

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nipocalimab (Imaavy®)

Johnson & Johnson

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 17.12.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	14
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	26
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	36

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	20
Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen)	21
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-13: Empfohlenes Dosierungsschema	36

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Anti-AChR-positiv	AChR-Antikörper-positiv
Anti-MuSK-positiv	MuSK-Antikörper-positiv
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
C5-Inhibitor	Komplementinhibitor
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
EQ-5D VAS	Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensionen
EU	Europäische Union
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	generalisierte Myasthenia gravis
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, deutsche Modifikation
IgG	Immunglobulin G
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
LRP4	Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4
MAC	Membrane Attack Complex
MAH	Marketing Authorisation Holder
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

MG-QoL15r	Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised)
ml	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MW	Mittelwert
PE	Plasma-Austausch (plasma exchange)
PedsQL	Pediatric Quality of Life Inventory
PGIC	Patient Global Impression of Change
PGIS	Patient Global Impression of Severity
PLEX	Plasmapherese
PT	Preferred Term (nach MedDRA)
PZN	Pharmazentralnummer
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie
RMP	Risikomanagement-Plan
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
S2k-Leitlinie	S2k-Leitlinie (Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie)
UE	Unerwünschtes Ereignis
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Johnson & Johnson
Anschrift:	Johnson & Johnson Platz 1 41470 Neuss Deutschland

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	Janssen-Cilag International NV
Anschrift:	Turnhoutseweg 30 B-2340 Beerse Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nipocalimab
Handelsname:	Imaavy®
ATC-Code:	L04AL03
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	50233
Pharmazentralnummer (PZN)	19752636 19752613
ICD-10-GM-Code	ICD-10-GM G70.0
Alpha-ID	<p>Begriffe nicht ausschließlich für die Erkrankung "Myasthenia Gravis" zutreffend; hier aufgeführt, weil diese Alpha-IDs dem spezifischen ICD-10-GM-Code für die Myasthenia Gravis (ICD-10-GM G70.0) zugeordnet sind</p> <ul style="list-style-type: none"> • I118117 Autoimmune Myasthenia gravis • I81698 Erb-Goldflam-Syndrom • I81699 Erb-Oppenheimer-Goldflam-Syndrom • I75614 Goldflam-Erb-Krankheit • I128172 Juvenile Myasthenia gravis • I18562 Myasthenia gravis • I18566 Myasthenia gravis pseudoparalytica • I18565 Myasthenia pseudoparalytica • I18563 Myasthenieptose • I18567 Myasthenische Bulbärparalyse

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
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.	Decision Date: 28.11.2025 Notification Date: 01.12.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Eculizumab (für refraktäre Patienten) <i>oder</i> Efgartigimod alfa <i>oder</i> Ravulizumab <i>oder</i> Rozanolixizumab <i>oder</i> Zilucoplan
B	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Rozanolixizumab
C	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Eculizumab
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen	<u>Best Supportive Care (BSC)</u>

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

	und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Beratungsgespräche mit dem G-BA

Für den Wirkstoff Nipocalimab nahm Johnson & Johnson zwei Beratungsgespräche zur zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch

Das erste Beratungsgespräche fand am 11.02.2021 zu folgendem, vorläufig geplantes Anwendungsgebiet statt:

„Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die bei Behandlung mit Standardtherapie noch Residualsymptome aufweisen“

Der G-BA hat im Rahmen der initialen Beratung folgende zVT für das oben genannte Anwendungsgebiet benannt:

Erwachsene Patienten mit gMG, die bei der Behandlung mit Standardtherapie noch Residualsymptome aufweisen:

- Therapie nach Maßgabe des Arztes

Zudem wurde durch den G-BA darauf hingewiesen, dass die unveränderte Fortführung einer unzureichenden (Standard-)Therapie nicht der Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie entspricht, sofern zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses noch Therapieanpassungen im Sinne einer Therapieoptimierung bestehen.

Ein weiteres Beratungsgespräch zur zVT fand am 01. März 2024 zu dem vorläufig geplanten Anwendungsgebiet statt:

„Nipocalimab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung für die Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (MG) bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren.“

Der G-BA hat im Rahmen dieser zweiten Beratung folgende zVT für das oben genannte Anwendungsgebiet benannt:

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen:
- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab
- b) Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen:
- Rituximab
- c) Erwachsene mit seronegativer oder LRP4-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen:
- Best-Supportive-Care
- d) Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver refraktärer gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen:
- Eculizumab
- e) Jugendliche mit AChR-Antikörper-positiver nicht-refraktärer gMG, oder mit MuSK- oder LRP4-Antikörper-positiver gMG oder seronegativer gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen:
- Best-Supportive-Care

Hinweis: Patienten mit LRP4-Antikörper-positiver gMG (LRP4: Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4) sind nicht Teil des zugelassenen Anwendungsgebietes von Nipocalimab.

Ableitung der zVT auf Basis der Beratungsergebnisse und der aktuellen Informationsgrundlage

Unter Bezugnahme auf die Beratungsergebnisse des G-BA (finale Niederschrift zum gegenständlichen Anwendungsgebiet) sowie die aktuelle Zulassungssituation und Leitlinienempfehlungen wird die Wahl der zVT für die einzelnen Patientenpopulationen wie folgt begründet:

Für Patientenpopulation A) Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen, wurden vom G-BA Eculizumab (für refraktäre Patienten), Efgartigimod alfa und Ravulizumab als zVT benannt. Unter Berücksichtigung der aktuellen Marktsituation und der deutschen S2k-Leitlinie kommen zusätzlich Rozanolixizumab und Zilucoplan als zVT in Frage. Beide Wirkstoffe sind seit dem 01.03.2024 in Deutschland kommerziell verfügbar und wurden vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bewertet (Beschlüsse vom 15.08.2024). Für Rozanolixizumab wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt, für Zilucoplan kein Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zVT. Die Leitlinie empfiehlt diese Wirkstoffe

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusammen mit Eculizumab, Ravulizumab und Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei hoher Krankheitsaktivität. Daher wird die zVT für diese Population um Rozanolixizumab und Zilucoplan ergänzt.

