Nutzenbewertung an. Als Begründung führt das IQWiG an, dass der Vergleichsarm der VIVACITY-MG3 nicht der für Jugendliche festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie BSC entspreche. BMS ist der Auffassung, dass diese Bewertung die besondere Evidenzlage bei seltenen pädiatrischen Erkrankungen nicht angemessen berücksichtigt und methodisch zu restriktiv ist [2]. Für jugendliche Patienten mit gMG besteht ein hoher ungedeckter therapeutischer Bedarf: Aktuell ist ausschließlich Eculizumab für jugendliche Patient:innen zugelassen – und dies nur für die refraktäre anti-AChR-positive gMG. Für nicht-refraktäre sowie anti-MuSK-positive Jugendliche existieren keine zugelassenen Add-on-Therapien, sodass innovative Therapieoptionen dringend notwendig sind, insbesondere da eine frühzeitige und nachhaltige	Für Jugendliche mit anti-AChR-Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt, liegen keine Daten gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor. Die einarmige Studie VIBRANCE-MG, in die Jugendliche mit generalisierter Myasthenia eingeschlossen wurden, ist aufgrund des fehlenden Vergleichs nicht für Nutzenbewertung geeignet. Ein Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für diese Patientengruppe somit nicht belegt. Für Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, liegen keine direkt vergleichenden Studien vor.

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Krankheitskontrolle für die schulische und psychosoziale Entwicklung dieser Patient:innen essenziell ist. Nipocalimab adressiert diesen Bedarf als erster und einziger kontinuierlicher FcRn-Blocker, der für jugendliche Patient:innen ab 12 Jahren mit anti-AChR- und anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist – ohne Einschränkung hinsichtlich Therapierefraktärität [1, 5]. Die vorgelegten Daten aus der VIVACITY-MG3-Studie bei Erwachsenen sowie der einarmigen VIBRANCE-MG-Studie bei Jugendlichen repräsentieren die bestverfügbare Evidenz für das vorliegende Anwendungsgebiet. Die Durchführung einer randomisierten kontrollierten Studie mit ausreichend großer pädiatrischer Kohorte und direktem Vergleich gegenüber BSC ist bei einer seltenen Erkrankung wie der gMG aus ethischen und praktisch-organisatorischen Gründen oft schwierig realisierbar. Eine Evidenzübertragung von Erwachsenen auf Jugendliche erscheint in diesem Kontext wissenschaftlich nachvollziehbar - wie auch die EMA-Zulassung von Nipocalimab für diese Population bestätigt [5]. Vorgeschlagene Änderung: BMS ist der Auffassung, dass die vorgelegten Daten die derzeit bestverfügbare Evidenz für die jugendliche Population mit gMG	Für die vorliegende Nutzenbewertung überträgt der pharmazeutische Unternehmer daher die Ergebnisse einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis auf die Population der Jugendlichen. Die Studie VIVACITY-MG3 bei Erwachsenen ist jedoch nicht zur Übertragung eines Zusatznutzens geeignet. Dies ist insbesondere darauf zurückzuführen, dass die Erwachsenen im Vergleichsarm der Studie VIVACITY-MG3 unzureichend behandelt waren. Auf Basis der vorliegenden Informationen ist davon auszugehen, dass zu Studienbeginn für die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm der Studie noch Optionen zur Therapieoptimierung bestanden haben. Anpassungen der Standardtherapie waren im Studienverlauf mit Ausnahme der symptomatischen Therapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren nicht erlaubt und wurden in der relevanten Teilpopulation auch nicht durchgeführt. In der Gesamtschau sind die vorgelegten Daten einer Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 zum Vergleich von Nipocalimab gegenüber Placebo bei Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis für die Nutzenbewertung nicht geeignet. Somit können diese Daten auch nicht zur Übertragung der Evidenz auf die Population der Jugendlichen herangezogen werden. Zudem wurde für die

Stellungnehmer: Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darstellt und im Rahmen der frühen Nutzenbewertung – unter Berücksichtigung der Seltenheit der Erkrankung sowie des bestehenden hohen medizinischen Bedarfs – angemessen berücksichtigt werden sollte.	Durchführung eines Evidenztransfers keine ausreichende Informationsbeschaffung vorgelegt. Ein Zusatznutzen von Nipocalimab gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist für Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, oder mit MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, somit nicht belegt.

Literaturverzeichnis

1. Johnson&Johnson (2025). Fachinformation: Imaavy® 185 mg/ml mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand November 2025. Online verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Zuletzt aufgerufen am: 13.04.2026]
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (2026). Nipocalimab (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung A25-1160. Online verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-9464/2026-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nipocalimab_D-1282.pdf [Zuletzt aufgerufen am: 13.04.2026]
3. Bristol-Myers Squibb (BMS). A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, and Drug Levels of CC-97540 in Participants With Relapsing Forms of Multiple Sclerosis, Progressive Forms of Multiple Sclerosis or Refractory Myasthenia Gravis (MG) (Breakfree-2) ClinicalTrials.gov-Kennung (NCT-Nummer): NCT06220201. Online verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06220201> [Zuletzt aufgerufen am: 13.04.2026]
4. Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V. (DGN) und Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) 2026. S3-Leitlinie Demenzen: Langversion – Stand: 24.02.2026, Version: 6.0. Online verfügbar unter: [038-013| S3 Demenzen 2026-03.pdf](#) [Zuletzt aufgerufen am: 20.04.2026]
5. [2025 12 17 Modul1 Nipocalimab.pdf](#) [zuletzt aufgerufen am: 17.04.2026]

5.9 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. April 2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab / Imaavy®
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01.04.2026 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Nipocalimab / Imaavy® im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht. 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 (1). Die Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), die unter anderem zur Behandlung der gMG zugelassen sind. Zudem läuft in diesem Indikationsgebiet aktuell eine Phase III-Studie mit dem Wirkstoff Gefurulumab (2). Aus diesem Grund nimmt Alexion folgend Stellung zur Nutzenbewertung von Nipocalimab (Imaavy®).	Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.
<u>Bedeutung der gMG und Zugang zu innovativen Therapien</u> Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine seltene, chronische, durch Immunglobulin G (IgG) vermittelte neuromuskuläre Autoimmunerkrankung, die zu schwerer, lebensbeeinträchtigender Muskelschwäche führt. Die gMG zeichnet sich durch ein heterogenes Krankheitsbild aus (3). Die Symptome können von einer rein okulären Form bis zu einer starken Schwäche der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Extremitäten-, Bulbär- und der Atemmuskulatur reichen (4). Die Symptomatik fluktuiert dabei im Tagesverlauf und kann sich auf Einschränkungen bei weiteren Muskelgruppen des Körpers erstrecken sowie sich auf Schwierigkeiten beim Sprechen, Kauen und Schlucken und in Atemnot auswirken (5). Zudem kann die gMG auch zu lebensbedrohlichen Exzerbationen führen. Eine Ausprägung davon ist die myasthene Krise, dessen Risiko in den ersten zwei bis drei Jahren der Erkrankung am höchsten ist. Das Behandlungsziel bei dieser Erkrankung ist die bestmögliche Krankheitskontrolle durch die Wiederherstellung und den Erhalt der Lebensqualität der Betroffenen (3). Als Alexion begrüßen wir ausdrücklich die Vielzahl neu zugelassener Therapien für die gMG, einschließlich Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren, und sehen darin einen wichtigen Fortschritt für Patientinnen und Patienten sowie behandelnde Ärztinnen und Ärzte (6). Berücksichtigung der vorgelegten Evidenz und Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie in der Nutzenbewertung Der pharmazeutische Unternehmer hat in seiner Nutzenbewertung die laufende, doppelblinde, randomisierte und kontrollierte Studie VIVACITY-MG3 mit dem Vergleich einer Behandlung von Nipocalimab gegenüber Placebo vorgelegt. Die Einschlusskriterien der Studie umfassten erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die beim Screening eine Einstufung nach Myasthenia-Gravis-Foundation-of America(MGFA)-Klassifizierung II bis IV zum Screening aufwiesen und einen Myasthenia-Gravis Activities-of-	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Daily-Living (MG-ADL)-Score ≥ 6 sowohl zum Screening als auch zu Baseline erreichten. Zudem wurde eine laufende, 1-armige Studie zu Nipolcalimab zusätzlich zu einer aktuell bestehenden stabilen Therapie eingereicht, in die Kinder und Jugendliche im Alter von 2 bis < 18 Jahren mit generalisierter Myasthenia gravis und u.a. einer MGFA-Klassifizierung von II bis IV eingeschlossen wurden (1). In dynamischen Anwendungsgebieten wie der gMG ist es zum Zeitpunkt von Studienplanung, -start und -durchführung faktisch nicht möglich, künftige Änderungen der deutschen Versorgung vorauszusehen oder darzustellen. Anpassungen in der Versorgung und damit verbundene Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) erfolgen teilweise erst nach Studienstart. Besonders kritisch sind diese Änderungen, wenn prospektiv geplante Studien dadurch in ihrer Aussagekraft relativiert werden oder für die Nutzenbewertung nicht mehr verwertbar sind (7). Grundsätzlich ist es zu begrüßen, dass die Nutzenbewertung auf den neuesten Erkenntnissen und dem aktuellen medizinischen Standard basiert. Aus Sicht von Alexion ist es jedoch erforderlich, die besonderen Dynamiken in Anwendungsgebieten wie der gMG angemessen zu berücksichtigen, indem die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz einbezogen wird und prospektiv erhobene Studiendaten trotz zwischenzeitlicher Änderungen der zVT sachgerecht gewürdigt werden. <u>Bedeutung des MG-ADL und des QMG</u> Aus Sicht von Alexion ist es bedeutend, dass der patientenberichtete Myasthenia-gravis-Activities-of-Daily-Living-(MG-ADL) -Score als auch der arztberichtete QMG (Quantitative Myasthenia gravis) als etablierte	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Messinstrumente in diesem Krankheitsbild anerkannt und in die Nutzenbewertung einbezogen werden (8). Auch die aktuelle Leitlinie weist darauf hin, dass die Krankheitsaktivität, der Schweregrad und das Ansprechen auf MG-spezifische Therapien fortlaufend anhand regelmäßig geplanter ärztlicher Kontrollen beurteilt werden sollten. Diese Kontrollen umfassen klinische Untersuchungen mit strukturierter Bewertung und berücksichtigen die Selbsteinschätzung der Patientin oder des Patienten. Dabei spielt u.a. der MG-ADL eine wichtige Rolle (6). Mit dem QMG lässt sich die Stärke der Muskelschwäche differenziert quantifizieren und der Verlauf der für die Erkrankung typischen, chronisch schwankenden Symptomatik abbilden (9). In Kombination mit dem MG-ADL ermöglicht dies eine umfassende Einschätzung der Krankheitsaktivität (6). Vor diesem Hintergrund haben die Instrumente MG-ADL und QMG im klinischen Alltag einen zentralen Stellenwert. Beide Skalen liefern über die MG-ADL hinausgehende, aussagekräftige Informationen zum Beschwerdebild und ihre Patientenrelevanz wird als hoch eingeschätzt.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

- (1) Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2026, Nipocalimab (Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. IQWiG-Berichte Nr. 2211; Auftrag A25-160; Version 1.0; 25.03.2026 Online verfügbar unter: www.g-ba.de/downloads/92-975-9464/2026-04-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Nipocalimab_D-1282.pdf. Zugriff am 15.04.2026.
- (2) Alexion, Astra Zeneca Rare Disease. Our Pipeline. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/pipeline.html#raredisease>. Zugriff am: 20.04.2026.
- (3) Wiendl, H., Meisel, A., Marx, A., et al. 2024, Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (S2k-Leitlinie). In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online verfügbar unter: www.dgn.org/leitlinien. Zugriff am 15.04.2026.
- (4) Saccà, F., Salort-Campana, E., Jacob, S., Cortés-Vicente, E. & Schneider-Gold, C. 2024, Refocusing generalized myasthenia gravis: patient burden, disease profiles, and the role of evolving therapy. *European Journal of Neurology*, 31, e16180. doi:10.1111/ene.16180. Zugriff am 15.04.2026.
- (5) Dresser, L., Wlodarski, R., Rezaia, K. & Soliven, B. 2021, Myasthenia gravis: epidemiology, pathophysiology and clinical manifestations. *Journal of Clinical Medicine*, 10(11), 2235. doi:10.3390/jcm10112235. PMID: 34064035; PMCID: PMC8196750.
- (6) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Ravulizumab (Ultomiris), Modul 4a. Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.
- (7) Verband Forschender Arzneimittelhersteller (vfa) 2025, Zweckmäßige Vergleichstherapie – mehr Verlässlichkeit und bessere Kommunikation erforderlich. Stand: November 2025. Online verfügbar unter: <https://www.vfa.de/de/gesundheitsversorgung/amnog/zweckmaessige-vergleichstherapie-mehr-verlaesslichkeit-erforderlich>. Zugriff am 20.04.2026.
- (8) Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2022, Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Ravulizumab (Ultomiris), Modul 3A. Gemeinsamer Bundesausschuss, Berlin.
- (9) Bedlack, R.S., Simel, D.L., Bosworth, H., Samsa, G., Tucker-Lipscomb, B. & Sanders, D.B. 2005, Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. *Neurology*, 64(11), 1968–1970.

