

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nipocalimab (Imaavy®)

Johnson & Johnson

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	7
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	7
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	8
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	16
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	16
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	17
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	17
2.4 Referenzliste für Modul 2	18

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	7
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	8
Tabelle 2-3: Serum-Konzentrationen von Nipocalimab in erwachsenen und jugendlichen Patienten mit gMG	14
Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	16
Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	17

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nipocalimab.....	13

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
Anti-AChR-positiv	AChR-Antikörper-positiv
Anti-LRP4-positiv	LRP4-Antikörper-positiv
Anti-MuSK-positiv	MuSK-Antikörper-positiv
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Fläche unter der Kurve (area under the curve)
β2M	β2-Mikroglobulin
BQL	Unter der Bestimmungsgrenze (below quantification limit)
bzw.	Beziehungsweise
CD20	Differenzierungsmarker 20 (cluster of differentiation 20)
C _{eoI, ld}	Serumkonzentration (end of infusion, loading dose)
C _{eoI, ss}	Serumkonzentration (end of infusion, Steady State)
C _{max}	Maximale Serumkonzentration
C _{through}	Minimale Serumkonzentration
C _{through, ld}	Minimale Serumkonzentration (pre-infusion, loading dose)
C _{through, ss}	Minimale Serumkonzentration (pre-infusion, Steady State)
EMA	European Medicines Agency
EU	Europäische Union
Fab	Antigen-bindendes Fragment (fragment antigen-binding)
Fc	Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
Glu	Glutaminsäure
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	Generalisierte MG
His	Histidin
i.v.	Intravenös
Ig	Immunglobuline
IgG	Immunglobulin G
inkl.	Inklusive
IQR	Interquartilsabstand (interquartil range)

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Abkürzung	Bedeutung
kg	Kilogramm
LRP4	Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4
MAC	Membranangriffskomplex (membrane attack complex)
MG	Myasthenia gravis
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MHC	Haupthistokompatibilitätskomplex (major histocompatibility complex)
ml	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Kinase
n	Anzahl
NHANES	National Health and Nutrition Examination Survey
PD	Pharmakodynamik
PK	Pharmakokinetik
PZN	Pharmazentralnummer
q2w	Alle 2 Wochen
s.	Siehe
SGB	Sozialgesetzbuch
Trp	Tryptophan
u. a.	Unter anderem
VPC	Visual Predictive Checks
z. B.	Zum Beispiel

Zur besseren Lesbarkeit wird im Rahmen des vorliegenden Dossiers bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Substantiven das generische Maskulinum verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung grundsätzlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform hat lediglich redaktionelle Gründe und beinhaltet keine Wertung.

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Nipocalimab
Handelsname:	Imaavy®
ATC-Code:	L04AL03
Abkürzungen: ATC-Code: Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
19752636	EU/1/25/1989/001	185 mg/ml	Jede Durchstechflasche mit 1,62 ml enthält 300 mg Nipocalimab (185 mg/ml).
19752613	EU/1/25/1989/002	185 mg/ml	Jede Durchstechflasche mit 6,5 ml enthält 1200 mg Nipocalimab (185 mg/ml).
Abkürzungen: EU: Europäische Union; mg: Milligramm; ml: Milliliter; PZN: Pharmazentralnummer.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Grundlagen und Pathophysiologie der Myasthenia Gravis