Für Patientenpopulation B) Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen, wurde in der zweiten G-BA-Beratung vom 01. März 2024 Rituximab als zVT benannt, obwohl es für das Anwendungsgebiet nicht zugelassen ist. Diese Festlegung erfolgte, da zum damaligen Zeitpunkt keine zugelassenen Alternativen verfügbar waren. Seit dem 05.01.2024 steht mit Rozanolixizumab eine zugelassene Therapieoption für Anti-MuSK-positive Patienten zur Verfügung, die seit dem 01.03.2024 kommerziell verfügbar ist und vom G-BA bewertet wurde (nicht quantifizierbarer Zusatznutzen). Insbesondere unter Berücksichtigung der Tatsache, dass für Anti-MuSK-positive Patienten mit Rozanolixizumab nun eine zugelassene Therapieoption zur Verfügung steht sowie diese in der aktuellen S2k-Leitlinie empfohlen wird, sieht es Johnson & Johnson nicht mehr als angemessen an, die zulassungsüberschreitende Anwendung gemäß § 6 Absatz (Abs.) 2 Satz 3 Nr. 1 Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln (AM-NutzenV) anzuwenden und Rituximab als zVT zu benennen.

Johnson & Johnson folgt dem G-BA in der Benennung der zVT der folgenden Patientenpopulationen gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Nipocalimab auf Grundlage des zweiten Beratungsgesprächs:

C) Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab

D) Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Best Supportive Care

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Die Aussagen zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen für den Wirkstoff Nipocalimab und SoC im zu bewertenden Anwendungsgebiet werden im Rahmen des Evidenztransfers aus den Ergebnissen der multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-3-Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 abgeleitet. Für die Ableitung des Zusatznutzens wird die im Rahmen des Evidenztransfers relevante Teilpopulation bestehend aus Patienten mit AChR-Antikörper-positiver (Anti-AChR-positiver) nicht-refraktärer oder MuSK-Antikörper-positiver (MuSK-positiver) gMG der Studie VIVACITY-MG3 herangezogen.

Die Patientenpopulation der Studie VIVACITY-MG3 kann grundsätzlich als repräsentativ für den deutschen Versorgungskontext angesehen werden (vgl. Modul 4, Abschnitt 4.3.1.2.1). Die Studienpopulation ist in der relevanten Teilpopulation der Studie VIVACITY-MG3 in den demographischen Patientencharakteristika mit der Zielpopulation in Deutschland vergleichbar, sodass angenommen wird, dass die in der Studie VIVACITY-MG3 beobachteten klinischen Effekte auch in der deutschen Zielpopulation unter Alltagsbedingungen in der medizinischen Versorgung auftreten können. Daher kann unter Berücksichtigung der mit der Übertragbarkeit klinischer Daten verbundenen Unsicherheiten grundsätzlich davon ausgegangen werden, dass die Ergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Der nachfolgende Abschnitt fasst die Ergebnisse der Analysen von Nipocalimab und SoC gegenüber der zVT im Rahmen des Evidenztransfers aus den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 entlang der in der Studie erhobenen patientenrelevanten und klinisch relevanten Endpunkte in den Nutzenkategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit und Verträglichkeit zusammen. Zudem wird auf Endpunktebene ein Abgleich der Effektrichtungen zwischen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und einarmigen Studie VIBRANCE-MG vorgenommen, um das Kriterium zur vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit bei Jugendlichen und Erwachsenen im Anwendungsgebiet zu prüfen. Die Bestätigung der vergleichbaren Wirksamkeit und Verträglichkeit dient als Grundlage zur Durchführbarkeit des Evidenztransfers. Die Ableitung

des Zusatznutzens basiert nach Bestätigung aller Kriterien auf den Daten der Studie VIVACITY-MG3.

Abgleich der Effektrichtungen der Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG

Die Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 und die pädiatrische, einarmige Studie VIBRANCE-MG zeigen über alle Nutzenkategorien sowie über die vergleichbaren Endpunkte hinweg gleichgerichtete Effekte. In den Ergebnissen der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 sind die Effektschätzer für das relative Risiko (RR) in den Endpunktkategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Betrachtung der Verbesserung jeweils >1 und zeigen damit konsistent positive Effekte von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC. Die mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24 in der Studie VIBRANCE-MG nimmt in den Endpunkten *MG-ADL*, *QMG*, *PGIS*, *PGIC* und dem *Neuro-QoL Pediatric Fatigue* negative Werte an. Dabei stellen höhere Werte bei allen genannten Instrumenten eine größere Beeinträchtigung dar, sodass die Ergebnisse jeweils als Verbesserung der Krankheitslast bzw. Lebensqualität der jugendlichen Patienten durch Nipocalimab + SoC zu werten sind. Bei den Endpunkten *EQ-5D 5Y VAS* und *PedsQL* repräsentieren höhere Werte jeweils eine niedrigere Beeinträchtigung bzw. eine bessere Lebensqualität, sodass auch hier die Ergebnisse zu den jugendlichen Patienten für konsistent positive Ergebnisse zugunsten von Nipocalimab + SoC sprechen.

Insbesondere in den Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*, in denen in der Studie VIVACITY-MG3 statistisch signifikante Verbesserungen zugunsten von Nipocalimab + SoC beobachtet werden (*MG-ADL*: RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059, *QMG*: RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115), zeigen sich übereinstimmend entsprechende gleichgerichtete Effekte für die jugendlichen Patienten in der Studie VIBRANCE-MG (*MG-ADL*: MW±SD=-2,57±0,54, *QMG*: MW±SD=-4,93±3,81). Die beobachteten Mittelwertveränderungen liegen in einer Größenordnung, die – auf individueller Ebene – gemäß S2k-Leitlinie als klinisch bedeutsam einzustufen ist (*MG-ADL* ≥ 2 Punkte, *QMG* ≥ 3 Punkte).