5.10 Stellungnahme vom vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.04.2026
Stellungnahme zu	Nipocalimab (Imaavy)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verbandforschender Arzneimittelhersteller e.V.</i> <i>Charlottenstraße 59</i> <i>10117 Berlin</i> Tobias Herden, Paul Bussilliat

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Hintergrund Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. April 2026 eine Nutzenbewertung zu Nipocalimab (Imaavy) von Johnson & Johnson veröffentlicht. Nipocalimab ist zugelassen zur Behandlung von Jugendlichen und Erwachsenen mit Myasthenia gravis. Der G-BA unterteilt in vier Patientengruppen: 1) Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, 2) Erwachsene mit anti-MuSK-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, 3) Jugendliche (12 bis 17 Jahre) mit anti-AChR Antikörper-positiver refraktärer generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt, sowie 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. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder Zilucoplan für 1), Rozanolixizumab für 2), Eculizumab für 3) sowie Best-Supportive-Care für 4) fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen für alle Patientengruppen als nicht belegt an. Für die Patient:innengruppen 1), 2) und 3) lägen laut IQWiG keine geeigneten Daten vor, welche für die Bewertung des	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Zusatznutzens geeignet seien. Diese Einschätzung entspricht der des Herstellers. Der Hersteller überträgt dennoch die Ergebnisse einer Teilpopulation der randomisierten kontrollierten Studie auf die Patient:innengruppe 4) und stellt ergänzend für diese Fragestellung eine einarmige Studie dar. Da laut IQWiG unter anderem die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie nicht umgesetzt sei, lägen keine geeigneten Daten vor. Der Hersteller beansprucht hier einen Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.	
Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweck-mäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerfO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

D. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung



Mündliche Anhörung

**gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses**

hier: Nipocalimab

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 11. Mai 2026

von 11:00 Uhr bis 12:05 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Herr Dr. Sindern

Frau Meißner

Herr Dr. Kütting

Herr Bilyy

Angemeldeter Teilnehmender der **Neurologischen Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund:**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldete Teilnehmende der **Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr
Universität Bochum:**

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldeter Teilnehmender der **Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG
Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum:**

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
(AkdÄ):**

Herr Prof. Dr. Rascher

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

Frau Dr. Hinkelmann

Frau Schneider

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

Frau Holzleitner

Frau Baumeister

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH:**

Herr Dr. Schulte

Frau Dr. Buchholz

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA:**

Frau Müller

Herr Altmann

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

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

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

Herr Herden

Beginn der Anhörung: 11:00 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist wieder Anhörungsmontag, und wir fahren fort mit Nipocalimab. Hier haben wir eine Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung sind das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und die Dossierbewertung des IQWiG vom 26. März dieses Jahres. Wir haben Stellungnahmen zu dieser Dossierbewertung des IQWiG vom pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson, von der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, von klinischen Sachverständigen, namentlich von Herrn Professor Dr. Sieb vom Hansekl. Stralsund, von Frau Professor Dr. Schneider-Gold vom St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum und von Herrn Professor Ruck vom BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum, von weiteren pharmazeutischen Unternehmen, hier von UCB Pharma, argenx Germany, Amgen, Bristol-Myers Squibb und Alexion sowie vom Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss auch hier wieder die Anwesenheit feststellen, da wir ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Johnson & Johnson müssten anwesend sein Herr Dr. Sindern, Frau Meißner, Herr Dr. Kütting und Herr Bilyy, für die Neurologische Klinik des HELIOS Hansekl. Stralsund Herr Professor Dr. Sieb, für die Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr an der Universität Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold, für die Klinik und Poliklinik für Neurologie des BG Universitätsklinikums Bergmannsheil Bochum Herr Professor Dr. Ruck, für die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft Herr Professor Dr. Dr. Rascher, für UCB Pharma Frau Dr. Hinkelmann und Frau Schneider, für argenx Germany Frau Holzleitner und Frau Baumeister, für Amgen Herr Dr. Schulte und Frau Dr. Buchholz, für Bristol-Myers Squibb Frau Müller und Herr Altmann, für Alexion Pharma Germany Frau Dr. Salmen und Herr Prager sowie für den vfa Herr Herden. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein. Wer macht das für den pU?

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Das mache ich gerne.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Dr. Sindern, Sie haben das Wort.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir danken Ihnen, dass wir in diese Anhörung einführen dürfen. Ich stelle Ihnen zunächst die Kolleginnen und Kollegen vor: Für das Dossier und alle Fragen dazu sind Frau Bianca Meißner und Herr Arnold Bilyy aus der Abteilung Marktzugang verantwortlich. Herr Dr. Fabian Kütting vertritt den medizinischen Bereich. Mein Name ist Jörn Sindern. Ich leite die für die Nutzenbewertung zuständige Abteilung bei Johnson & Johnson.

Nipocalimab ist eine neue Zusatztherapie zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis aus der Klasse der FcRn-Blocker, zugelassen sowohl für Acetylcholinrezeptor- als auch MuSK-Antikörperpositive Patientinnen und Patienten. Die Zulassung umfasst bereits die Jugendlichen ab zwölf Jahren, einschließlich derer mit einer nicht refraktären gMG, wodurch sich Nipocalimab von allen anderen neuen Zusatztherapien unterscheidet. Für zehn bis 15 Prozent der Fälle beginnt die Myasthenia gravis im Alter zwischen zwölf und 18 Jahren. Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine unheilbare Erkrankung, die mit starken Einschränkungen des täglichen Lebens und einer Beeinträchtigung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität einhergeht. Neben der erheblichen Morbidität ist sie im Fall einer myasthenen Krise auch eine lebensbedrohliche Erkrankung.

Das unterstreicht den medizinischen Bedarf, insbesondere bei den Jugendlichen. Für Jugendliche mit einer nicht refraktären gMG ist die Standardtherapie die zweckmäßige Vergleichstherapie. Das entspricht Fragestellung 4 der Nutzenbewertung, für die wir mit dem Dossier die Evidenz aus der RCT VIVACITY bei Erwachsenen vorgelegt haben, um den Evidenztransfer auf das Teilanwendungsgebiet vorzugeben. Das IQWiG kritisiert, dass die Vergleichstherapie in der Studie nicht der zVT best supportiv Care bei Jugendlichen entspreche und kommt daher zu dem Schluss, dass die Studie VIVACITY nicht für den Evidenztransfer geeignet sei.

Die Fragen des IQWiG beziehen sich dabei zum einen auf die erfolgte Therapieoptimierung und Dokumentation derselben vor der Beobachtungsphase und zum anderen auf die Möglichkeit zur Therapieanpassung während der Beobachtungsphase. Auf diese beiden Punkte will ich im Folgenden eingehen.

Erstens zur Therapieoptimierung: Wir haben mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche Angaben und Auswertungen zur Dokumentation der Vortherapie eingereicht. Die Therapieoptimierung bei Patientinnen und Patienten mit gMG ist Teil des klinischen Vorgehens von auf neuromuskuläre Erkrankung spezialisierten Ärztinnen und Ärzten. Das heißt, vor Einleitung einer zusätzlichen immunmodulatorischen Therapie werden bestehende Therapieoptionen patientenindividuell geprüft, angepasst oder, sofern medizinisch indiziert, eskaliert oder beendet. Aus den Angaben zur Dokumentation der Vortherapie, die aus den Krankenakten der Patienten in den eCRF übernommen wurden, geht hervor, dass fast alle Patientinnen und Patienten zuvor eine verlaufsmodifizierende Standardtherapie aus Glucocorticoiden oder immunsuppressiven Therapien über die gemäß Leitlinie empfohlene Mindestdauer erhalten haben. Es lag vor Beginn der Beobachtungsphase die Information vor, die erforderlich ist, um eine Therapieoptimierung vornehmen zu können.

Wie in der schriftlichen Stellungnahme dargestellt, hatte der Großteil der Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt des Einschlusses in die Studie die in der Leitlinie empfohlene Kombination aus symptomatischer und verlaufsmodifizierender Therapie erhalten. In der Gesamtschau auf die Studiendokumentation, die zusätzlichen Auswertungen dazu und dem Vergleich mit Daten aus der Regelversorgung ist aus unserer Sicht die leitliniengemäße Umsetzung der Therapieoptimierung vor dem Beginn der Behandlungsphase gegeben.

Damit zum zweiten Thema, der Therapieanpassung: Während der 24-wöchigen Beobachtungsphase konnte die Therapie durch Anpassung der Dosis für die symptomatische Therapie sowie die im Studienprotokoll geregelte Möglichkeit für eine Rescue-Medikation bei einer klinischen Verschlechterung eskaliert werden. Aus den mit der Stellungnahme eingereichten Angaben geht hervor, dass nur ein geringer Anteil an Patientinnen und Patienten während der 24-wöchigen Studiendauer eine Notfallmedikation benötigt hat und bei keinem Patienten war eine Anpassung der symptomatischen Therapie erforderlich. Dass für den Großteil der Patienten, insbesondere im Kontrollarm, während der 24-wöchigen Behandlungsphase ein Anpassungsbedarf der Medikation bestanden hat, ergibt sich bei der Betrachtung der offenen Extensionsphase, auf die das IQWiG in der Nutzenbewertung eingegangen ist.

Wenn man nur die nutzenbewertungsrelevante Teilpopulation betrachtet, war nur bei zwei Patienten eine therapiebezogene Eskalation in Form einer Dosiserhöhung bzw. neuen Therapie erforderlich. Bei 94 Prozent erfolgte diese Eskalation nicht. Das zeigt, dass für den Großteil der Patienten im Kontrollarm kein Anpassungsbedarf während der 24-wöchigen randomisierten Behandlungsphase bestanden hat. Daher kann in der Studie VIVACITY von einer adäquaten Umsetzung der zVT für die Jugendlichen ausgegangen werden.

In der Studie VIVACITY hat Nipocalimab zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im MG-ADL geführt. Der Endpunkt erfasst die Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens

wie das Sprechen, Kauen, Atmen, Aufstehen von einem Stuhl und weitere Punkte. Bereits nach zwei Wochen zeigte sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung unter Nipocalimab, die bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält. Auch für den Endpunkt QMG zeigt sich in der Studie VIVACITY ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten von Nipocalimab, der bereits früh zu Woche 4 eintritt und bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält.

Um den fluktuierenden Verlauf der Erkrankung sowie die Konsistenz zwischen den Studien VIBRANCE und VIVACITY abzubilden, haben wir mit der schriftlichen Stellungnahme zusätzliche MMRM-Analysen für die patientenberichteten Endpunkte der Studie VIVACITY eingereicht, welche die signifikanten und klinisch relevanten Vorteile im MG-ADL und QMG bestätigen. Es zeigen sich zudem in der MMRM-Analyse über den gesamten Beobachtungszeitraum auch im Gesundheitszustand EQ-5D VAS sowie den Lebensqualitätsendpunkten Neuro-QoL Fatigue, MG-QoL 15r und PGIC signifikante Vorteile.

Zusammenfassend ergeben sich in der Studie VIVACITY in vielen patientenberichteten Endpunkten klinisch relevante Vorteile aus der Zusatztherapie mit Nipocalimab im Vergleich zur Standardtherapie. Mit den MMRM-Analysen für die Studie VIVACITY liegen auch geeignete Analysen vor, die zeigen, dass das klinische Ansprechen bei Jugendlichen konsistent zu dem bei Erwachsenen ist. Das ist eine Voraussetzung für die Durchführung des Evidenztransfers. Auch die weiteren Voraussetzungen für die Übertragung der Evidenz von den Erwachsenen auf das Anwendungsgebiet der Jugendlichen werden erfüllt. Das sind ein identischer Wirkmechanismus sowie die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes der gMG bei Jugendlichen und Erwachsenen. Beides wird von der EMA bestätigt, und auch in der Nutzenbewertung wird die Vergleichbarkeit des Erkrankungsbildes angemerkt. Wie wir zuvor erläutert haben, ist aus unserer Sicht auch die Voraussetzung erfüllt, dass die zVT für die Jugendlichen in der Studie VIVACITY adäquat umgesetzt worden ist. Daher lassen sich die signifikanten patientenrelevanten Vorteile in der Studie VIVACITY, denen keine Nachteile in der Verträglichkeit entgegenstehen, auf die Population der nicht therapierefraktären Jugendlichen übertragen, für die sich damit ein Zusatznutzen im Vergleich zur zVT ergibt. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Dr. Sintern, für diese Einführung. – Ich habe zwei Fragen an die Kliniker. Der erste Komplex betrifft den Evidenztransfer. Sie schreiben in Ihren Stellungnahmen, dass bei Jugendlichen und Erwachsenen von einem ähnlichen Erkrankungsbild und Verlauf auszugehen sei. Das hat Herr Sintern gerade noch einmal zum Ausdruck gebracht. Auch die Standardtherapie, sagen Sie, sei bei Jugendlichen und Erwachsenen hinreichend vergleichbar. Ich wäre dankbar, wenn Sie diese Aussagen aus den Stellungnahmen noch einmal etwas detaillierter für das Protokoll erläutern können, weil es die entscheidende Frage ist, ob man Evidenztransfer hier überhaupt in Betracht ziehen kann oder nicht. Zur Standardbehandlung, auch das hat Herr Sintern adressiert, wäre mir daran gelegen, wenn Sie darlegen könnten, wie die Standardbehandlung bei anhaltender Symptomatik in der ärztlichen Versorgung wirklich ganz konkret angepasst wird, bevor dann eine Zusatztherapie, wie zum Beispiel mit Nipocalimab, zum Einsatz kommt. Gibt es da irgendeinen Algorithmus oder wie läuft das? – Dazu hat sich Herr Professor Sieb gemeldet.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekl. Stralsund): Von meiner Seite kann ich nur unterstreichen, dass die juvenile oder pädiatrische Myasthenie einen Verlauf hat, wie wir das bei Erwachsenen kennen. Bei Kaukasiern beginnt die Myasthenie nach der Pubertät – das sind meistens 14-, 16-jährige Mädchen – und wir sind in einer Situation, dass die konventionelle Therapie orale Immunsuppressiva für diese Patientengruppe sicherlich sehr ungünstig ist. Mycophenolat ist hochteratogen, und wir brauchen insbesondere eine rasch wirksame Therapie. Die oralen Immunsuppressiva haben den Nachteil, dass sie erst mit großer Verzögerung in der Größenordnung von zwölf Monaten beginnen und dann gegebenenfalls beim Therapieversager des ersten oralen Immunsuppressivums eine maßgebliche Therapieverzögerung besteht. Das ist eine

Lebensphase, schulische Bildung, dann der weitere Ausbildungsgang, in der die Patientinnen, und es sind meistens junge Frauen, davon betroffen sind, dass man denen eine rasche Hilfe zukommen lassen kann. Das bisher zugelassene Soliris Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre Myasthenie zugelassen, und das ist ein entscheidender Nachteil. Diese jungen Frauen sind dann jenseits des 18. Lebensjahres, bis tatsächlich die Therapierefraktärität nachgewiesen ist.