Myasthenia gravis (MG) ist eine komplexe, chronische Autoimmunerkrankung, die das neuromuskuläre System betrifft und durch eine gestörte synaptische Übertragung an der motorischen Endplatte charakterisiert ist, was zu einer beeinträchtigten Muskelkontraktion führt (1). Die MG äußert sich vorwiegend durch eine fluktuierende, belastungsabhängige Muskelschwäche, die verschiedene Muskelgruppen betreffen kann. Dabei wird grundsätzlich zwischen einer rein okulären Verlaufsform, bei der ausschließlich die Augenmuskulatur betroffen ist, und einer fortgeschrittenen generalisierten Form, bei der zusätzlich weitere Muskelgruppen wie Gesichts-, Schluck-, Atem- und Extremitätenmuskulatur involviert sind, unterschieden. Eine ausführliche Beschreibung des für die Nutzenbewertung relevanten Erkrankungsbildes der generalisierten MG (gMG) im hochaktiven Stadium ist dem Abschnitt 3.2.1 des Nutzendossiers Modul 3 zu entnehmen. Die klinische Präsentation der gMG ist bei erwachsenen und jugendlichen Patienten ab 12 Jahren, unter Berücksichtigung identischer zugrundeliegender Autoantikörper, vergleichbar.

Die Pathophysiologie der MG beruht auf einer fehlgeleiteten Immunantwort, bei der körpereigene Autoantikörper gegen Komponenten der neuromuskulären Endplatte gebildet werden. Bei den pathogenen Autoantikörpern handelt es sich überwiegend um IgG-Antikörper (IgG: Immunglobulin G), die durch ihre hohe Stabilität und lange Halbwertszeit von ca. 21 Tagen im Serum wesentlich zur chronischen Krankheitsaktivität beitragen. IgG ist die einzige Immunglobulinklasse, die in der Lage ist, die neuromuskuläre Endplatte über verschiedene Mechanismen – wie Blockade, Internalisierung und Komplementaktivierung – nachhaltig zu schädigen. Die Persistenz und Pathogenität dieser IgG-Autoantikörper ist ein zentrales therapeutisches Target bei der Behandlung der MG.

Die wichtigsten Zielstrukturen dieser Autoantikörper sind der Acetylcholinrezeptor (AChR), die muskelspezifische Kinase (MuSK) und das Lipoprotein-Rezeptor-ähnliche Protein 4 (LRP4). Etwa 70-80 % der Patienten sind dabei AChR-Antikörper-positiv (Anti-AChR-positiv) (1, 2).

Autoantikörper gegen AChR

Bei der überwiegenden Mehrheit der Patienten können Autoantikörper gegen den AChR nachgewiesen werden, die die Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte erheblich beeinträchtigen. Dies geschieht über 3 Hauptmechanismen:

1. Aktivierung der Komplementkaskade und Bildung des Membranangriffskomplexes (membrane attack complex, MAC): Autoantikörper können das Komplementsystem aktivieren. Dies führt zur Bildung des MAC, welcher durch seine Einlagerung und Porenbildung strukturelle Schäden an der postsynaptischen Membran verursacht. Die Oberfläche der Muskelzelle verliert dadurch ihre typische Architektur, die Anzahl sowie Dichte der AChR nimmt weiter ab, und die Signalübertragung wird durch die unzureichende Fähigkeit, ein starkes Endplattenpotenzial zu generieren, massiv gestört.
2. Rezeptorinternalisierung und -abbau: Autoantikörper gegen den AChR binden an die Rezeptoren auf der postsynaptischen Membran. Diese Bindung führt dazu, dass die Rezeptoren vermehrt von der Zelloberfläche ins Zellinnere aufgenommen (internalisiert) und anschließend in Lysosomen abgebaut werden. Dadurch sinkt die Anzahl funktionsfähiger AChR auf der Muskelzelle, was die Signalübertragung vom Nerv zum Muskel deutlich beeinträchtigt.
3. Funktionelle Blockade der Acetylcholinbindung: Die Autoantikörper können die Bindung von Acetylcholin an die Rezeptoren blockieren, was dessen Aktivierung und die Öffnung des Ionenkanals verhindert.

Zusammen resultieren diese Mechanismen in einer gestörten Signaltransduktion und einer verminderten oder ausbleibenden Auslösung des Muskelaktionspotentials. Insbesondere bei repetitiver Stimulation oder andauernder Belastung nimmt die Quantität der ausgelösten Endplattenpotenziale ab, was klinisch in einer muskelspezifischen Ermüdbarkeit resultiert.