Die European Medicines Agency (EMA) bestätigt, dass die Wirksamkeitsergebnisse für die Jugendlichen mit denen für Erwachsene zu Woche 24 vergleichbar sind. Die Wirksamkeitsdaten für die Erwachsenen zu Woche 24 können daher auf die jugendliche Zielpopulation übertragen werden und es kann analog zu den Erwachsenen von einem anhaltenden klinisch relevanten Behandlungseffekt ausgegangen werden.

In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den patientenrelevanten Endpunkten konsistente Ergebnisse, die weder zugunsten noch zuungunsten von Nipocalimab + SoC ausfallen. In beiden Studien treten UE vorwiegend in niedrigeren Schweregraden auf. Schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen, treten in der Studie VIVACITY-MG3 nur in geringem Umfang auf und wurden in der Studie VIBRANCE-MG nicht beobachtet. Die statistisch signifikanten SOC bei UE (unabhängig vom Schweregrad), die in der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 beobachtet wurden, treten in

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Studie VIBRANCE-MG unter den Jugendlichen in einem unter Berücksichtigung der kleinen Fallzahlen vergleichbaren Ausmaß wie bei den Erwachsenen auf. Es liegen keine Hinweise vor, die einer Übertragung der Sicherheitsdaten der erwachsenen Patienten zu Woche 24 innerhalb des nutzenbewertungsrelevanten Anwendungsgebietes auf die jugendliche Zielpopulation entgegenstehen.

Der Abgleich der Effektrichtungen beider Studien zeigt konsistente Effekte über alle Endpunktkategorien hinweg. Die vorliegende Evidenz erlaubt die Übertragung der Studiendaten der Erwachsenen (VIVACITY-MG3) auf die Jugendlichen (VIBRANCE-MG) und das Treffen belastbarer Aussagen über das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens von Nipocalimab bei jugendlichen Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit Anti-AChR-positiver nicht-refraktärer oder MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Die Ableitung des Zusatznutzens basiert im Folgenden auf den Ergebnissen der Studie VIVACITY-MG3, die einen direkten Vergleich gegenüber der für die jugendlichen Patienten relevanten zVT Placebo + SoC ermöglicht.

*Ableitung des medizinischen Zusatznutzen***Mortalität*****Gesamtüberleben***

In der Studie VIVACITY-MG3 wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzendimension Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.

Morbidität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens für die jugendlichen Patienten in der Nutzenkategorie Morbidität wird aus den patientenrelevanten Endpunkten *MG-ADL*, *QMG*, *EQ-5D VAS*, *PGIS* und *PGIC* der Studie VIVACITY-MG3 abgeleitet.

MG-ADL

Für den Endpunkt *MG-ADL* (*Verbesserung \geq Schwellenwert 4*) zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059). Nipocalimab + SoC führt zu einer schnellen und über 24 Wochen anhaltenden, signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung im *MG-ADL*. Bereits nach 2 Wochen zeigt sich eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR=3,33 [1,40; 7,93]; p=0,0065), die in vergleichbarem Ausmaß bis Woche 24 anhält. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR= 4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108). Die statistisch signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *MG-ADL* stellt einen relevanten und bedeutsamen Vorteil

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

QMG

Für den Endpunkt *QMG (Verbesserung \geq Schwellenwert 6)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC (RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115). Die statistisch signifikante Verbesserung zeigt sich bereits früh zu Woche 4 (RR=13,29 [1,89; 93,61]; p= 0,0094) und hält bis Woche 24 an. Auch bei jüngeren Erwachsenen zwischen 18 und 44 Jahren zeigt sich in der Subgruppe eine statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab + SoC im Vergleich zu Placebo + SoC (RR= 9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272). Die signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß QMG stellt einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC dar, der auf die jugendlichen Patienten ab 12 Jahren übertragen werden kann.

EQ-5D VAS

Für den Endpunkt *EQ-5D VAS (Verbesserung \geq Schwellenwert 15)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIS

Für den Endpunkt *PGIS (Verbesserung \geq Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

PGIC

Für den Endpunkt *PGIC (Verbesserung \geq Schwellenwert 1)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Lebensqualität wird aus dem patientenrelevanten Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue* abgeleitet.

Neuro-QoL Fatigue

Für den Endpunkt *Neuro-QoL Fatigue (Verbesserung \geq Schwellenwert 12)* zeigt sich in der Studie VIVACITY-MG3 zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Studienarmen.

Sicherheit und Verträglichkeit

Der medizinische Nutzen und das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens in der Nutzenkategorie Verträglichkeit wird aus den Endpunkten *Gesamtraten der Verträglichkeit*, den *UE von besonderem Interesse*, den *UE auf Ebene der SOC und PT* sowie dem patientenberichteten Fragebogen C-SSRS abgeleitet.

Gesamtraten der Verträglichkeit

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den *Gesamtraten der Unerwünschten Ereignisse* (jegliche UE, schwerwiegende UE, UE, die zum Tod führen und UE, die zum Therapieabbruch führen).

UE auf Ebene der SOC und PT

Auf Ebene der SOC und PT liegen keine statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse für die Schweregrade schwerwiegende UE und UE, die zum Therapieabbruch führen vor. Im Folgenden werden ergänzend die statistisch signifikanten unerwünschten Ereignisse auf Ebene der SOC und PT im Schweregrad jegliche UE dargestellt:

SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie Jegliche UE in der *SOC Erkrankungen des Nervensystems* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SOC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SOC. Die Ereignisse der SOC Erkrankungen des Nervensystems lassen sich unter anderem den nicht statistisch signifikanten PT *Kopfschmerzen* und *Myasthenia Gravis* zuordnen.

SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie Jegliche UE in der *SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SoC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SoC.

SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein statistisch signifikantes gehäuftes Auftreten von Ereignissen der Kategorie Jegliche UE in der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* unter der Behandlung mit Nipocalimab + SOC im Vergleich zur Therapie mit Placebo + SOC. Die Ereignisse der *SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort* lassen sich unter anderem den PT *Ödem peripher* und dem PT *Fieber* zuordnen.

PT Muskelspasmen aus der SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenenerkrankungen – jegliche UE

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich ein leicht gehäuftes Auftreten der PT *Muskelspasmen* im Interventionsarm mit Nipocalimab + SoC. Muskelspasmen können zum Beispiel durch Veränderungen in der neuromuskulären Reizübertragung indirekt mit der IgG-Reduktion

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

zusammenhängen. Im Rahmen der Studie VIVACITY-MG3 wurde jedoch weder ein gehäuftes Auftreten bei Patienten mit starker IgG-Reduktion noch eine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung des Ereignisses zu Nipocalimab beobachtet. Die in der Studie VIVACITY-MG3 beobachteten Muskelspasmen waren mild bis moderat und führten nicht zu Therapieabbrüchen.

UE von besonderem Interesse

In der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich zu Woche 24 kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen in den UE von besonderem Interesse.

Columbia Suicide Severity Rating Scale (C-SSRS)

Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.

Subgruppenanalysen

Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen der Studie VIVACITY-MG3 zeigen keine Anzeichen von Effektunterschieden in den aufgeführten Subgruppen. Statistisch signifikante Interaktionen treten bei allen Endpunkten nur vereinzelt auf. Es ist kein Muster der Belege für eine Interaktion bei den untersuchten Subgruppenvariablen zu erkennen, welches auf einen nachweislichen konsistenten Effektunterschied in einer bestimmten Subgruppe schließen lässt. Die Ergebnisse der Subgruppenanalysen sind insgesamt konsistent zum Ergebnis der Gesamtpopulation und stehen einem Evidenztransfer der Daten aus der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 auf die jugendliche Patientenpopulation nicht entgegen.

Geben Sie in Tabelle 1-7 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Nein
B	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Nein
C	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Nein
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens basierend auf der Studie VIVACITY-MG3 (VIBRANCE-MG zum Abgleich der Effektrichtungen)

Ergebnisse zu den erhobenen Endpunkten in den Studien VIVACITY-MG3 (Nipocalimab + SoC vs. Placebo + SoC) und VIBRANCE-MG (Nipocalimab + SoC)	
Effektschätzer, 95%-KI, p-Wert	
Gesamtbewertung Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens Hinweis für einen geringen Zusatznutzen	
Studie VIVACITY-MG3 (Finaler Datenschnitt, 17.11.2023)	Studie VIBRANCE-MG (2. Intervall-Datenschnitt, 23.08.2024)
Nipocalimab + SOC vs. Placebo + SOC	Nipocalimab + SOC
Mortalität	
Gesamtüberleben	
In den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG wurde Mortalität nicht als eigenständiger Endpunkt erhoben, sondern innerhalb der Nutzenkategorie Sicherheit im Rahmen der Erfassung von unerwünschten Ereignissen, die zum Tod führen, untersucht.	
Morbidität	
MG-ADL	
Verbesserung \geq Schwellenwert 4 zu Woche 24: RR=2,81 [1,35; 5,86]; p=0,0059	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=-2,57 \pm 0,54
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR= 4,12 [1,39; 12,24]; p=0,0108	
QMG	
Verbesserung \geq Schwellenwert 6 zu Woche 24: RR=4,61 [1,41; 15,06]; p=0,0115	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=-4,93 \pm 3,81
Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR=9,27 [1,29; 66,93]; p=0,0272	
EQ-5D VAS	EQ-5D 5Y VAS
Verbesserung \geq Schwellenwert 15 zu Woche 24: RR=2,10 [0,88; 5,03]; p=0,0944	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=10,00 \pm 10,80
PGIS	
Verbesserung \geq Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,78 [0,94; 3,36]; p=0,0756	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=-0,90 \pm 0,69
PGIC	
Verbesserung \geq Schwellenwert 1 zu Woche 24: RR=1,30 [0,82; 2,08]; p=0,2658	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=-2,43 \pm 0,79

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abgleich der Effektrichtungen für Morbidität	
In der Endpunktkategorie Morbidität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SOC	
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
Neuro-QoL Fatigue	Neuro-QoL Pediatric Fatigue
Verbesserung \geq Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,32 [0,68; 2,58]; p=0,4088	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=-6,90 \pm 7,03
MG-QoL 15r	
Verbesserung \geq Schwellenwert 12 zu Woche 24: RR=1,35 [0,75; 2,44]; p=0,3212	
	PedsQL
	Mittlere Änderung zwischen Baseline und Woche 24: MW \pm SD=8,23 \pm 10,14
Abgleich der Effektrichtungen für Gesundheitsbezogene Lebensqualität	
In der Endpunktkategorie Gesundheitsbezogene Lebensqualität zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte zugunsten von Nipocalimab und SOC	
Sicherheit und Verträglichkeit	
Jegliche UE	
40/51 (78,4%) vs. 27/39 (69,2%) RR=1,06 [0,85; 1,33]; p=0,5737	8/8 (100%)
Schwerwiegende UE	
4/51 (7,8%) vs. 4/39 (10,3%) RR=0,67 [0,18; 2,51]; p=0,5534	0/8 (0%)
UE, die zum Tod führen	
1/51 (2,0%) vs. 1/39 (2,6%) RR=0,77 [0,05; 12,64]; p=0,8517	0/8 (0%)
UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führen	
4/51 (7,8%) vs. 3/39 (7,7%) RR=1,01 [0,25; 4,20]; p=0,9832	0/8 (0%)
UE von besonderem Interesse	
Für die UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zugunsten oder zuungunsten von Nipocalimab und SoC vor.	Für den Endpunkt UE von besonderem Interesse treten keine Ereignisse auf.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Sonstige statistisch signifikante UE aus SOC und PT ^a	
<p>SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 23/51 (45,1%) vs. 5/39 (12,8%) RR=3,44 [1,47; 8,06]; p=0,0045</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR= 4,36 [1,07; 17,77]; p=0,0397</p>	<p>SOC Erkrankungen des Nervensystems – Jegliche UE 3/8 (37,5%)</p>
<p>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 17/51 (33,3%) vs. 3/39 (7,7%) RR=3,67 [1,14; 11,88]; p=0,0300</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR= 2,91 [0,30; 28,28]; p=0,3575</p>	<p>SOC Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts – Jegliche UE 3/8 (37,5%)</p>
<p>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 16/51 (31,4%) vs. 2/39 (5,1%) RR=6,03 [1,24; 29,29]; p=0,0260</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: RR= 5,82 [0,75; 45,31]; p=0,0926</p>	<p>SOC Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort – Jegliche UE 2/8 (25,0%)</p>
<p>PT Ödem peripher Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39)</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 18,2% vs. 0% (2/11 vs. 0/16)</p>	<p>SOC Infektionen und parasitäre Erkrankungen – Jegliche UE 5/8 (62,5%)</p>
<p>PT Fieber Jegliche UE 11,8% vs. 0% (6/51 vs. 0/39)</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 27,3% vs. 0% (3/11 vs. 0/16)</p>	
<p>SOC Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen PT Muskelspasmen Jegliche UE 13,7% vs. 0% (7/51 vs. 0/39)</p> <p>Für Patienten zwischen 18 und 44 Jahren: 9,1% vs. 0% (1/11 vs. 0/16)</p>	