Zur zweiten Frage: In den Leitlinien ist klar gegeben, dass man bei der Myasthenie nicht sequenziell behandelt, sondern bei hochaktiven Verläufen, also in der Situation gegebenenfalls in Richtung der myasthenen Krise, direkt mit einem der modernen und rasch wirkenden Medikamente eingreift, eben mit einem Komplementinhibitor oder einem Blocker des neonatalen Fc-Rezeptors. Mögliche Alternativen in der sich akzentuierenden Myasthenie sind die Gabe von i.V.-Immunglobulinen bzw. die Apherese-Gabe. Deshalb ist Nipocalimab aus meiner Sicht insbesondere als Hilfe für junge Patienten, vor dem 18. Lebensjahr rasch in den sich in der Therapie akzentuierenden Therapieverlauf einzugreifen, sicherlich eine weitere wichtige Therapieoption für uns.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Professor Ruck, bitte. Vielleicht möchten Frau Professor Schneider-Gold und Herr Rascher danach noch etwas sagen. Bitte schön, Herr Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Vielleicht kurz als Ergänzung: Ich kann das nur sehr unterstützen, was Herr Sieb gesagt hat, gerade im jugendlichen Bereich. Das sind definitiv vergleichbare Krankheitsverläufe, doch von der Therapiesituation noch deutlich komplexer. Die Thymektomie, die zu den Standardtherapien, insbesondere im Erwachsenenalter, zählt, kann hier noch weitere Probleme generieren, wie eine Wachstumsretardierung, gewisse immunologische Effekte, sodass wir hier letztendlich noch einen größeren therapeutischen Need haben. Die von Herrn Sieb dargestellten Probleme, wie die entscheidende Lebensphase und Auswirkungen auf das weitere Leben, sind aus meiner Sicht hochrelevant zu sehen, plus dass klassische Immunsuppressiva wie Azathioprin im langen Einsatz ein Malignomrisiko mit sich bringen, insbesondere Haut-, Blutkrebstumoren. Somit sehe ich das sehr ähnlich wie Herr Sieb, insbesondere hier ein sehr großes Verbesserungspotenzial.

Zur Standardtherapie: Wie gehen wir hier letztendlich vor? Auch hier übereinstimmend hochaktiv/aktive Verläufe, bei denen die Patienten sehr schwer betroffen sind. Hier haben wir keine Zeit, ein Jahr, anderthalb Jahre auf den Wirkeinsatz zum Beispiel von Azathioprin zu warten. Man muss hier einbeziehen, dass wir eine erhebliche Steroidtoxizität, also Kortikosteroide wie Prednisolon, generieren. Hier kommt es nicht nur auf Tagesdosen an, sondern auch auf kumulative Dosen. Das zeigen mehrere Studien, dass wir hier letztendlich relevante Risiken wie kardiovaskuläres Risiko, Schlaganfälle, Herzinfarkte deutlich steigern. Somit brauchen wir hier immer weitere Optionen. Gerade dieses fixe Schema bietet schon einen Vorteil, da wir aktuell bei einigen anderen Therapien häufig am Ende der Dosierungsintervalle sind und bei diesen flexiblen Schemata relativ schwankende Verläufe sehen, die die Patienten immer wieder vor neue Herausforderungen stellen, weil sie sich nicht so sehr darauf verlassen können und ihren Alltag wieder entsprechend gestalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruck. – Frau Professor Schneider-Gold, haben Sie Ergänzungen? Bitte schön. – Sie haben Tonprobleme, es kommt nichts an. Ich gebe inzwischen Herrn Rascher von der AkdÄ das Wort.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Aus unserer Sicht haben wir gute Therapien für die Jugendlichen und sind froh, wenn es neue gibt. Aber es ist nicht so, wie es dargestellt worden ist, dass man über Jahre warten muss und enorme Nebenwirkungen verursacht. Die sind theoretisch drin, aber die Ärztinnen und Ärzte der Neuropädiatrie können damit recht gut umgehen. Ich will noch einmal sagen, dass wir mit Eculizumab eine Substanz haben, die doch sehr wirksam ist. In schlimmen Fällen, das ist auch meine Erfahrung, haben wir

plasmapheriert und dann die Immunsuppression gemacht. Das war ausreichend. Das heißt, wir haben ein neues Medikament, aber wir haben kein Wundermedikament.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Ich schaue in die Runde der Bänke und PatV. Gibt es Fragen? – Frau Teupen, bitte.

Frau Teupen: Einiges wurde schon angesprochen. Wir hätten eine Frage an die Fachexperten. Wenn ich es richtig verstanden habe, sagen Sie, es gibt keine klassische Dosisescalation in dieser Indikation. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen, weil es auch wichtig ist, ob die zVT umgesetzt wurde. Dann hätten wir noch eine Frage, weil das in den Stellungnahmen formuliert wurde, dass der Begriff der Therapierefraktärität bei der Myasthenia gravis eigentlich nicht so richtig anerkannt ist und es für die klinische Situation keine Bedeutung hat. Das interessiert uns, weil es für die Zulassung wichtig ist, wie Sie damit in der Praxis umgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Herr Professor Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich wollte zur zweiten Stellungnahme, was die Therapierefraktärität angeht, etwas sagen. Dieser Begriff ist erst 2017 im Rahmen des Zulassungsprozesses von Eculizumab in die klinische Praxis hineingekommen. Da ist die Behandlung mit einem oder zwei oralen Immunsuppressiva notwendig, um die Therapierefraktärität nachzuweisen, und das braucht bei Azathioprin und Mycophenolat lange Monate in der Größenordnung von zwölf Monaten. Ich persönlich habe den Eindruck, dass das ein Krankheitsbild ist, obwohl es sich häufig vor dem 18. Lebensjahr manifestiert, von Erwachsenen-Neurologen mit einer besonderen Expertise in der Myasthenie-Therapie behandelt wird, ähnlich wie es bei der Multiplen Sklerose ist, dass diese Patienten sehr frühzeitig aus der pädiatrischen Therapie von den Eltern zum Erwachsenen-Neurologen gebracht werden, und da ist tatsächlich eine rasche Therapie notwendig. Die Literatur ist eindeutig, orale Immunsuppressiva brauchen eine erhebliche Zeit, bis sie zu wirken beginnen. Das ist auch deutlich geworden. Es sind orale Immunsuppressiva, die sind teratogen. Sie haben ein Hautkrebsrisiko nach längerer Behandlung. Deshalb, glaube ich, sind orale Immunsuppressiva für junge Patienten, auch jenseits des 18. Lebensjahres keine sonderlich gute Therapieoption, und die Steroidgabe in dem Lebensalter muss sowieso minimiert werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sieb. – Herr Professor ruck, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Ergänzend zur Therapierefraktärität: Wie Herr Sieb gesagt hat, ist Eculizumab mit dem Zulassungstext erst in das Bewusstsein vorgedrungen, auch da schon schwierig formuliert, weil letztendlich schwammig Nebenwirkungen unter den vorbekannten Immunsuppressiva plus/minus Prednisolon in die Definition einbezogen wurden. Es gibt keine internationale, auch nicht nationale übereinstimmende Definition des Ganzen. Deshalb sind wir in der neuen Leitlinie zu einem Aktivitätsbegriff übergegangen, der einbezieht, wie der aktuelle Status ist, wie der bisherige Verlauf ist, wie das bisherige Therapieansprechen ist. Daran geleitet richten wir aktuell unsere Therapieentscheidung aus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruck. – Herr Professor Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Ich würde noch einmal widersprechen. Immunsuppression kennen wir aus der Transplantationsmedizin in der Neuropädiatrie sehr gut. Es ist nicht so, dass wir da die Patienten in große Konflikte bringen. Wir kennen die Nebenwirkungen, und viele Kinder und Jugendliche mit dieser Erkrankung werden von Neuropädiaterinnen und Neuropädiatern behandelt. Es ist nicht so, dass die Eltern, wie das hier angedeutet wird, aus der Pädiatrie in die Erwachsenenmedizin fliehen, weil da alles besser ist. Das will ich ganz deutlich sagen.

Ich will auch sagen, dass die zweckmäßige Vergleichstherapie in der Studie leider nicht eingehalten worden ist. Das muss man ganz klar sagen, und zwar aus folgendem Grund: Es ist nur bei 4 Prozent eine Anpassung der Glukokortikoide erfolgt, als dann die Extensionsphase kam. Also nachdem die Placebophase beendet war, ist bei 22 Prozent der Patienten die immunsuppressive Begleittherapie angepasst worden. Ist es denn so, und das ist meine Frage, dass die Wirkung verloren gegangen ist, dass man nach einem halben Jahr anpassen musste, oder ist das dem Protokoll geschuldet, dass man Placebothherapie macht und die Eskalationstherapie zugelassen hat?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Rascher. – Ich gebe jetzt Frau Schneider-Gold noch das Wort, dann dem pU die Möglichkeit, auf das einzugehen, was Herr Rascher gerade gesagt hat. Danach frage ich Frau Teupen, ob sie weitere Fragen hat, und anschließend wäre Herr Carl an der Reihe. Zunächst Frau Schneider-Gold. Bitte. – Sie ist immer noch stumm. Vielleicht geht es über ein anderes Mikro. Bei mir passiert das auch oft. – Okay. Jetzt der pU zur Frage von Herrn Rascher. – Herr Kütting, bitte.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Es ist so, dass während der doppelblinden Phase bezüglich der Immunsuppressiva keine Anpassungen erfolgt sind, das war im Protokoll so vorgesehen. In der angesprochenen Extensionsphase ist es so, dass in dieser Phase auch bei 80 Prozent der Patientinnen und Patienten keine weitere Anpassung von Nöten war. Das heißt, das spricht dafür, dass sich die Patienten zu diesem Zeitpunkt in einem klinisch stabilen und adäquat versorgten Zustand befanden. Zum Zeitpunkt der doppelblinden Phase war durch eine Auf- oder Abdosierung der Acetylcholinesterasehemmer, also von der symptomatischen Therapie, durchaus eine Therapiemodifikation möglich. Das ist nicht erfolgt. Gleichmaßen war es möglich, dass Patientinnen und Patienten mittels einer Rescue-Therapie, sprich: zum Beispiel mit IVIg, behandelt worden sind, und das ist lediglich in einem Fall im Rahmen der Studie erfolgt, einen Fall im Placeboarm, sodass wir auch hier nicht von einer Unter- oder Überversorgung der Patientinnen und Patienten im Vergleich zum deutschen Versorgungskontext ausgehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kütting. – Frau Teupen, ist die Frage beantwortet?

Frau Teupen: Es waren Dosisanpassungen möglich, wenn man es einmal zusammenfasst.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): So habe ich es verstanden.

Frau Teupen: Super. Danke.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Das war doch richtig, Herr Kütting? Das haben Sie so gesagt.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Genau.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Herr Dr. Carl von der KBV, bitte.

Herr Dr. Carl: Noch einmal kurz zurück zu den Häufigkeiten: Das ist eine Frage an die klinischen Experten. Wie viel Prozent aller Myasthenia gravis-Erkrankungen beginnen im jugendlichen Alter, und bei wie viel Prozent der jugendlichen Myasthenia gravis-Erkrankten wird eine Therapieresistenz festgestellt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Herr Carl. – Wer möchte antworten? – Herr Professor Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund): Was die Häufigkeit angeht, gibt es große ethnische Unterschiede. Bei Europäern ist es relativ selten, in der Größenordnung von etwa 10 Prozent, beginnend vor dem 18. Lebensjahr. Das sind Patienten, die nach der Pubertät erkranken, also nach dem 14. Lebensjahr. Deshalb kommt man bei nicht allzu vielen Patienten tatsächlich in diese Therapieresistenz oder Refraktärität, das wäre der Ausdruck, weil die Patienten dann jenseits des 18. Lebensjahres da sind. Das

heißt, wir haben durch das verzögerte therapeutische Ansprechen auf die Myasthenie einen erheblichen zeitlichen Verzug.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sieb. – Jetzt bitte Frau Schneider-Gold, dritter Versuch. – Es geht wieder nicht, Frau Schneider-Gold. Ich weiß auch nicht, wie wir von hier aus helfen könnten. Sie können sich entstimmen, aber das Mikro geht nicht. – Dann Herr Kütting noch einmal.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Ich habe mich bezüglich der Rückfrage zu den Dosisanpassungen gemeldet. Dazu wollte ich einen Kommentar abgeben. Eine Anpassung der immunsuppressiven Therapie war während der doppelblinden Phase nicht möglich, nur damit wir das richtig haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Aha. Okay.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Es war während sowohl in der symptomatischen Therapie als auch der Rescue-Therapie möglich, um auf mögliche Verschlechterungen der Erkrankung angemessen klinisch reagieren zu können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kütting. – Frau Teupen, jetzt haben wir es.

Frau Teupen: Ja.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka: Ich habe auch eine Frage an die klinischen Stellungnehmenden, und zwar geht es um die Thymektomie. Wann erfolgt eine Thymektomie in der Regel? Gibt es in der Praxis Unterschiede beim Vorgehen zwischen Jugendlichen und Erwachsenen? Welche Erfolge sind damit zu erwarten, bzw. welchen Einfluss hat eine Thymektomie auf den weiteren Krankheitsverlauf, auch in Abhängigkeit vom Krankheitsbeginn und vom Alter bei der Durchführung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Duszka. – Herr Professor Ruck, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Es gibt tatsächlich erhebliche Unterschiede, wenn wir juvenile und adulte Myasthenie unterscheiden. Vielleicht erst zur adulten, weil wir hier die bestmögliche Studienlage haben: Es gab den MGTX-Trial, wo das untersucht wurde. Wir haben letztendlich Einschränkungen für den Indikationsbereich, also vorwiegend die Patienten mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver Myasthenie kommen infrage, idealerweise – da sind die Angaben unterschiedlich – früh in der Erkrankung, am besten in den ersten fünf, noch besser in den ersten drei Jahren. Nach OP-Risiko, zumindest im Erwachsenenalter, wird auch eine gewisse Einschränkung vorgegeben, 18 bis 65.

Das wird jetzt dadurch etwas mehr aufgehoben, dass sich die Technik der Thymektomie klar verändert: vorher immer die offene OP mit doch erheblichem Aufwand, Öffnung des Brustbeins und großen OP hin zu thorakoskopischen, minimalinvasiven und roboterassistierten Methoden. Der MGTX-Trial hat relativ klar nachgewiesen, dass hier eine Verlaufsmodifikation eintreten kann, auch in 10 bis 20 Prozent Remissionen eintreten können, also medikamentenunabhängig Remission eintreten können. Bei vielen anderen können Medikamente eingespart, die Dosen reduziert werden, Kortikosteroide und auch die symptomatische Therapie.