Autoantikörper gegen MuSK

Während die Mehrheit der Patienten AChR-Autoantikörper besitzt, weisen etwa 5 % der Patienten Autoantikörper gegen MuSK auf (Anti-MuSK-positiv) (3). MuSK-Antikörper gehören überwiegend zum Isotyp IgG4 und beeinträchtigen die neuromuskuläre Übertragung, indem sie die postsynaptische Struktur von MuSK stören, die für die Aufrechterhaltung und Anpassung der neuromuskulären Synapse entscheidend ist. Im Gegensatz zu AChR-Antikörpern aktivieren die MuSK-Antikörper nicht das Komplementsystem, stattdessen blockieren sie die Interaktion zwischen MuSK und seinen Liganden wie Agrin und LRP4, was zu einer Fehlanordnung und Destabilisierung des AChR-Clusters führt (3, 4).

Die Ausprägung einer MG kann abhängig von den spezifischen Autoantikörpern variieren und sich in der Schwere der Muskelschwäche und dem Ansprechen auf Behandlungen äußern (1). Bei Diagnose erfolgt daher unter Berücksichtigung der gleichen zugrundeliegenden Mechanismen sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen die Einteilung nach Anti-AChR-positiver, Anti-MuSK-positiver, LRP4-Antikörper-positiver (Anti-LRP4-positiver) oder seronegativer MG.

Therapieansätze bei Myasthenia Gravis

Die Behandlung der MG erfolgt sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren im Rahmen eines mehrstufigen, evidenzbasierten Therapiekonzepts, das auf die Kontrolle der Symptome, die Reduktion der Krankheitsaktivität und die Verbesserung der Lebensqualität abzielt. Die Therapieansätze bei MG umfassen im Rahmen der Standardtherapie eine Kombination aus symptomatischer Behandlung, immunmodulatorischen und immunsuppressiven Therapien sowie chirurgischen Maßnahmen. In den letzten Jahren wurde das Behandlungsspektrum durch innovative Arzneimittel erweitert, die gezielt pathophysiologische Mechanismen adressieren und in der Regel zusätzlich zur Standardtherapie eingesetzt werden (1).

Standardtherapie

Im Rahmen der Standard- bzw. Basistherapie wird insbesondere zwischen einer symptomatischen Behandlung und verlaufsmodifizierenden Therapien unterschieden. Zu den klassischen symptomatischen Therapien zählen Acetylcholinesterase-Hemmer wie Pyridostigmin, die durch Hemmung des enzymatischen Abbaus von Acetylcholin im synaptischen Spalt die neuromuskuläre Übertragung verbessern. Diese Therapieoption ermöglicht häufig eine rasche Linderung der Muskelschwäche und wird insbesondere bei milderen Verlaufsformen initial eingesetzt.

Immunmodulatorische Therapien, insbesondere Glukokortikoidsteroidoide wie Prednison, stellen die nächste Stufe der Behandlung dar. Sie wirken durch eine Suppression der fehlgeleiteten Immunantwort und werden insbesondere bei gMG eingesetzt. Die Dosierung erfolgt individuell, mit dem Ziel, die niedrigstmögliche wirksame Dosis zu finden und steroidbedingte Nebenwirkungen zu minimieren.

Für die langfristige Krankheitskontrolle kommen Immunsuppressiva wie Azathioprin, Mycophenolatmofetil oder Ciclosporin zum Einsatz, wobei nur Azathioprin explizit für die Erstlinientherapie der MG zugelassen ist. Während diese Substanzen die Produktion pathogener Autoantikörper reduzieren und häufig eine Reduktion der Glukokortikoidsteroiddosis ermöglichen, weisen sie jedoch eine Wirklatenz von mehreren Monaten und relevante Nebenwirkungen auf (1). Die Auswahl des Immunsuppressivums richtet sich nach individuellen Faktoren wie Komorbiditäten, Nebenwirkungsprofil und bisherigen Therapieerfahrungen.