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

C-SSRS	
Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.	Für den Endpunkt C-SSRS treten keine Ereignisse auf.
Ableich der Effektrichtungen für Verträglichkeit	
In der Endpunktkategorie Verträglichkeit zeigen sich in den Studien VIVACITY-MG3 und VIBRANCE-MG gleichgerichtete Effekte.	
a: Für die Studie VIBRANCE-MG werden alle Ergebnisse dargestellt, bei denen in einer SOC oder einer PT mehr als ein Ereignis dokumentiert wurde	
Abkürzungen: C-SSRS: Columbia Suicide Severity Rating Scale; EQ-5D VAS: Visuelle Analogskala des EuroQoL 5 Dimensions; EQ-5D-Y: European Quality of Life 5 Dimension Youth; ITT: Intention-to-treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL 15r: Revised Myasthenia Gravis Quality of Life –15 Scale; Neuro-QoL Fatigue: Quality of Life in Neurological Disorders Fatigue; PGIC: Patient Global Impression of Change; PGIS: Patient Global Impression of Severity; PedsQI: Pediatric Quality of Life Inventory; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: System Organ Class; UE: Unerwünschte Ereignisse; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis	

Für die betroffenen jugendlichen Patienten im bewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet „Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen“ stellt die bereits generalisierte MG eine seltene, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung mit hohem medizinischem Bedarf dar. Mit Nipocalimab steht erstmals eine Therapieoption mit einem Neonataler Fc-Rezeptor (FcRn)-Blocker zur Verfügung, die sowohl für erwachsene als auch für jugendliche Patienten ab 12 Jahren mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist. Durch das breite Anwendungsgebiet adressiert Nipocalimab als FcRn-Blocker erstmalig auch solche Patientenpopulationen, die bisher nicht von einer zugelassenen innovativen Zusatztherapie profitieren konnten, obwohl sie unzureichend auf die Standardtherapie ansprechen. Hierzu zählen insbesondere Jugendliche ab 12 Jahren, die nicht für eine Behandlung mit Eculizumab in Frage kommen. Im Gegensatz zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Eculizumab ist Nipocalimab nicht auf therapierefraktäre Patienten beschränkt und auch jugendliche Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG sind von der Zulassung von Nipocalimab umfasst. Darüber hinaus stellt Nipocalimab aktuell den einzigen FcRn-Inhibitor dar, der für eine kontinuierliche statt einer zyklischen Gabe zugelassen ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im nutzenbewertungsrelevanten Teilanwendungsgebiet zeigen die Ergebnisse der Erwachsenenstudie VIVACITY-MG3 eine statistisch signifikante Verbesserung der Morbidität in den zentralen krankheitsspezifischen Endpunkten *MG-ADL* und *QMG*, die auch von den Subgruppenergebnissen für jüngere Erwachsene von 18 bis 44 Jahren bestätigt werden. Die Ergebnisse können zusätzlich durch die Ergebnisse der Studie VIBRANCE-MG für die jugendlichen Patienten bestätigt werden und sind somit zur Ableitung eines Zusatznutzens von Nipocalimab + SoC gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Placebo + SoC geeignet. Die Ergebnisse beider Studien zeigen, dass Nipocalimab in Kombination mit einer fortlaufenden Standardtherapie eine schnelle und über mindestens 24 Wochen anhaltende, signifikante und klinisch relevante Verbesserung ermöglicht. Während Nipocalimab einen zu anderen für Erwachsene verfügbaren FcRn-Blockern vergleichbar schnellen Beginn der Symptomlinderung aufzeigt, kann es durch seine kontinuierliche Gabe zusätzlich auch eine konsistente und anhaltende Krankheitskontrolle ermöglichen. Nipocalimab zeichnet sich zudem als gut verträgliche Therapie mit einem nebenwirkungsarmen Sicherheitsprofil aus. Für die unerwünschten Ereignisse zeigen sich bei der Betrachtung der *Gesamtraten* der Verträglichkeit weder Vorteile noch Nachteile zugunsten bzw. zuungunsten der Behandlung mit Nipocalimab + SoC gegenüber Placebo + SoC. Auf Ebene der SOC und PT zeigen sich ausschließlich auf Ebene der jeglichen UE (unabhängig vom Schweregrad) vereinzelt Nachteile für die Behandlung mit Nipocalimab. Bei den auftretenden unerwünschten Ereignissen handelt es sich allgemein um für FcRn-Inhibitoren bekannte, milde Nebenwirkungen, welche sich in der Versorgungsrealität durch Monitoring und adäquate Behandlung gut kontrollieren lassen.