Im juvenilen Bereich postpubertär häufig eingesetzt, auch von den Neuropädiatern häufig und konsequent eingesetzt, vor der Pubertät mit dem Risiko insbesondere einer Wachstumsretardierung, vermutlich auch immunologische Effekte, also Einwirkung auf die Reifung des Immunsystems, wobei das nicht so im Vordergrund steht, wird trotzdem in schweren Fällen durchgeführt, aber hier mit den genannten Einschränkungen, was dann letztendlich immer eine Risikonutzenabwägung ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Ruck. – Herr Professor Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekllinikum Stralsund): Die Datenlage ist bei der Anti-Acetylcholinrezeptor-positiven Myasthenie so, dass wir den Patienten zur Thymektomie raten, aber die Patienten können sich nicht mehrheitlich für die Thymektomie entscheiden. Was man aus Daten weiß, ist, in Deutschland sind es etwa 30 bis 40 Prozent, bei denen aus unserer Sicht die Indikation bestehen würde. Die Bereitschaft der Patienten hat nachgelassen. Vor zwei, drei Jahren ist im „New England Journal“ eine Publikation erschienen, die die Langzeitfolgen der Thymektomie untersucht hat, im Hinblick auf eine erhöhte Karzinomrate, eine erhöhte Rate von Autoimmunerkrankungen bis hin zum Auftreten assoziiert der Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankung nach Thymektomie lange nach Resistenz. Das heißt, wir empfehlen das den Patienten. Es gibt auch Daten, obwohl es seit Jahrzehnten empfohlen wird, aber prospektive Daten erst seit 2019. Aber die Bereitschaft der Patienten, diese Operation durchführen zu lassen, in Hinblick darauf, dass der Krankheitsverlauf mittel- und langfristig, das heißt im Zeitraum von Jahren, beeinflusst wird, ist nicht ausreichend gut. Auch in der Studie ist die Entscheidung, das durchführen zu lassen, in etwa identisch wie in der Bevölkerung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sieb. – Frau Duszka, haben Sie eine Nachfrage?

Frau Duszka: Nein, vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge vom IQWiG, bitte.

Frau Junge: Vielleicht noch eine kurze Ergänzung zu der offenen Extensionsphase: Der Hersteller hat eben darauf hingewiesen, dass bei den Patienten, bei denen sich etwas geändert hat, mehrheitlich deeskaliert wurde. Aber es ist klar, alle Patienten haben dann Nipocalimab bekommen. Das heißt, sie haben eine andere Therapie bekommen, sodass man daraus nicht unbedingt etwas ableiten kann.

Ich würde gerne das Thema Therapieoptimierung vor Studienbeginn noch einmal aufgreifen. Es wurde schon in der Einführung durch den Hersteller formuliert, dass wir unsere Probleme damit hatten, das nachvollziehen zu können. Es gab ein Protokollamendment, in dem die Einschlusskriterien um einen Hinweis ergänzt wurden, dass die Hintergrundtherapie zu Screening und/oder Baseline optimiert sein sollte und die Prüfarzte dazu ermutigt wurden, alle Behandlungsmöglichkeiten zur Eskalation, einschließlich Thymektomie vor Studienbeginn in Betracht zu ziehen. Bis zum Zeitpunkt dieses Amendments, das wissen wir jetzt, waren bereits 38 Prozent der Patienten im Vergleichsarm der für die Übertragung von Evidenz vorgelegten Teilpopulation eingeschlossen, und für diese Patienten galt der Hinweis der Therapieoptimierung somit noch nicht.

In seiner Stellungnahme hat der Hersteller unter anderem beschrieben, dass aus seiner Sicht der mit dem Amendment 1 eingefügte Hinweis eine formelle Klarstellung dessen war, was dem klinischen Standard entspricht. Hierzu habe ich einige Rückfragen an den Hersteller, denn für uns ergibt sich die Therapieoptimierung vor Studienbeginn nach wie vor nicht unmittelbar. Ich würde Sie darum bitten, noch etwas mehr auszuführen, wie die Therapieoptimierung im zeitlichen Verlauf konkret aussah. Wann wurde genau optimiert, und wie viele Patienten wurden wegen diesem Hinweis, also der Ergänzung des Hinweises, von der Studienteilnahme ausgeschlossen?

Ich frage auch vor dem Hintergrund dessen, dass für eine Studienteilnahme bereits bestehende Begleitmedikationen über definierte Zeiträume stabil gewesen sein mussten, beispielsweise die nicht-steroidalen Immunsuppressiva. Wenn ein Patient zum Screening kam und eine solche Therapie hatte, musste für einen Studieneinschluss die Therapie bereits seit mindestens sechs Monaten bestehen, und die letzten drei Monate vor Baseline musste diese Therapie stabil gewesen sein. Im Studienverlauf, das wurde eben gesagt, musste die

Behandlung weiter stabil gehalten werden. Das ist insgesamt eine ziemlich lange Zeit, und wir haben symptomatische Patienten zu Studienbeginn, die grundsätzlich alle einer Eskalation bedurft hätten und wirklich erhalten haben sie diese nur mit Nipocalimab im Interventionsarm. Wir sind hier bei den nicht-refraktären Patienten, für die per se noch Eskalationsmöglichkeiten bestehen. Vielleicht können Sie dazu noch etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Junge. – Wer kann vom pU etwas dazu sagen? Herr Professor Rascher hat sich auch gemeldet. Herr Bilyy von Johnson & Johnson, bitte.

Herr Bilyy (Johnson & Johnson): Ich würde gerne zuerst auf das Thema Amendment 1 eingehen und was genau das ist. Wir hatten schon erwähnt, dass mit dem Amendment 1 im Prinzip eine formale Klarstellung eingefügt worden ist, was dem klinischen Standard entspricht und im Prinzip keine inhaltliche Änderung der Vortherapie oder Patientenselektion impliziert.

Wir haben mit der Stellungnahme Subgruppenanalysen eingereicht, die bestätigen, dass konsistente Effekte vor allem bei Patienten, die vor Amendment 1 als auch nach Amendment 1 in die Studie eingeschlossen worden sind, vorliegen. In den Auswertungen, insbesondere beim MG-ADL und QMG, zeigen sich klinisch konsistente und auch relevante Effekte zugunsten von Nipocalimab. Es zeigte sich hier keine Interaktion zwischen den Subgruppen. Es ist eingangs auch in den einleitenden Worten erwähnt. Es erfolgte eine Studienbehandlung durch auf die Versorgung neuromuskulärer Erkrankungen spezialisierte Prüferinnen und -ärzte. Das heißt, es ist davon auszugehen, dass die Optimierung und auch grundsätzlich das Vorgehen bereits vor Ergänzung des Hinweises der Therapieoptimierung mit Amendment 1 stattgefunden haben und dann auf Basis der eCRF Medical History geprüft wurden. Im Prinzip kann beim individuellen Patienten immunmodulatorisch etwas angepasst werden, das heißt, bestehende Therapien können geprüft, angepasst oder, wenn medizinisch indiziert, auch eskaliert oder beendet werden.

Wir haben uns das Thema nach Einreichung der Stellungnahme noch einmal weiter angeschaut und sehen, dass hier die Vergleichbarkeit der Patienten vor Amendment 1 und nach Amendment 1 gegeben ist, vor allem in Bezug auf die krankheitsbezogenen Charakteristika. Das heißt, insbesondere bei Krankheitsaktivität und Schwere sehen wir, dass bei dem MG-ADL-Gesamtscore, beim QMG, bei der MGFA-Klassenklassifikation oder Verteilung, weitgehend gleiche krankheitsbezogene Charakteristika vorliegen. Vor allem, wenn wir uns die gMG-Therapie zu Studienbeginn anschauen, sehen wir, dass sowohl vor Amendment 1 als auch nach Amendment 1 bei den jeweiligen Patienten die weitgehend gleiche Verteilung der jeweiligen stabilen gMG -Therapien vorliegt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Bilyy. – Herr Professor Ruck, haben Sie dazu auch eine Anmerkung?

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Die Hand war noch oben, Entschuldigung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay, alles klar. Dann Frau Junge mit einer Nachfrage dazu. Ich habe Sie weiter auf dem Zettel, Herr Professor Rascher, dann Sie, nachdem die Frage des IQWiG beantwortet ist. Frau Junge, bitte.

Frau Junge: Die Fragen sind für uns nicht beantwortet. Die Subgruppenanalysen hatten Sie sie im Eingangsstatement bereits erwähnt und jetzt noch einmal ausgeführt. Die helfen uns aber nicht unbedingt weiter. Sie sagen selber, es ist davon auszugehen, dass die Patienten optimiert wurden. Wir wissen nicht, ob sich nach Ergänzung des Hinweises etwas geändert hat. Deshalb helfen uns diese Subgruppenanalysen in der Hinsicht leider nicht weiter, auch vor dem Hintergrund, das hatte ich eben gesagt, dass für einen Studieneinschluss die Therapien, wenn sie bestanden haben, über einen gewissen Zeitraum stabil gehalten werden oder gewesen sein mussten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke, Frau Junge. – Herr Bilyy noch einmal.

Herr Bilyy (Johnson & Johnson): Wir sehen, dass aus den nachgereichten Analysen der Medical History, dass der Großteil der eingeschlossenen Patienten bereits vor Studieneinschluss eine leitliniengerechte verlaufsmodifizierende gMG-Therapie bekommen hat, was unter anderem auch genutzt worden ist, um ... *[akustisch nicht verständlich]* Optimierungen noch möglich sind. Wichtig ist hier, dass das Gesamtbild der History zeigt, dass die Patienten letztlich eine ausreichende Dauer bekommen haben und eine ausreichende Dosis ... *[akustisch nicht verständlich]*. Welche Therapien ... *[akustisch nicht verständlich]*.

Die letztliche Entscheidung über eine Anpassung oder Eskalation bei dem ... basiert auf seiner klinischen Erfahrung.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Junge, wir nehmen das zur Kenntnis, würde ich sagen. – Herr Professor Rascher ist eingefroren. Heute ist irgendwie der Wurm in der Technik. Das ist ganz komisch. Herr Rascher scheint uns im Augenblick nicht zu hören. Gibt es weitere Fragen? – Frau Junge noch einmal. Entschuldigung, zuerst Frau Duszka, dann Frau Junge.

Frau Duszka: Ich lasse Frau Junge gern vor. Das ist thematisch vielleicht sinnvoller.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Junge, bitte.

Frau Junge: Ich hätte noch eine Nachfrage an die Kliniker. Es wurde schon mehrfach ausgeführt, dass Glucocorticoide eher sparsam und kurz gegeben werden sollen. Das ist klar, wegen des Nebenwirkungsprofils. Eine Stellungnahme betont, dass Zweierkombinationen gängige therapeutische Praxis sind. Wie sieht es anteilmäßig in der Versorgung aus? Wir hatten in der Dossierbewertung beschrieben, dass 20 Prozent im Vergleichsarm in der Teilpopulation eine Dreifachkombination bekommen haben. Darauf wurde hingewiesen, und es war auch nicht unsere Absicht zu – – Wir wollten nicht damit sagen, dass alle Patienten auf einer Dreierkombination sein mussten. Das war einfach nur eine Anmerkung. 20 Prozent waren auf einer Dreifachkombination.

Jetzt zu der Frage: Wenn wir sagen, dass eine Zweierkombination gängige therapeutische Praxis ist, kann man etwas dazu sagen, was dann eher eingesetzt wird? Bei den nichtsteroidalen Immunsuppressiva wurde gesagt, die haben eine Wirklatenz. Glucocorticoide sind toxisch. Was hat man dann eher? Also eine Kombination mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem nichtsteroidalen Immunsuppressivum oder eine Kombination aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren und einem Glucocorticoid, und vor dem Hintergrund der Latenzzeit der nichtsteroidalen Immunsuppressiva sind in dem Zusammenhang Dreifachkombinationen nicht durchaus relevant, um das zu überbrücken? Vielleicht kann dazu jemand etwas sagen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ich habe eine Wortmeldung von Herrn Ruck und Herrn Sieb. Herr Ruck, bitte.

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Wie Sie schon sagen, abhängig vom Krankheitssubtyp. Bei der okulären Myasthenie gibt es häufiger auch Konzepte, die rein auf der symptomatischen Therapie basieren mit Pyridostigmin. Aber auch hier sehen wir, dass unter einer immunsuppressiven Therapie die Wahrscheinlichkeit für einen Übergang in eine generalisierte Myasthenie niedriger ist. Leider sprechen die okulären Myasthenien insbesondere besonders gut auf Kortikosteroide an, nicht so sehr auf nichtsteroidale Immunsuppressiva, sodass hier vielleicht die etwas häufigere Kombination aus Kortikosteroid und Pyridostigmin besteht.

Bei der generalisierten, zumindest jetzt ziemlich sicher in der Ära vor Komplement- und FcRN-Inhibition ist es unterschiedlich vom Verschreiber her, aber hier haben wir doch sehr

früh – die symptomatische Therapie ist immer Grundlage mit Pyridostigmin, das ist nicht wegzudenken – trotzdem die Kortikosteroide für eine relativ schnelle Verbesserung oder Remissionsinduktion und wie Sie schon sagen, aufgrund des sehr langen Delays, bis die Wirkung einsetzt, eigentlich immer direkt schon der Beginn des nichtsteroidalen Immunsuppressivums, also die Dreifachkombination.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Ruck. – Herr Professor Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hansekl. Stralsund): Manches ist historisch bedingt. Pyridostigmin ist 1956 in den Roche-Laboratorien synthetisiert worden, ist also ein Uraltmedikament. Rein symptomatische Therapie hat keinen Effekt auf den Krankheitsverlauf und ist bei den Patienten häufig nicht sehr gut verträglich. Die haben Crampi, haben Diarrhö, haben vermehrte Schweißneigung. Azathioprin gibt es seit 1968 in der Myasthenie-Therapie, es ist das einzige zugelassene orale Immunsuppressivum. Im Laufe der Jahre sind weitere orale Immunsuppressiva hineingekommen. Mycophenolat ist teratogen. Tacrolimus, Ciclosporin sind eher ungünstig, zumindest was das Nebenwirkungsprofil angeht. Bei Steroiden ist ganz klar die Maßgabe, möglichst kurz und möglichst niedrig dosiert. Wir setzen die oralen Immunsuppressiva zur Steroideinsparung ein. Das sollte wirklich nur vorübergehend sein. Herr Ruck hat eben gesagt, es hängt letztendlich von der Gesamtdosis ab und nicht nur von der Einzeldosis, und Patienten haben Probleme, insbesondere zum Beispiel Depression und Osteoporose. Es ist ein wirklich sehr problematischer Einsatz von Steroiden bei Myasthenie-Patienten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Sieb. – Frau Professor Schneider-Gold, wir versuchen es noch einmal. Bitte schön.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum): Können Sie mich hören?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, jetzt geht es.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum): Dazu möchte ich gerne sagen, dass wir in der Myasthenie die nach wie vor berechnete Basistherapie durchaus durchführen, wir aber, wenn wir uns die Rheumatologie anschauen, da schon ein sehr viel rigideres System sehen, was die Steroidvermeidung angeht. Es ist eigentlich nicht erklärlich, warum die Myasthenie-Therapie da so hinterherhinken sollte. In der Rheumatologie ist ganz klar der Trend zu den Biologicals und die Rheumatologen diktieren uns quasi eine Mindest- oder Maximaldosis von 5 mg Steroiden pro Tag, also unterhalb der Cushing-Schwelle, was wir in der Neurologie noch nicht bereit sind, umzusetzen.