Die Krankheitskontrolle und Symptomlinderung sind gemäß S2k-Leitlinie ein wesentliches Therapieziel in der Behandlung der MG. Die signifikante Verringerung der Krankheitssymptomatik gemäß *MG-ADL* und *QMG* stellt daher einen relevanten und bedeutsamen Vorteil der Therapie mit Nipocalimab + SoC für jugendliche Patienten im Anwendungsgebiet dar. In der Gesamtschau der vorliegenden Evidenz ergibt sich insbesondere aufgrund der Abschwächung der Symptome und spürbaren Linderung der Erkrankung ein Zusatznutzen für jugendliche Patientinnen und Patienten im bewertungsrelevanten Anwendungsgebiet. Aufgrund des vorgenommenen Evidenztransfers wird der Vorteil mit einem **Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen** für Nipocalimab + SoC im Vergleich zur zVT eingestuft.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

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. Somit ist Nipocalimab der erste und einzige kontinuierliche FcRn-Blocker, der sowohl für erwachsene als auch für jugendliche (ab 12 Jahren) Patienten mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Die gMG stellt eine seltene, chronische, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf dar, für die eine langfristige Therapie benötigt wird. Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie besteht das Hauptziel der derzeitigen Therapien in der MG darin, die bestmögliche Kontrolle der Krankheitsaktivität unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten zu erreichen. Relevant für die therapeutische Entscheidungsfindung ist die Bewertung des Krankheitsverlaufs und der aktuellen Erkrankungsschwere. Neben der MGFA-Klassifikation erfolgt die Differenzierung des Schweregrads insbesondere nach dem Aktivitätsgrad der Erkrankung (mild/moderat und (hoch-)aktiv (inkl. therapierefraktär)). Die Bestimmung der Krankheitsaktivität erfolgt anhand des Schweregrades der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und das Vorhandensein bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen. Neben der Krankheitsaktivität orientiert sich die Therapie einer MG zunehmend am Antikörperstatus. Unterteilt wird hierbei in Anti-AChR-, Anti-MuSK- bzw. Anti-LRP4-positive sowie seronegative MG. Für Patienten, die unter einer Standardtherapie eine unzureichende

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Krankheitskontrolle aufzeigen oder Patienten, mit initial hoher Krankheitsaktivität ((hoch-)aktive gMG) wird eine innovative Zusatztherapie (Add-on) zur Standardtherapie eingesetzt.

Verfügbare Therapieoptionen bei Erwachsenen

In den letzten Jahren wurde das therapeutische Spektrum bei MG durch gezielte, pathophysiologisch orientierte Arzneimittel deutlich erweitert. Diese innovativen Add-on-Therapien kommen insbesondere bei Patienten mit hochaktiver MG zum Einsatz, die auf die Standardtherapie unzureichend ansprechen und bei denen eine rasche Krankheitskontrolle erforderlich ist.

Zu den neuen Therapieoptionen zählen u. a. monoklonale Antikörper wie Rituximab, die gezielt CD20-positive (CD20: Differenzierungsmarker 20; cluster of differentiation 20) B-Zellen depletieren und so die Produktion pathogener Autoantikörper reduzieren. Eine weitere Substanzklasse stellen die Komplementinhibitoren dar, zu denen beispielsweise Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan gehören. Diese Wirkstoffe unterbinden die Bildung des Membran-Angriffs-Komplexes (MAC, Membrane Attack Complex), der eine zentrale Rolle bei der Schädigung der postsynaptischen Membran und der Verschlechterung der neuromuskulären Übertragung spielt. Bei Anti-MuSK-positiver MG ist die Wirksamkeit der Komplementinhibition aufgrund der nicht das Komplementsystem aktivierenden IgG4 jedoch eingeschränkt. Bei allen Komplementinhibitoren (C5-Inhibitoren) ist eine vorherige Impfung gegen Meningokokken zwingend erforderlich. Darüber hinaus wurden in jüngerer Zeit erstmals Medikamente entwickelt, die gezielt den FcRn blockieren und so den Abbau von IgG-Antikörpern – einschließlich pathogener Autoantikörper – beschleunigen. Diese Therapieoptionen, zu denen u. a. Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab sowie auch Nipocalimab zählen, eröffnen neue Möglichkeiten für die Behandlung der gMG und werden in der Regel als Add-on zur bestehenden Standardtherapie eingesetzt.

Verfügbare Therapieoptionen bei Jugendlichen

Auch bei Jugendlichen stellt die gMG eine seltene, autoimmunvermittelte neuromuskuläre Erkrankung dar, was besondere Herausforderungen in der Diagnostik und Therapie mit sich bringt. Während die S2k-Leitlinie bei (hoch-)aktiven Verläufen einer jMG zunächst IVIG/PLEX, gefolgt von Rituximab und Eculizumab als potenzielle Zusatztherapien vorsieht, ist festzuhalten, dass trotz vergleichbarer Erkrankungscharakteristika aktuell nur Eculizumab als Add-on-Therapie eine spezifische Zulassung für jugendliche Patienten mit Anti-AChR-positiver, refraktärer gMG aufweist. Aufgrund der stark limitierten zugelassenen Optionen für jugendliche Patienten verweist die S2k-Leitlinie daher ergänzend auf potenzielle Off-Label-Behandlungsmöglichkeiten, die sich, analog zu den erwachsenen Patienten, an den antikörper- und krankheitsaktivitätsabhängigen Therapieoptionen in Abhängigkeit der Antikörper- und Krankheitsaktivität orientieren sollten. Unter Berücksichtigung des spezifischen Zulassungsstatus von Eculizumab ist jedoch festzuhalten, dass für nicht therapierefraktäre Patienten mit Anti-AChR-positiver gMG sowie für jugendliche Patienten mit Anti-MuSK-

positiver gMG keine Add-on-Therapien zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen sind. Für jugendliche Patienten mit gMG ab 12 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, die unter einer Standardtherapie eine unzureichende Krankheitskontrolle aufzeigen, besteht daher ein hoher ungedeckter Bedarf an innovativen Arzneimitteltherapien.

Fortbestehender therapeutischer Bedarf bei hochaktiver gMG

Die langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität ist essenziell, da eine gMG chronisch verläuft und Rückfälle (Exazerbationen) zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen (bis lebensbedrohend) führen können. Therapien mit kontinuierlicher Wirkstoffgabe, wie zum Beispiel die Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab und Zilucoplan, ermöglichen durch die kontinuierliche Hemmung der Komplementaktivierung eine stabile Suppression der Pathomechanismen, was Rückfällen vorbeugt und im Vergleich zu zyklischer Wirkstoffgabe eher eine kontinuierliche Krankheitskontrolle ermöglicht. Komplementinhibitoren sind dabei jedoch nur zugelassen für Patienten mit einer Anti-AChR-positiven gMG. Ein weiteres zentrales Ziel bei hochaktiver gMG ist der schnelle Wirkungseintritt. Patienten mit schwerer Symptomatik benötigen rasche Linderung, um eine Verschlechterung der Komplikationen wie Mobilitätseinschränkungen oder Schluck- und Sprechstörungen zu vermeiden. Hier zeigen insbesondere FcRn-Inhibitoren eine schnelle klinische Wirkung, oft bereits innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn. Die Gabe erfolgt dabei bei den bisher zugelassenen Therapieoptionen Efgartigimod alfa und Rozanolixizumab zyklisch, was grundsätzlich eine schnelle, jedoch nicht eine dauerhaft anhaltende gleichmäßige Wirkung gewährleistet. Nach Absetzen der zyklischen Therapie steigen die IgG-Spiegel wieder an und die Symptome können sich verschlechtern. Die bisher verfügbaren verlaufsmodifizierenden Add-on-Therapien sind weitestgehend auf die Anti-AChR-positive Population beschränkt, sodass für die übrigen Antikörpersubtypen ein hoher ungedeckter Bedarf besteht. Aktuell zugelassene FcRn-Modulatoren sind auf Patienten mit Anti-AChR-positiver- und Anti-MuSK-positiver gMG beschränkt und haben eine symptombasierte zyklische Dosierung. Die zyklische Dosierung kann zu einer schwankenden Krankheitskontrolle und zyklischen Verschlechterung führen.

Insbesondere bei jugendlichen Patienten mit hochaktiver gMG besteht die Notwendigkeit für neue, zielgerichtete Therapien, welche die zugrunde liegenden Pathomechanismen umfassend adressieren. Für Jugendliche mit therapierefraktärer Anti-AChR-positiver gMG ist derzeit ausschließlich Eculizumab als monoklonaler Inhibitor des Komplementsystems zugelassen. Für jugendliche Patienten mit gMG ab 12 Jahren mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, die unter einer Standardtherapie eine unzureichende Krankheitskontrolle aufzeigen, besteht daher ein hoher ungedeckter Bedarf an innovativen Arzneimitteltherapien. Dabei ist die frühzeitige, effektive und nachhaltige Krankheitskontrolle insbesondere bei jugendlichen Patienten entscheidend, um die schulische und psychosoziale Entwicklung nicht zu gefährden.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Nipocalimab

Bei Nipocalimab (Imaavy®) handelt es sich um einen vollständig humanen FcRn-Blocker, der Patienten kontinuierlich als Dauertherapie (alle 2 Wochen (q2w)) verabreicht wird. 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. Somit ist Nipocalimab der erste und einzige kontinuierliche FcRn-Blocker, der sowohl für erwachsene als auch für jugendliche (ab 12 Jahren) Patienten mit Anti-AChR- und Anti-MuSK-positiver gMG zugelassen ist.

In der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 wird gezeigt, dass Nipocalimab in Kombination mit einer fortlaufenden Standardtherapie eine schnelle und über 24 Wochen anhaltende, signifikante und klinisch relevante Verbesserung in patientenrelevanten Endpunkten ermöglicht. So wird insbesondere durch die kontinuierliche Wirkstoffgabe eine anhaltende Blockade des FcRn erreicht, wodurch die Wiederverwertung von IgG-Antikörpern unterbunden und deren Serumspiegel, einschließlich pathogener Autoantikörper wie Anti-AChR und Anti-MuSK, signifikant reduziert werden. Während Nipocalimab einen zu anderen für Erwachsene verfügbaren FcRn-Blockern vergleichbar schnellen Beginn der Symptomlinderung aufzeigt, kann es durch seine kontinuierliche Gabe zusätzlich auch eine konsistente und anhaltende Krankheitskontrolle gewährleisten. Im Rahmen der Studie VIVACITY-MG3 zeichnet sich Nipocalimab zudem als gut verträgliche Therapie mit einem nebenwirkungsarmen Sicherheitsprofil aus.