Das hat viel mit Traditionen in der Myasthenie-Therapie zu tun, aber auch mit dem bekanntermaßen guten Effekt der Langzeittherapie, zumindest bei einem Teil der Patienten, wenn wir es durchhalten. Aber wir haben da im Laufe der Jahre akzeptieren gelernt, dass diese Patienten mit einem Cushing-Syndrom kommen, dass sie diese Nebenwirkungen haben. Die Frage ist, warum sollten wir da nicht von den Rheumatologen lernen und uns von diesen Therapiegewohnheiten, sage ich einmal, allmählich verabschieden? Wenn wir die neuen Medikamente haben, sollte man sie auch nutzen, nämlich um Langzeittherapiefolgen konsequent zu vermeiden.

Natürlich gibt es die Argumente für die alten Therapien, aber es ist nicht mehr zeitgemäß. Das muss man ganz klar so sagen. Man muss sich auch immer überlegen, wenn man selber betroffen wäre oder ein betroffenes Kind im jungen Erwachsenenalter hätte, was würde man da tun, und was hätte man da gerne? Ich glaube, es ist so, dass wir gute Neuropädiater haben, die die Myasthenie-Patienten gut behandeln. Aber die sind in ihren Therapien limitiert. Das ist das, was die uns sagen. Die können nicht anders, als die Basistherapie mit Steroiden und Azathioprin und Pyridostigmin durchzuführen, und das ist eigentlich ein

Unding. Wir in der Erwachsenenmedizin können wenigstens sagen, wir haben die und die Möglichkeiten, aber in der Pädiatrie sind die Ärzte quasi gezwungen, die alten Schemen beizubehalten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schneider-Gold, für diese Ausführungen. – Ich gehe zurück zu Frau Junge. War Ihre Frage beantwortet? Dann würde ich weiterleiten an GKV-SV.

Frau Junge: Mehr oder weniger. Zu den Dreifachkombinationen habe ich aus meiner Sicht eine recht eindeutige Antwort bekommen. Bei den Zweierkombinationen kann man es nicht wirklich genau sagen, so habe ich es zumindest verstanden, also ob es eher Kombinationen mit Glucocorticoiden oder Immunsuppressiva sind, weil es patientenindividuell ist, und ich habe die Frage aus dem Grund gestellt, weil wir die zweckmäßige Vergleichstherapie BSC haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dann würde ich jetzt Frau Duszka das Wort geben, danach Herrn Rascher, der eben auch schon etwas in den Chat gestellt hatte, aber jetzt wieder beweglich ist, habe ich gesehen. Er hat sich gemeldet. Dann müssen wir langsam zum Ende kommen, weil die Stunde durch ist. Frau Duszka, bitte.

Frau Duszka: Es wurde schon viel über Nebenwirkungsprofile gesprochen. Im Zulassungsverfahren hat sich die EMA hier ausführlich mit Sicherheitsbedenken auseinandergesetzt, hinsichtlich einerseits schwerwiegender Infektionen, aber auch der Erhöhung von Lipidwerten und der Therapie mit Nipocalimab, die auch in der pädiatrischen Population beobachtet wurde, und dem potenziell damit verbundenen Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. Uns interessiert vonseiten der klinischen Stellungnehmenden, wie dieses Risiko eingeschätzt wird. Welchen Einfluss haben die Unsicherheiten hinsichtlich dieses Sicherheitsprofils vor allem bei der Langzeitanwendung auf die Therapieentscheidung?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte etwas dazu sagen? – Herr Professor Sieb, bitte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Neurologische Klinik/HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Wir haben schon Erfahrungen, was die Therapie mit neonatalen Blockern des neonatalen Fc-Rezeptors angeht. Da ist das Infektionsrisiko – wir haben das bislang nicht beobachtet, anders bei Komplementinhibitoren. Ich sehe die Myasthenie wirklich als schweres Krankheitsbild, das gegebenenfalls lebensbedrohlich ist, und da ist eine konsequente Behandlung notwendig, und Folgewirkungen, wie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, sind, glaube ich, bei dieser Patientengruppe, bei der Schwere und dem möglichen lebensbedrohlichen Verlauf sekundär. Unter Zilucoplan hatten wir einen Patienten mit einer Morphea, das ist eine bekannte Folgewirkung. Es sind im Allgemeinen gut verträgliche Medikamente. Patienten sind damit sehr zufrieden.

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

Herr Prof. Dr. Ruck (Klinik und Poliklinik für Neurologie, BG Universitätsklinikum Bergmannsheil Bochum): Dem ist nicht viel hinzuzufügen. Das Risiko-Nutzen-Potenzial ist bei all diesen neuen Therapien extrem auf der Seite des Nutzens.

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

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum): Das kann ich unterstreichen, und hinsichtlich der Lipidwerte muss man klar sagen, das sind graduelle Erhöhungen. Wir haben diesbezüglich noch keine Langzeitdaten, die ausreichend erlauben würden, ein Risiko abzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Jetzt Herr Professor Rascher, weil Sie eben bezogen auf die gastrointestinalen und die neurologischen Nebenwirkungen eine Frage

hatten. Bitte schön, Herr Professor Rascher. – Jetzt ist er wieder weg. Dann würde ich Herrn Kütting vom pU dazwischen nehmen. Sie hatten sich auch gemeldet.

Herr Dr. Kütting (Johnson & Johnson): Ich würde gerne noch einmal das Thema der Langzeiteffekte durch die Plasma-Lipid-Spiegel aufgreifen. Wir nehmen die Nebenwirkungen, dass sich das LDL in der Therapie erhöht, sehr ernst. Die EMA ... *[akustisch nicht verständlich]* als relevant, aber beherrschbar. Ich glaube, es wurde als beherrschbar eingeschätzt, weil man sieht, dass die Veränderungen ... *[akustisch nicht verständlich]*

die wir zumindest nach zwölf Wochen sehen, handelt es sich um eine relevante Erhöhung bei dem individuellen Patienten oder der Patientin oder eben nicht. Da sehen wir mit den Daten, die über 96 Wochen gehen, dass es durchaus eine stabile Veränderung bei den Patienten gibt. Da zeigen Risikoscores, wenn wir uns anschauen, das Verhältnis von Gesamtcholesterin zum HDL, dass nicht ein Patient aus der Studie den Schwellenwert von 5 überschritten hat, was die Patientin oder den Patienten in ein hohes kardiovaskuläres Risiko umklassifiziert hat.

Das gleiche gilt für den Score-2-Wert, wo wir sehen, dass die Vielzahl an Faktoren wieder hineinzählt, gerade weil das HDL simultan zum LDL ansteigt, was dazu führt, dass sich das Risikoprofil nach den aktuellen Daten, die wir gesehen haben, nicht maßgeblich verändert. Das sind Scores, die für die Langzeitbeobachtung vielleicht einen Anhalt geben können. Wir beobachten die OLE-Kohorte weiter, haben bisher keine Nebenwirkungen gesehen, die auf kardiovaskuläre Ereignisse in schwerer Form schließen sollten. Aber gleichzeitig ist die Monitorierung wichtig. Wir glauben nur, dass die Einschätzung der EMA, dass es sich um einen beherrschbaren Sicherheitsaspekt handelt, wir teilen dies.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Kütting. – Ich versuche es noch einmal bei Herrn Rascher. Sie hatten gastrointestinale und andere neurologische Nebenwirkungen in Ihrem Chatbeitrag angeführt. Vielleicht könnten Sie das an der Stelle noch einbringen, bevor wir den Komplex verlassen. Nein. Es ist der Wurm drin. Das war der dritte Versuch. Dann frage ich Frau Duszka, haben Sie weitere Fragen oder Anschlussfrage?

Frau Duszka: Nein, die Frage ist beantwortet. Mit dem erhöhten HDL hatte sich auch die EMA in der Zulassung befasst. Ich habe keine weiteren Fragen dazu.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich schaue in die Runde. – Herr Rascher, bitte.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Hören Sie mich jetzt?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja.

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Was mich interessiert und was von klinischem Interesse ist, ist, welche UAW zu den deutlich erhöhten gastrointestinalen und neurologischen Nebenwirkungen geführt haben. In der Placebogruppe waren es 8 Prozent gastrointestinale Nebenwirkungen, in der Nipocalimab-Gruppe 33 Prozent. In der Neurologie waren es 45 Prozent gegen 13 Prozent. Was war da los?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herr Bilyy, bitte.

Herr Bilyy (Johnson & Johnson): Wir hatten das Thema schon einmal in Modul 4 aufgegriffen. Wir sehen bei den unerwünschten Ereignissen bei Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts Aspekte wie zum Beispiel Diarrhoe, Abdominalschmerz und Übelkeit. Aber das waren meist milde und reversible Verläufe, und es lagen auch keine Abbrüche vor. Die neurologischen Nebenwirkungen müssten wir noch einmal prüfen.

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

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr Universität Bochum): Zu den neurologischen Nebenwirkungen gehörten diese Muskelcrampi, die beschrieben worden sind. Das ist möglicherweise auf eine relative

Überdosierung des Pyridostigmins zurückzuführen, das im Rahmen der Studie nicht reduziert werden konnte, das stabil gehalten werden musste. Das heißt, das könnte eher Ausdruck der Wirkung gewesen sein, einer relativen Überdosierung durch die Effekte der Nipocalimab-Therapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Rascher? Haken dran oder Nachfrage?

Herr Prof. Dr. Dr. Rascher (AkdÄ): Nein, es wird nicht geklärt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Ich habe keine Frage mehr. Herr Sindern, Sie dürfen die letzte Stunde zusammenfassen. Bitte schön.

Herr Dr. Sindern (Johnson & Johnson): Ich glaube, ein wichtiges Thema war, ob die zVT, die für die Jugendlichen definiert ist, auch in dieser Studie umgesetzt war. Das betrifft das Thema Therapieanpassung vor der Studie, aber auch während der Beobachtungsphase. Es ist regelhafter Bestandteil des klinischen Vorgehens, dass die immunmodulatorischen Therapien patientenindividuell geprüft und gegebenenfalls anpasst, eskaliert oder auch beendet werden. Deshalb haben wir gesagt, dass das Amendment 1 eine formale Klarstellung ist. Wir haben die Analysen in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht, dass sich die Patienten vor und nach diesem Amendment 1 nicht wesentlich unterscheiden und auch die Ergebnisse vor und nach Amendment 1 keine Unterschiede zeigen. Wir haben auch, darauf möchte ich hinweisen, über Thymektomie gesprochen und dazu in der schriftlichen Stellungnahme eingereicht, dass sich die Patienten mit und ohne Thymektomie in der Studie nicht unterscheiden. Aus Zeitgründen gehe ich darauf jetzt nicht weiter ein.

Das zweite wichtige Thema war die Therapieanpassung während der Beobachtungsphase. Wenn ein klinischer Bedarf bestand, konnte in der Studie jederzeit die symptomatische Therapie angepasst oder eine Eskalation mittels Rescue-Medikation eingeleitet werden. In nur einem Fall war im Kontrollarm diese Eskalation erforderlich, und eine Dosisanpassung der symptomatischen Therapie musste nicht erfolgen. Das spricht aus unserer Sicht dafür, dass eine adäquate Krankheitskontrolle im Kontrollarm stattgefunden hat und auch die vorherige Therapieoptimierung so gegeben war. Beide Punkte zeigen aus unserer Sicht, dass hier von einer adäquaten Umsetzung der zVT bei Jugendlichen ausgegangen werden kann.

Wir haben gehört, dass ein hoher medizinischer Bedarf gerade bei den Jugendlichen besteht. In der Studie VIVACITY hat Nipocalimab zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im MG-ADL geführt. Bereits nach zwei Wochen zeigt sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung, die bis zum Ende der Beobachtungsdauer anhält. Alle Voraussetzungen für die Durchführung des Evidenztransfers auf die Jugendlichen sind erfüllt. Der Wirkungsmechanismus ist identisch. Das Erkrankungsbild ist vergleichbar. Auch das Ansprechen der Therapie ist bei den Jugendlichen konsistent zu dem bei den Erwachsenen, und schließlich, das hat die Anhörung gezeigt, ist die zVT bei den Jugendlichen in der Studie VIVACITY adäquat umgesetzt worden. Daher kann aus unserer Sicht der signifikante Vorteil aus der Studie auf die Population der Jugendlichen übertragen werden. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sindern. Danke an Sie und Ihr Team. Danke auch an die klinische Expertin, an die klinischen Experten und die Fragestellenden. Wir werden das diskutieren und in unsere weiteren Erwägungen einbeziehen, was heute besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag. Danke.