Durch sein breites Anwendungsgebiet adressiert Nipocalimab als FcRn-Blocker erstmalig auch solche Patientenpopulationen, die bisher nicht von einer zugelassenen innovativen Zusatztherapie profitieren konnten, obwohl sie auf ihre Standardtherapie nur noch unzureichend ansprechen. Dazu zählen insbesondere jugendliche Patienten ab 12 Jahren, die nicht in das Anwendungsgebiet von Eculizumab fallen. Im Gegensatz zum zugelassenen Anwendungsgebiet von Eculizumab liegt für Nipocalimab keine Einschränkung hinsichtlich der Therapierefraktärität der Patienten vor und auch jugendliche Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG sind von der Zulassung von Nipocalimab umfasst. Zudem erfolgt die Gabe von Nipocalimab individualisiert gewichtsabhängig, während die Dosierung von Eculizumab auf Grundlage von Kategorien in 10 kg-Schritten abgeleitet wird. Durch die individualisierte, gewichtsabhängige Dosierung ermöglicht die Therapie mit Nipocalimab eine sofortige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende Wirkung.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Rahmen der in Modul 4 des Nutzendossiers dargelegten Daten zu den jugendlichen Patienten sowie des Evidenztransfers auf Basis der Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 zeigt sich im *MG-ADL-Gesamtscore* bereits nach 2 Wochen eine klinisch bedeutsame und statistisch signifikante Verbesserung bei mehr Patienten unter Nipocalimab und SoC im Vergleich zu Placebo und SoC (RR=3,33; p=0,0065), die in vergleichbarem Ausmaß bis Woche 24 anhält (RR=2,81; p=0,0059). Auch im Endpunkt *QMG* wird die signifikante Verbesserung schnell und anhaltend über den 24-wöchigen Zeitraum der Studie erreicht (Woche 4: RR=13,29; p=0,0094; Woche 24: RR=4,61; p=0,0115). Verbesserungen im *QMG*- und *MG-ADL-Gesamtscore* gehen mit einem erhöhten Wohlbefinden und einer gesteigerten (motorischen) Funktionsfähigkeit einher, sodass die Ergebnisse auf eine deutliche Verbesserung der Alltagsaktivitäten der behandelten Patienten mit gMG hinweisen.

Die Ergebnisse der Studie VIVACITY-MG3 verdeutlichen sowohl eine schnelle als auch die für chronische Erkrankungen relevante langanhaltende Krankheitskontrolle von mindestens 24 Wochen. Im Einklang mit dem Vorgehen der EMA kann der Evidenztransfer von erwachsenen Patienten auf jugendliche Patienten ab 12 Jahren aufgrund der Vergleichbarkeit hinsichtlich Wirkmechanismus, Pharmakokinetik und Erkrankungsbild sowie der vergleichbaren Wirksamkeit und Sicherheit vorgenommen werden. Unter Berücksichtigung des breiten Anwendungsgebietes und der kontinuierlichen Gabe deckt Nipocalimab relevante und bisher ungedeckte Aspekte des bestehenden therapeutischen Bedarfs von erwachsenen und jugendlichen Patienten mit hochaktiver gMG ab.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	11.179 bis 19.438
B	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	420 bis 729
C	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	43 bis 112
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	57 bis 147
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. AChR: Acetylcholin-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-AChR-positiv	Kein Zusatznutzen	11.179 bis 19.438
B	Erwachsene Patienten mit gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-MuSK-positiv	Kein Zusatznutzen	420 bis 729
C	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre), die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-AChR-positiv und refraktär	Kein Zusatznutzen	43 bis 112
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre), die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-AChR-positiv und nicht-refraktär, Anti-MuSK-positiv	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	57 bis 147

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
AChR: Acetylcholin-Rezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A, B, C	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Nipocalimab (Imaavy [®]): 525.920,48 €
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Nipocalimab (Imaavy [®]): n.a ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Zum Zeitpunkt der Einreichung des Dossiers ist die Darreichungsform 300 mg Konzentrat, deren Einsatz vor allem bei den jugendlichen Patienten erwartet wird, noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Efgartigimod alfa (Vyvgart [®]) s.c.	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	418.797,97 €
		Ravulizumab (Ultomiris [®])		302.562,98 €
		Rozanolixizumab (Rystiggo [®])		724.816,24 €
		Zilucoplan (Zilbrysq [®])		292.270,10 €
	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Eculizumab (Soliris [®])	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	507.807,53 € - 677.076,70 €
B	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Rozanolixizumab (Rystiggo [®])	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	724.816,24 €
C	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Eculizumab (Soliris [®])	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	507.807,53 € - 677.076,70 €
D	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Best Supportive Care (BSC)	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und nicht refraktär sind oder die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Patientenindividuell unterschiedlich

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholin-Rezeptor; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

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

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

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

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte

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

Dosierung

Das empfohlene Dosierungsschema ist in der folgenden Tabelle dargestellt.

Tabelle 1-13: Empfohlenes Dosierungsschema

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

Versäumte Dosis/Dosen

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

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

Nierenfunktionsstörung

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

Leberfunktionsstörung

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

Kinder und Jugendliche

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

Gegenanzeigen

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

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Auswirkungen von Nipocalimab auf andere Arzneimittel

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Wenn die gleichzeitige Langzeitanwendung solcher Arzneimittel für die Versorgung der Patienten unerlässlich ist, sind diese sorgfältig auf eine verminderte Wirksamkeit dieser Arzneimittel zu überwachen und es soll das Absetzen von Nipocalimab oder die Anwendung alternativer Therapien in Betracht gezogen werden.

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Nipocalimab

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

Impfstoffe

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

*Kinder und Jugendliche**Pädiatrische Patienten im Alter ab 12 Jahren mit gMG*

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

Empfohlene Kontrollen

- Nach Behandlungsbeginn: Plasmalipidspiegel etwa 12 Wochen nach Behandlungsbeginn, ggf. kontinuierliche bzw. bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und bei Patienten mit hohem Körpergewicht/BMI (z. B. ≥ 125 kg oder BMI > 35 kg/m²) engmaschigere, regelmäßige Überwachung der Plasmalipidspiegel
- Nach der Anwendung: Der Patient soll nach jeder Infusion 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden
- Während der Therapie: klinische Anzeichen und Symptome einer Infektion.

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

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Market Authorization Holder, MAH) gewährleistet ein funktionsfähiges Pharmakovigilanzsystem, dass eine fortlaufende Überwachung der Arzneimittelsicherheit in allen Phasen der klinischen Entwicklung und

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

während der Vermarktung des Arzneimittels sicherstellt. Alle Maßnahmen und Pharmakovigilanzaktivitäten für Nipocalimab sind im Europäische Union (EU)-Risk-Management-Plan beschrieben.

Risikomanagement-Plan (RMP) und zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

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

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

Weitere Hinweise

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