Schluss der Anhörung: 12:05 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie



**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen
Vergleichstherapie**

und

**Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

und

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

Vorgang: 2025-B-268-z Nipocalimab

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo G-BA

Nipocalimab [Myasthenia Gravis]

Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 Verfo

Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.	Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.
Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.	Thymektomie, Plasmapherese/ Immunadsorption
Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen	Nutzenbewertung nach §35a SGB V • Rozanolixizumab; Beschluss vom 15. August 2024 • Zilucoplan; Beschluss vom 15. August 2024 • Ravulizumab; Beschluss vom 20. April 2023 • Efgartigimod alfa; Beschluss vom 17. Februar 2023 und vom 19. September 2024 Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI - Off-Label-Use: • Beschluss vom 20. Juli 2017: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis; Aktualisierung • Beschluss vom 20. März 2014: Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Myasthene Krise/schwere Exazerbationen) • Beschluss vom 19. September 2013: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit.)
Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen	Siehe systematische Literaturrecherche

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Nipocalimab	„Imaavy wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.“
Glukokortikoide	
Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
Prednison H02AB07 Prednison acis	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
Nicht-steroidale Immunsuppressiva	
Azathioprin L04AX01 Azathioprin Heumann	[...] Azathioprin Heumann ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin Heumann wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.
Cholinesterasehemmer	

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Pyridostigminbromid N07AA02 Mestinon® 10	Mestinon 10 ist ein Cholinesterasehemmer und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet. Mestinon 10 kann gemeinsam mit Mestinon 60 (überzogene Tabletten mit 60 mg Pyridostigminbromid) angewendet werden, um eine individuelle Einstellung der erforderlichen Wirkstoffmenge zu erreichen.
Neostigminmetilsulfat N07AA01 Neostigmin-Rotexmedica	[...] Myasthenia gravis (Erkrankung mit vorzeitiger Ermüdung der Muskeln bei Belastung).
Distigminbromid N07AA03 Ubretid® Injektionslösung	Zur Behandlung von – Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. – Postoperativer Darmatonie. – Myasthenia gravis.
Sonstige	
Eculizumab L04AA25 Soliris	[...] Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit – Refraktärer generalisierter Myastheniagravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten (siehe Abschnitt 5.1)
Efgartigimod alfa L04AA58 Vyvgart	Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	[...] <i>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</i> Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit gMG.
Zilucoplan L04AJ06	Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

I. Zweckmäßige Vergleichstherapie: Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO G-BA

Zilbrysq	
Rozanolixizumab L04AG16 Rystiggo	Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind.
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) J06BA02 Gamunex 10%	[...] <u>Immunmodulation bei Erwachsenen (mindestens 18 Jahre):</u> • Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Vorgang: 2025-B-286z (Beratung nach § 35a SGB V)

Nipocalimab

Auftrag von: Abt. AM

Bearbeitet von: Abt. FB Med

Datum: 24. Oktober 2025

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	3
1 Indikation	4
2 Systematische Recherche	4
3 Ergebnisse	5
3.1 Cochrane Reviews	5
3.2 Systematische Reviews	5
3.3 Leitlinien	7
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie	18
Referenzen	21

Abkürzungsverzeichnis

AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
DFPP	Double-filtration plasmapheresis
ECRI	Emergency Care Research Institute
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GoR	Grade of Recommendations
GRADE	Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation
HR	Hazard Ratio
IA	Immunoabsorption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenous immunoglobulin
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
MG	myasthenia gravis
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTMG	Non-thymomatous myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PE	Plasma exchange
PLEX	plasma exchange
QMG	quantitative myasthenia gravis scores
RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TRIP	Turn Research into Practice Database
WHO	World Health Organization
CSR/PR	clinical stable remission/pharmacological remission

1 Indikation

Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiv (AChR+) oder muskelspezifische Tyrosinkinase-Antikörper-positiv (MuSK+) oder Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4-Antikörper-positiv (LRP4+) oder seronegativ sind.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation Myasthenia gravis durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Der Suchzeitraum der systematischen Literaturrecherche wurde auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt und die Recherchen am 11.08.2025 abgeschlossen. Die detaillierte Darstellung der Recherchestrategie inkl. verwendeter Suchfilter sowie eine Auflistung durchsuchter Leitlinienorganisationen ist am Ende der Synopse aufgeführt. Mit Hilfe von EndNote wurden Dubletten identifiziert und entfernt. Die Recherchen ergaben insgesamt 334 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Dabei wurde für systematische Reviews, inkl. Meta-Analysen, ein Publikationszeitraum von 2 Jahren und für Leitlinien von 5 Jahren betrachtet. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet.

Basierend darauf, wurden insgesamt 3 Referenzen eingeschlossen.

Es erfolgt eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurden keine relevanten Cochrane Reviews identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Pavlekovics M et al., 2023 [3].

Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin in Worsening Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis with Special Attention to Faster Relapse Control

Fragestellung

Currently used rescue interventions to prevent rapid myasthenic deterioration are plasma exchange (PLEX) and intravenous immunoglobulin (IVIG). We investigated the evidence to determine whether the two methods were interchangeable or whether one was superior to the other

Methodik

Population:

- Adult patients with moderate-to-severe myasthenia gravis (MG)

Intervention:

- Plasma exchange (PLEX)

Komparator:

- intravenous immunoglobulin (IVIG)

Endpunkte:

- changes in quantitative myasthenia gravis scores (QMG), adverse events

Recherche/Suchzeitraum:

- MEDLINE (using PubMed), the Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Web of Science, Scopus, and Embase. PROSPERO registration was completed on 22 October 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- RoB2

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 2 RCTs

Charakteristika der Population/Studien:

	Country	Number of Centers	Randomized	Blinded	Mean Age of PLEX Group	Number of Patients/ Sexes in PLEX Group	Baseline QMG of PLEX Group	Number of PLEX Treatments	Mean Age of IVIG Group	Number of Patients/ Sexes in IVIG Group	Baseline QMG of IVIG Group	IVIG Dosage
Barth, D. et al. (2011) [38]	Canada	Single-centered	Yes	Evaluator masked	58 ± 17	17M/24F	14.44 ± 3.8	5/every second day	57 ± 18	19M/24F	14.26 ± 4.0	2/2 day (1g/kg/d)
Liu et al. (2009) [39]	China	Single-centered	Yes	Evaluator masked	55.2 ± 1.4	9M/6F	19.4 ± 2.2	3/24-48 h	53.2 ± 1.7	8M/7F	16.5 ± 1.7	5/5day (0.4 g/kg/d)

Qualität der Studien:

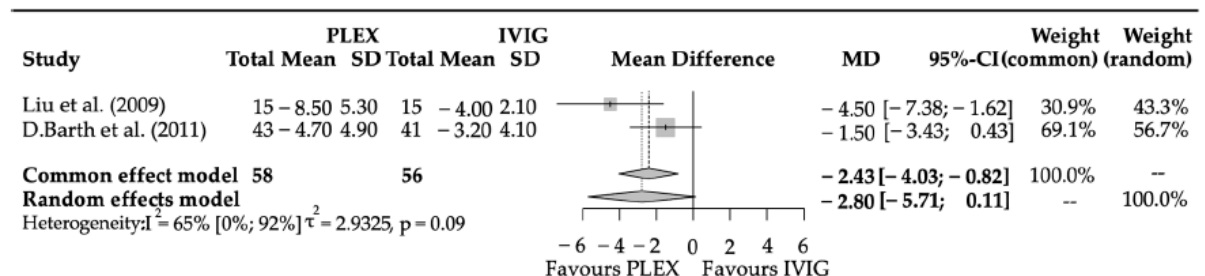
Efficacy related parameters						
	D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Barth [38] (2011)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Liu (2009) [39]	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)	(+)
Adverse events related parameters						
Barth [38] (2011)	(+)	(-)	(+)	(-)	(+)	(-)
Liu (2009) [39]	(+)	(-)	(+)	(-)	(!)	(-)
Low risk (+)		Some concerns (!)		High risk (-)		

D1: Randomization process
 D2: Deviations from the intended interventions
 D3: Missing outcome data
 D4: Measurement of the outcome
 D5: Selection of the reported result

Studienergebnisse:

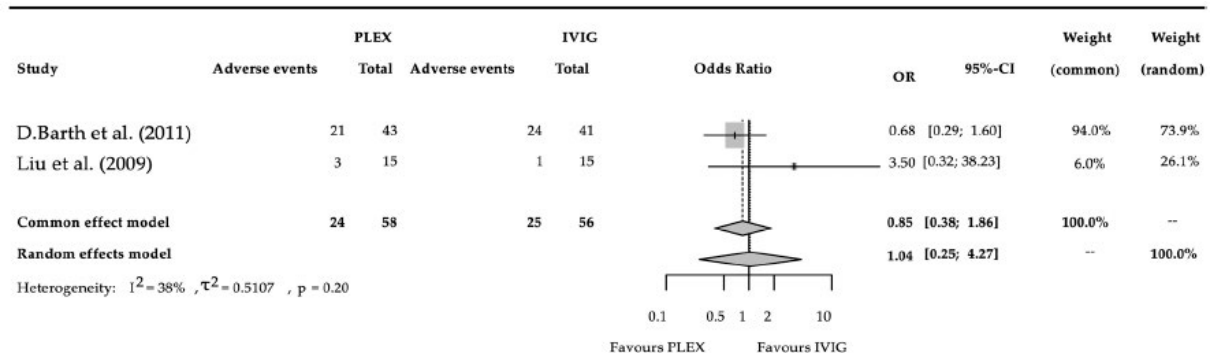
QMG

- Two studies were included in the meta-analysis for outcome, covering a total of 114 patients. The mean difference (95% confidence interval) of points in the QMG between the groups was -2.8 (-5.614-0.113) ($p = 0.0596$)



Adverse events

- The pooled odds ratio was 1.04 (95% CI: 0.25–4.27) ($p = 0.9591$).



Anmerkung/Fazit der Autoren

Although publications in medical literature indicate that PLEX and IVIG are equally effective in the long run [11,21,24], it is surprising to see that the number of properly designed RCTs comparing PLEX with IVIG in MG relapse is very limited: we found only four RCTs available on this topic, and only two were suitable for strict analysis. Albeit statistically not significant, PLEX may have a faster beneficial effect on myasthenia crisis prevention, with a difference of more than 2.5 points in the improvement of the QMG score at week two when compared to IVIG therapy. No significant difference was found between the two modalities in terms of the side effect profile. The high risk of bias should be taken into account when assessing this result.

3.3 Leitlinien

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN), 2024 [1].

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 7.0.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Systematische Suche: Eine systematische Literaturrecherche und Analyse der Evidenz war für die gewählte Leitlinien Entwicklungsstufe S2k nicht obligatorisch. Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2– 5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen und dies im Text entsprechend kenntlich gemacht
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Konsensstärke ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültig bis: 11. November 2029.

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe oben

LoC / GoR

Tab. 4.1: Empfehlungsgraduierung

Beschreibung	Ausdrucksweise
starke Empfehlung	soll/soll nicht
Empfehlung	sollte/solltenicht
Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden

Feststellung der Konsensstärke

Die Konsensstärke wurde gemäß Tabelle 4.2 klassifiziert.

Tabelle 4.2: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensstärke	
starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Empfehlungen

Therapie

Grundsätzlich soll Pat. mit diagnostizierter MG neben einer symptomatischen Therapie (Kap. 2.4.1) eine „verlaufsmodifizierende“ (Immun-)Therapie (Abb. 2.2) angeboten werden, sofern die Therapiebegleitung durch i) adäquate Infrastruktur, ii) adäquates

Krankheitsassessment, iii) kontinuierliches Monitorieren der Erkrankung, aber auch der Therapie und iv) Kenntnis, Erkennen sowie Behandlung von Therapienebenwirkungen gegeben ist.

(...) Die Auswahl der optimalen verlaufsmodifizierenden Therapie auf Basis der Kenntnis des jeweiligen Wirkmechanismus verläuft heute nach zwei hauptsächlichen Behandlungsansätzen. Sie beruhen auf der Evaluation des Risikos des weiteren MG-Verlaufs und der Risiken vs. Wirksamkeit verlaufsmodifizierender Therapien.

1) Die erste Variante ist ein sogenannter Eskalationsansatz. Hier wird mit niedrigpotenteren Medikamenten mit lange bekanntem und relativ sicherem Risikoprofil begonnen und bei Nachweis von weiterer Erkrankungsaktivität eine Eskalation zu potenteren Medikationen durchgeführt. Dies ist aktuell in der Myasthenie-Therapie die gebräuchlichere Vorgehensweise und wird für die milde/moderate MG empfohlen.

2) Die alternative Vorgehensweise ist die Initiierung einer Medikation höherer Wirkeffizienz, die für die (hoch-)aktiven Verläufe empfohlen wird, ggf. schon frühzeitig nach Diagnosestellung.

In der Erstlinienbehandlung hat der Auto-Ak-Status bislang keinen Einfluss auf die medikamentösen Therapieprinzipien. Somit kommt bei milder und moderater MG initial ein Stufenschema mit AChE-I, Glukokortikosteroiden (GKS) und Azathioprin (AZA) zum Einsatz. Im Fall einer unvollständigen Krankheitskontrolle mittels Erstlinienbehandlung oder einer bereits initial (hoch-)aktiven MG kommen zunehmend und auch früher Ak-spezifische Behandlungskonzepte zum Einsatz (die im Einzelfall auch als Erstlinientherapie infrage kommen können). (...)

Empfehlung 2.4-1	Geprüft [2024]
Die Therapie soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert			
		AChR-Ak positiv ^a		MuSK-Ak positiv	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	- Glukokortikoide^a - und/oder - Azathioprin - Mycophenolat-Mofetil^f - Ciclosporin A - Methotrexat	- Glukokortikoide^a - und/oder - Mycophenolat-Mofetil^f - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus	- Glukokortikoide^a - und/oder - Azathioprin	- Glukokortikoide^a - und/oder - Mycophenolat-Mofetil^f - Ciclosporin A - Methotrexat - Tacrolimus
	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere ^a (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
	Krise/Krisenhafte Verschlechterung	- IVIG^g - Plasmapherese/Immunadsorption - Steroidpulstherapie^e			

Quelle: eigene Abbildung

[#] Eine (hoch-)aktive generalisierte MG (inklusive therapierefraktäre MG) kann definiert werden als moderater/hocher MGFA-Status (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVlg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (≥ MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahrs trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (≥ MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad.

[&] Seronegative und LRP4-Antikörper-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak-positive MG behandelt.

Kursiv: formal Off-label-Therapie

- a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden.
- b) Altersfenster (i. d. R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i. d. R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymomverdacht
- c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig.
- d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab und Zilucoplan sind als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.
- e) Efgartigimod ist als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. Rozanolixumab ist als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak- und die MuSK-Ak-positive gMG zugelassen.
- f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
- g) cave: Steroid-Dip
- h) Compassionate Use

Empfehlung 2.4-2	Geprüft [2024]
Zur symptomatischen Therapie der MG sollen die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin soll als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen soll auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-3	Geprüft [2024]
Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin kann bei Pat. mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin erwogen werden .	
Konsensstärke: starker Konsens	

Therapie für die milde/moderate MG

Empfehlung 2.4-4	Geprüft [2024]
Orale GKS sollen zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-5	Geprüft [2024]
Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG¹ von milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/- Thymektomie) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden. Alternativ zu AZA können bei der gMG in der zweiten Wahl MMF², CSA, Tacrolimus oder MTX erwogen werden (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen). Alternativ zu AZA können bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus erwogen werden. ¹für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9 ²positives G-BA-Votum ¹¹⁰	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Geprüft [2024]
Für die oMG sollen neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/- AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA kann der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA erwogen werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Intensivierte Therapie

Empfehlung 2.4-7	Modifiziert [2024]
Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen: - Bei AChR-Ak-positivem Status sollen Komplementinhibitoren (Eculizumab¹, Ravulizumab¹, Zilucoplan¹) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^{2,3}, Rozanolixizumab^{2,4}) +/- Thymektomie verwendet werden. - Bei LRP4-Ak-positivem⁵ oder seronegativem⁵ Status können Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren +/- Thymektomie erwogen werden. - Bei AChR-Ak-positivem⁶, LRP4-Ak-positivem⁶ oder seronegativem⁶ Status kann eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thymektomie als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation erwogen werden. Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt. Als Therapien der zweiten Wahl sollten IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen können auch weitere Verfahren erwogen werden wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid. ¹ Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab und Zilucoplan als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen sind. ² Efgartigimod und Rozanolixizumab sind in der Schweiz nicht zugelassen. ³ Efgartigimod ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen. ⁴ Rozanolixizumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die AChR-Ak-positive und MuSK-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-9). ⁵ Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan, Efgartigimod und Rozanolixizumab sind bei LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label. ⁶ Rituximab ist bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem oder seronegativem Status off-label.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

Empfehlung 2.4-9	Modifiziert [2024]
Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Pat. mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rozanolixizumab ¹ oder Rituximab ² . Die Therapieverfahren der zweiten Wahl sollen analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden.	
¹ Rozanolixizumab ist nur als Add-on zur Standardtherapie für die MuSK-Ak-positive und AChR-Ak-positive gMG zugelassen (siehe auch Empfehlung 2.4-7).	
² Rituximab ist in dieser Indikation off-label.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Chirurgische Therapie

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2024]
a) Bei Pat. mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren sollte die Thymektomie (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden. b) Die Thymektomie kann auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren erwogen werden. c) MuSK-Ak-positive MG-Pat. sollen nicht thymektomiert werden. d) Die Thymektomie kann auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG in Erwägung gezogen und individuell entschieden werden. Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren kann die Thymektomie erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) in Erwägung gezogen werden. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter a) weiter verfahren werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-11	Geprüft [2024]
a) Jeder/jede MG-Pat. soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome sollen in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen sollte, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund sollte adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden. b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht sollen eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden. c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs/der Operateurin können minimalinvasive neben transsternalen Operationstechniken erwogen werden. d) Auch bei Kindern und Jugendlichen soll ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.	
Konsensstärke: starker Konsens	

2.4.6 Therapie der jMG

Empfehlung 2.4-12	Modifiziert [2024]
Die juvenile MG und oMG sollen medikamentös behandelt werden wie die MG bei Erwachsenen – entsprechend Ak-Subtyp und Krankheitsaktivität. Bei präpubertären Kindern sind spontane Remissionen zu berücksichtigen. Bei AChR-Ak-positiver juveniler MG mit therapierefraktärem Verlauf soll, bei AChR-Ak-positiver juveniler MG mit (hoch-)aktivem Verlauf sollte Eculizumab¹ verwendet werden. Auch die Therapie mit Rituximab sollte bei juveniler MG als Off-label-Möglichkeit individuell in Betracht gezogen werden. In der Krise können PE/IA in Erwägung gezogen werden, die Gabe von IVIG kann erwogen werden. ¹ Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positiv juvenile MG (Alter von 6 bis 17 Jahren) zugelassen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Narayanaswami P et al., 2021 [2].

International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To update the 2016 formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG) based on the latest evidence in the literature.

To develop formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG).

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst und es wurde angegeben, wie mit COI umgegangen wurde.
- Es wurde angegeben, dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde, jedoch nicht systematisch.
- Keine systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren über peer-Review Verfahren der veröffentlichenden Zeitschrift.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

LoE

- Nicht angegeben

GoR

- The panel rated each recommendation for appropriateness on a nine point scale (1-3: inappropriate, 4-6: uncertain, and 7-9: appropriate). Median and range were calculated for each recommendation to assess appropriateness and agreement per the RAM method.

Empfehlungen

Thymectomy

- 1a. In non-thymomatous, generalized MG patients with AChR-Ab, aged 18-50 years, thymectomy should be considered early in the disease to improve clinical outcomes and to minimize immunotherapy requirements and need for hospitalizations for disease exacerbations. (Median 9, range 2-9)
- 1b. Thymectomy should be strongly considered in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy. (Median 9, range 5-9)
- 2. Thymectomy for MG is an elective procedure and should be performed when the patient is stable and deemed safe to undergo a procedure where postoperative pain and mechanical factors can limit respiratory function. (Median 9, range 9)
- Recommendations 4 and 5 below are unchanged from the 2016 consensus guidance.¹
- 3. Endoscopic and robotic approaches to thymectomy are increasingly performed and have a good track record for safety in experienced centers. Data from randomized, controlled comparison studies are not available. Based on comparisons across studies, less invasive thymectomy approaches appear to yield similar results to more aggressive approaches. (Median 9, range 4-9)
- 4. Thymectomy may be considered in generalized MG patients without detectable AChR-Ab if they fail to respond adequately to immunosuppressive (IS) therapy, or to avoid/minimize intolerable adverse effects from IS therapy. Current evidence does not support an indication for thymectomy in patients with MuSK, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) or agrin antibodies. (Median 9, range 6-9)

The multicenter, randomized, rater-blinded MGTX trial enrolled patients < 65 years of age with acetylcholine receptor antibody positive (AChR-Ab+) generalized non-thymomatous MG of < 5 years duration.³ Sixty-six subjects underwent extended transsternal thymectomy and received prednisone using a standard dosing schedule, while 60 subjects received the standardized prednisone dosing schedule alone. An effect favoring thymectomy was seen in both of the coprimary outcome measures: reductions in the time-weighted average Quantitative MG (QMG) score and the time-weighted average alternate-day prednisone dose. Secondary outcome measures including azathioprine use, intravenous immunoglobulin (IVIg) use and hospitalizations for MG exacerbations, also favored thymectomy plus prednisone. Benefits were seen within the first year and were sustained through year 3. In a post-hoc analysis, neither the prednisone dose nor QMG scores were significantly different between the two treatment groups in patients 50 years or older.³ An extension of the MGTX trial followed 68 (61%) participants from the original trial for two additional years. At 60 months, lower time-weighted average QMG scores and a reduction in average time-weighted prednisone dose favored thymectomy plus prednisone.⁴ A recent AAN Practice Advisory recommended that clinicians should discuss thymectomy with patients with AChR Ab+ generalized MG and should counsel patients considering minimally invasive thymectomy techniques that it is uncertain whether the benefit attained by extended transsternal thymectomy will also be attained by minimally invasive approaches (Level B).⁵

Ocular MG:

- 1. Ophthalmoparesis or ptosis in ocular MG that is not responding to anti-cholinesterase agents should be treated with immunosuppressant agents if symptoms are functionally limiting or troublesome to the patient. (Median 9, range 7-9)
- 2. Corticosteroids should be used as the initial IS agent in ocular MG. Steroid-sparing IS agents may be needed when corticosteroids alone are ineffective, contraindicated or not tolerated. (Median 9, range 6-9)

- 3. Data from a single small RCT suggest that low-dose corticosteroids may be effective for ocular MG and may avoid side effects associated with high-dose corticosteroids. (Median 9, range 4-9)
- 4. AChR Ab+ patients with ocular MG who do not respond adequately to acetylcholinesterases and who either prefer not to take IS therapy or have contraindications to or are refractory to IS agents may be offered thymectomy. (Median 8, range 5-9)

A small RCT comparing prednisone to placebo in 11 ocular MG patients who had previously failed to achieve minimal manifestation (MM) status after 4-6 weeks of pyridostigmine, found that five of six participants (83%) in the prednisone group achieved the primary end-point of sustained MM status at a median of 14 weeks on prednisone (median dose 15mg/day), compared to none of 5 in the placebo group.⁶ Three of the five placebo participants switched to prednisone (60 mg/day) with rapid taper; two attained sustained MM status. A prospective cohort study of 13 consecutive ocular and 76 generalized MG patients evaluated the effect of immunosuppressive (IS) agents on ophthalmoparesis.⁷ Fifty-nine percent of patients had complete resolution of ophthalmoparesis within 12±2 months of initiation of IS agents. Patients with milder ophthalmoparesis had greater odds of symptom resolution in the first year of treatment. Median time to resolution was 7 months after IS agents were started.

Evidence for the efficacy of thymectomy in ocular MG is limited by the retrospective design of most published studies. In a case control study of 47 patients with non-thymomatous ocular MG who underwent thymectomy matched to 67 patients who refused surgery, there was no difference in the proportion of patients achieving stable remission at a median follow-up of 100-116 months.⁸ A retrospective analysis of 236 patients with thymomatous and non-thymomatous MG reported no improvement after thymectomy in 25 patients, of whom 17 (68%) were ocular or predominantly ocular, over 12 months of follow-up. ⁹ In another retrospective case series of 52 patients with MG, only 2 of 11 patients with ocular MG (18%) achieved remission post thymectomy, in contrast to 28%-50% of generalized MG patients.¹⁰

A retrospective case series of 110 patients with ocular MG who underwent extended transsternal thymectomy reported that at a median follow up of 33.5 months, 26% achieved complete remission (defined as asymptomatic without medications for 12 months).¹¹ Five patients had a thymoma.¹¹ A retrospective case series of 49 non-thymomatous ocular MG and 12 ocular MG with thymoma undergoing thymectomy followed for a mean duration of 9 years reported a cure defined as asymptomatic without need for medications in 51%.¹² In yet another retrospective case series of transcervical thymectomy in MG, 57% of 12 patients with ocular MG achieved MGFA post-intervention status (PIS) of complete stable remission (CSR)¹³ at 5 years. ¹⁴ A subsequent case series of 151 patients with MG who underwent transcervical thymectomy followed for 5 years showed a higher odds ratio for remission in ocular MG compared to generalized MG without controlling for other variables (analysis performed by PN).¹⁵ In 12 patients with ocular MG undergoing thymectomy because of an abnormal chest CT scan, all but one required additional immunosuppression after thymectomy; 6 achieved remission at mean follow-up of 81 months.¹⁶ In a retrospective analysis of 50 juvenile MG patients undergoing thymectomy, of whom 46% were ocular, 50% showed improved PIS at a mean of 3.5 years follow-up.¹⁷ There was no difference between ocular and generalized MG. In a meta-analysis of 26 studies of thymectomy in non-thymomatous MG, the pooled CSR rate was 0.51.¹⁸ There was high heterogeneity in the meta-analysis model, indicating substantial differences among the included studies.

Rituximab:

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.¹

- 1. Rituximab should be considered as an early therapeutic option in patients with MuSKAb+ MG who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy. (Median 9, range 4-9)
- 2. The efficacy of rituximab in refractory AChR-Ab+ MG is uncertain. It is an option if patients fail or do not tolerate other IS agents. (Median 8, range 4-9)

Most studies of rituximab (RTX) are retrospective and some combine patients with AChR-Ab, MuSK-Ab and seronegative MG. A multicenter blinded prospective review of MuSK-Ab+ MG patients demonstrated that 14 of 24 (58%) of patients treated with RTX achieved MM status and required only low dose IS therapy, compared to 5 of 31 (16%) of the non-RTX group.¹⁹ In a prospective open label study of 22 refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+, and seronegative MG, MG Manual Muscle testing (MMT) scores revealed significant improvement from baseline at mean follow-up of 29± 19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups.²⁰ Another prospective open label study of 14 patients with refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+ and seronegative MG reported improvement in MMT scores at mean follow-up of 22 months.²¹ The time to peak response after a single cycle of RTX was 4.5± 1 months. A retrospective multicenter study of MuSK-Ab+ MG reported that RTX given in the dose of 375 mg/m² weekly for 4 weeks and then monthly for the next 2 months was associated with lower relapse rates (18%) compared to a regimen of two 1 gm infusions separated by 2 weeks (80%).²² A retrospective Austrian nationwide study of 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ MG reported that 26% of patients were in remission 3 months after treatment with varying dosing protocols of RTX. At a median of 20 months, 43% were in remission and 25% achieved MM status.²³ A single center retrospective study of 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+ and 4 double seronegative MG patients found that muscle strength improved significantly from baseline at 6 months, and then stabilized up to 36 months, and PIS was improved in 43% at 6 months.²⁴ A retrospective combined analysis of previously

published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 reported that 72% of MuSK-Ab+ MG and 30% of AChR-Ab+ MG patients treated with RTX achieved MM status or better.²⁵ The number of cycles of RTX varied but did not have an effect on the response. A recent systematic review of previous studies of 165 patients with AChR-Ab+ MG treated with RTX concluded that despite heterogeneous outcome measures, significant clinical improvement was seen in 113 patients (68%), with 36% achieving remission.²⁶ A Phase II RCT of RTX (Beat-MG) enrolled 52 patients with generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG on a stable regimen of prednisone for 4 weeks or prednisone plus another IS agent for 6 months.²⁷ Two cycles of RTX 6 months apart were compared to placebo with the primary outcome being a steroid-sparing effect ($\geq 75\%$ reduction in mean daily prednisone requirements in the 4 weeks prior to week 52 compared to the 4-week period prior to randomization). The study was designed to assess futility (non-superiority). Preliminary results reported that the area under the curve for prednisone was not significantly different between RTX and placebo groups, with 60% on RTX and 56% on placebo achieving the primary outcome. There were no significant differences in mean QMG or MG-composite (MGC) changes between the groups. The study suggests that in mildly to moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG, RTX is unlikely to have a clinically meaningful steroid-sparing effect over 12 months.

Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in MG. One was RTX related, although the patient had previously received other IS agents,²⁸ another patient was on azathioprine and prednisone²⁹ and the third patient was on prednisolone, IVIg and azathioprine.³⁰

Methotrexate:

- 1. While evidence from RCTs is lacking, oral methotrexate may be considered as a steroid-sparing agent in patients with generalized MG who have not tolerated or responded to steroid-sparing agents that are better supported by RCT data. (Median 9, range 5-9)

Studies on the use of methotrexate (MTX) in MG are limited and the available data do not provide convincing evidence of efficacy. In a retrospective case series of 16 patients with MG treated with MTX, (abstract only) 8 patients reduced pyridostigmine doses and 6 showed "clinical improvement."³¹ A prospective open-label case series published only as an abstract reported that 14 of 16 MG patients treated with MTX had an improved PIS on mean follow-up of 20.6 months.³² In a single-blinded trial, 24 patients with generalized MG on prednisone were randomized to MTX (11) or azathioprine (13).³³ At 24 months the average prednisone dose required to achieve and maintain MM status was lower in both MTX and azathioprine treated patients but was not different between the groups. At months 10 and 12, the prednisone dose was lower in the MTX group but the confidence interval includes clinically meaningful and nonmeaningful effects. Similar proportions of both groups achieved MM status, and there were no differences in QMG or MG-activity of daily living (MG-ADL) scores between the groups.³³ An RCT enrolled 50 patients with AChR-Ab+ MG taking prednisone at a dose of $\geq 10\text{mg/day}$.³⁴ Patients were randomized 1:1 to MTX 20 mg/week or placebo. There was no difference in the primary outcome measure, the area under the prednisone dose-time curve between months 4 and 12, and the mean 12-month change in QMG, MMT, MG-Quality of life (MG-QoL), MG-ADL and MGC were no different between treatment groups.

Eculizumab:

- 1. Eculizumab should be considered in the treatment of severe, refractory, AChR-Ab+ generalized MG. (Median 9, range 2-9)
- 2. The role of eculizumab in the treatment of MG is likely to evolve over time. Until further data become available to allow comparisons of cost and efficacy with other treatments, eculizumab should be considered after trials of other immunotherapies have been unsuccessful in meeting treatment goals. (Median 9, range 5-9)
- 3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) or other local guidelines regarding immunization against meningococcal meningitis should be followed prior to treatment with eculizumab. (Median 9, range 8-9)
- 4. Future research should include assessment of the duration of eculizumab therapy necessary to achieve and maintain treatment goals, its efficacy in other MG populations (MG with thymoma, seronegative MG), and in other stages of disease (MG crises, exacerbations, early therapy in non-refractory AChR-Ab+ MG). (Median 8, range 4-9)

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the terminal C5 complement molecule.³⁵ Eculizumab prevents the formation of the membrane attack complex (MAC) and reduces damage caused by complement-fixing AChR antibodies.³⁶ In a Phase II crossover RCT of 14 patients with refractory generalized AChR-Ab+ MG, at the end of the first treatment period, 6/7 (86%) of eculizumab-treated patients achieved the primary endpoint of a 2-point reduction in the QMG score, compared to 57% with placebo.³⁷ A repeated measures mixed model of data from all visits revealed significant differences in QMG score favoring eculizumab. Eculizumab was well tolerated. In a phase III international multicenter RCT of 125 patients with refractory generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG (REGAIN), the primary outcome measure of change in MG-ADL score from baseline to week 26, measured by worst-rank ANCOVA, was not significantly different ($p=0.0698$) between eculizumab and placebo arms.³⁸ However, QMG score change on worst-rank

ANCOVA, all pre-specified secondary endpoints (changes in QMG, MGC and MG-QOL15 scores and responder analyses of QMG and MG-ADL scores) and multiple sensitivity analyses showed a significant benefit for eculizumab. Participants who completed the 26-week REGAIN study were followed in an open label extension (OLE) within 2 weeks of completing REGAIN.³⁹ A pre-planned interim analysis of the OLE at 22.7 months median follow-up found a reduction in MG exacerbations by 75% compared to the year before REGAIN. In addition, 56% (65/116) of patients achieved MM status or pharmacologic remission. The magnitude of response on all clinical measures for the placebo patients in REGAIN who crossed over to receive eculizumab in the OLE was similar to the eculizumab treated patients in REGAIN. A clinically meaningful response in MG-ADL and QMG scores was seen in 55% and 39.7% of patients, respectively. Eculizumab was well tolerated. One case of meningococcal meningitis occurred despite vaccination in the OLE and the patient was successfully treated.

Vaccination against *Neisseria meningitidis* (both meningococcal conjugate MenACWY and serogroup B or MenB) is required at least 2 weeks prior to starting treatment with eculizumab. The conjugate ACWY vaccines available in the USA include Menveo[®] (1 dose, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Menactra[®] (1 dose, single booster 4 years after initial dose if needed, Sanofi Pasteur, Inc.). The two brands of MenB vaccine are Bexsero[®] (2 dose series, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Trumenba[®] (3 dose series, Pfizer, Inc.). The brands are not interchangeable, and a course should be completed with the same brand of the vaccine for all doses. The vaccine does not confer absolute protection against meningococcal meningitis. Antibiotic coverage, for at least 4 weeks after immunization is recommended if eculizumab is started prior to the two-week period post-vaccination. The recommendations for antibiotic coverage vary. Penicillin VK 250-500 mg every 12 hours is usually the first line chemoprophylaxis. 40, 41 Erythromycin 500 mg twice daily, Azithromycin 500 mg daily or Ciprofloxacin 500 mg daily are alternatives for penicillin allergic patients.⁴⁰⁻⁴² However, both fluoroquinolones and macrolides can worsen MG. Chemoprophylaxis of meningococcal infections in penicillin allergic patients can therefore be challenging, and infectious disease consultation may be required.

Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs):

- 1. The risk of MG and other immune-mediated neurologic illnesses should be discussed with patients who are candidates for ICIs. (Median 9, range 5-9)
- 2. At this time, there is no evidence to either support or refute the utility of AChR antibody testing in patients without MG prior to starting ICIs. (Median 8, range 7-9)
- 3. MG associated with ICIs is generally severe, with a high rate of respiratory crises. (Median 8, range 5-9)
- 4. Pre-existing MG does not constitute an absolute contraindication to the use of ICIs, at least in patients with well-controlled disease (MM status or better). However, in these patients:
 - a. It may be prudent to avoid combined therapy (anti-CTLA-4 plus anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies), given the higher potential for severe irAEs.
 - b. Close clinical monitoring, particularly of respiratory and bulbar function, is mandatory.
 - c. Although the therapeutic response to ICIs seems to be less satisfactory in patients receiving immunosuppressants, MG treatment should be maintained and may even be restarted in patients whose MG is in remission prior to treatment with ICIs. (Median 8, range 5-9)
- 5. Early aggressive treatment with high-dose steroids in combination with plasma exchange or IVIg may be required in patients who develop overt MG while on ICIs. The decision to withdraw ICIs is determined by the oncologic status. (Median 8, range 7-9)

Immune checkpoints (ICPs) are most often inhibitory molecules expressed on the surface of T cells, which modulate the immune response and prevent host tissue damage due to uncontrolled responses to foreign or self-antigens. The immune inhibitory cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PDL1) are the best-characterized ICPs and are targeted in cancer immunotherapy. CTLA-4 reduces T-cell activation, competing with CD28 in binding B7 molecules (CD80 and CD86) on antigen-presenting cells. PD-1 binds its ligands (PD-L1 and PD-L2) and reduces activated T-cell proliferation through the inhibition of specific phosphorylation pathways.^{43, 44} Monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 and PD-L1 act by blocking these inhibitory ICP molecules in order to stimulate antitumor immunity (immune checkpoint inhibitors, ICIs). These include the CTLA-4 inhibitor ipilimumab, PD-1 inhibitors pembrolizumab, nivolumab and cemiplimab, and the PDL-1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab. Because of the up-regulation of the immune response, multisystem immune-related adverse events (irAEs) such as skin rash, thyroid dysfunction, pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, hypophysitis, and neurologic disorders including MG have been reported in patients receiving checkpoint inhibitors. The literature on irAEs of these drugs is rapidly evolving. De novo MG has been reported in patients treated with anti-CTLA-4 agents (ipilimumab),⁴⁵ PD1 inhibitors (nivolumab or pembrolizumab)⁴⁵⁻⁴⁷ and with combined (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or

PD-L1) therapy.⁴⁵ The estimated frequency of MG among patients treated with PD-1 inhibitors ranges from 0.12% to 0.2%.⁴⁸⁻⁵² Exacerbation of pre-existing MG and subclinical AChR-Ab+ MG has been reported in patients treated with PD-1 inhibitors.^{45, 53, 54}

MG onset or exacerbation varies in severity and generally occurs in the early phase of treatment. MG can overlap with other immune-mediated peripheral and central neurological syndromes.^{48, 55} In a review of the literature combined with a single center experience, of 63 patients with MG due to ICIs, 52 had new onset MG and 11 had a flare of preexisting MG. Most received PD1 therapy. Concurrent myositis was diagnosed in 24 patients (37%), and myocarditis in five (8%); two had the triad of MG/myositis/myocarditis. Median time from ICI initiation to developing MG was 4 weeks (6 days- 16 weeks). Respiratory failure requiring mechanical ventilation occurred in 29 patients (45%). Patients with MG/myositis/myocarditis developed respiratory failure more frequently than those with MG alone (54% vs. 42%). AChR-Ab titers were elevated in 37/56 (66%) of tested patients. Three patients had AChR-Ab when tested before ICI initiation and antibody titers increased at least 2-fold after ICI initiation. Intravenous corticosteroids were used in 59/63 patients. Thirty-eight patients received steroids as first line therapy and 24 (63%) improved. Four patients with ocular MG developed respiratory insufficiency after corticosteroid treatment. MG symptoms completely resolved in 12 patients (19%), improved in 34 (55%), and worsened in 16 (26%).⁵¹ In a review of 1834 patients receiving ICIs, four had MG, of whom one was AChR- Ab+. Three were associated with myositis. Three MG patients received combined CTLA-4 and PD1 ICIs and one received a CTLA4 ICI. Concurrent occurrence of MG with myocarditis and thyroiditis was also noted.⁵⁰ The diagnosis of ICI related MG can be challenging. Many cancer patients have fatigue or generalized weakness. The recognition of underlying neuromuscular disease may be delayed by the focus on the oncologic illness. Concurrent myositis may make MG difficult to diagnose especially when associated with ocular and bulbar weakness. Seronegative MG appears to be more frequent in these patients, making the diagnosis even more challenging.⁵⁰ The severity of the illness may be the result of multiple concurrent conditions including MG, myositis and myocarditis. Central nervous system involvement may occur in conjunction with MG or MG-myositis overlap.⁵⁰ Corticosteroid therapy appears to result in favorable outcomes.⁵⁰

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

**Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 08 of 12, August 2025)
am 11.08.2025**

#	Suchschritt
1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees
2	(myastheni*):ti,ab,kw
3	(Lambert AND Eaton*):ti,ab,kw
4	MeSH descriptor: [Neuromuscular Junction Diseases] this term only
5	MeSH descriptor: [Neuromuscular Diseases] this term only
6	("neuromuscular junction" OR "neuro-muscular junction" OR "neuromuscular transmission" OR "neuro-muscular transmission"):ti,ab,kw
7	((neuromuscular OR "neuro-muscular") AND (disease* OR disorder*)):ti
8	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7
9	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2020 to present, in Cochrane Reviews
10	#8 with Cochrane Library publication date from Aug 2023 to present, in Cochrane Reviews
11	#9 NOT #10

Leitlinien und systematische Reviews in PubMed am 11.08.2025

verwendete Suchfilter für Leitlinien:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

verwendete Suchfilter für systematische Reviews:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 15.01.2025.

#	Suchschritt
	Leitlinien
1	myasthenia gravis[mh]
2	myastheni*[tiab]
3	Lambert[tiab] AND Eaton*[tiab]
4	AChR[tiab] OR acetylcholine receptor*[tiab] OR ACh receptor*[tiab] OR cholinergic receptor*[tiab]
5	MuSK[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])
6	LRP4[tiab] OR ((lipoprotein[tiab] OR LDL[tiab]) AND related[tiab] AND protein[tiab])
7	MG[tiab] OR AB[tiab] OR antibod*[tiab] OR autoantibod*[tiab]
8	(#4 OR #5 OR #6) AND #7
9	"Neuromuscular Junction Diseases"[Mesh:NoExp]
10	"Neuromuscular Diseases"[Mesh:NoExp]

#	Suchschritt
11	neuromuscular junction[tiab] OR neuro-muscular junction[tiab] OR neuromuscular transmission[tiab] OR neuro-muscular transmission[tiab]
12	(neuromuscular[ti] OR neuro-muscular[ti]) AND (disease*[ti] OR disorder*[ti])
13	#1 OR #2 OR #3 OR #8 OR #9 OR #10 OR #11 OR #12
14	(#13) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[ti] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
15	(#14) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
16	(#15) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews
17	#1 OR #2 OR #3 OR #8
18	(#17) AND ("systematic review"[pt] OR "meta-analysis"[pt] OR "network meta-analysis"[mh] OR "network meta-analysis"[pt] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR (("evidence-based medicine"[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND "review"[pt]) OR (((("evidence based"[tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND (survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemonikos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR "technical report"[pt] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
19	(#18) AND ("2020/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
20	(#19) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
21	(#20) NOT ("retracted publication"[pt] OR "retraction notice"[pt] OR "retraction of publication"[pt] OR "preprint"[pt])
	systematische Reviews ohne Leitlinien
22	#21 NOT #16
23	(#22) AND ("2023/08/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])

#	Suchschritt
24	#22 NOT #23

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 11.08.2025

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)
- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 7.0 [online]. AWMF-Registernummer 030-087. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2024. [Zugriff: 11.08.2025]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2025-01.pdf.
2. **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-122.
3. **Pavlekovics M, Engh MA, Lugosi K, Szabo L, Hegyi P, Terebessy T, et al.** Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in worsening myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis with special attention to faster relapse control. *Biomedicines* 2023;11(12):3180.

[A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>

[B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.021>

**Schriftliche Beteiligung der wissenschaftlich-medizinischen
Fachgesellschaften und der Arzneimittelkommission der
deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) zur Bestimmung der
zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V**

- keine eingegangenen schriftlichen Rückmeldungen gem. § 7 Absatz 6 VerfO