Bei der Anti-AChR-positiven MG spielt zudem die Thymektomie eine wichtige Rolle. Die frühzeitige (2-5 Jahre nach Diagnosestellung) chirurgische Entfernung des Thymus erhöht bei Patienten mit Thymomen die Wahrscheinlichkeit der Remission und ermöglicht eine Reduktion im Einsatz immunsuppressiver Medikamente. Auch bei Anti-LRP4-positiven und seronegativen Patienten kann die Thymektomie laut S2k-Leitlinie erwogen werden. Bei Anti-MuSK-positiver MG dagegen ist die Thymektomie nicht indiziert, da Thymome und andere Thymuspathologien dort nur äußerst selten auftreten (1).

Innovative Add-On-Therapien

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 (1).

Zu den neuen Therapieoptionen zählen u. a. monoklonale Antikörper wie Rituximab, die gezielt CD20-positive (CD20: cluster of differentiation 20) B-Zellen depletieren und so die Produktion pathogener Autoantikörper reduzieren. Obwohl Rituximab keine Zulassung für Patienten mit MG innehält und damit nur off-label zum Einsatz kommen kann, hat es sich insbesondere bei refraktären Verlaufsformen der MG als wirksam erwiesen, vor allem bei Patienten mit Anti-MuSK- positiver Erkrankung (5).

Eine weitere Substanzklasse stellen die Komplementinhibitoren dar, zu denen beispielsweise Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan gehören. Diese Wirkstoffe blockieren das Komplementprotein C5 und verhindern dessen Spaltung in C5a und C5b. Dadurch wird die Bildung des MAC unterbunden, der eine zentrale Rolle bei der Schädigung der postsynaptischen Membran und der Verschlechterung der neuromuskulären Übertragung spielt. Die Hemmung des Komplementsystems kann insbesondere bei schwerer, therapieresistenter MG zu einer raschen und nachhaltigen Besserung der Symptome führen. Aufgrund ihrer gezielten Blockade des Komplementsystems als Teil des Immunsystems ist vor dem Einsatz von Komplementinhibitoren eine vorherige Impfung gegen Meningokokken zwingend erforderlich.

Darüber hinaus wurden in jüngerer Zeit erstmals Medikamente entwickelt, die gezielt den neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) blockieren und so den Abbau von IgG-Antikörpern – einschließlich pathogener Autoantikörper – beschleunigen. Diese Therapieoptionen, zu denen u. a. Efgartigimod, 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.

Der neonatale Fc-Rezeptor als therapeutisches Target

Der FcRn spielt eine zentrale Rolle in der Regulation der IgG-Homöostase. Als Heterodimer, bestehend aus einer FcRn- α -Kette und β 2-Mikroglobulin (β 2M), weist er strukturelle Ähnlichkeiten zu Klasse-I-Proteinen des Haupthistokompatibilitätskomplexes (major histocompatibility complex, MHC) auf. Seine Hauptfunktion besteht darin, IgG-Antikörper vor lysosomalem Abbau zu schützen und deren lange Halbwertszeit von etwa 21 Tagen zu gewährleisten.

Die Wiederverwertung von IgG erfolgt überwiegend in Endothelzellen und bestimmten myeloiden Zellen (6, 7). Nach unspezifischer Internalisierung von IgG durch Pinozytose in Endosomen bindet IgG im sauren Milieu (pH 5,6-6) an den FcRn. Diese Bindung wird durch die Protonierung spezifischer Histidinreste im kristallisierbaren Fragment (fragment, crystallizable, Fc) des IgG begünstigt und umfasst mehrere Kontaktstellen zwischen der α 2-Domäne des FcRn und der CH₂-CH₃-Region des IgG. Insbesondere fördert das protonierte Fc-His310 die Bindungsaffinität durch die Ausbildung einer Salzbrücke mit FcRn-Glu115 sowie durch eine Kation- π -Interaktion mit Trp131.

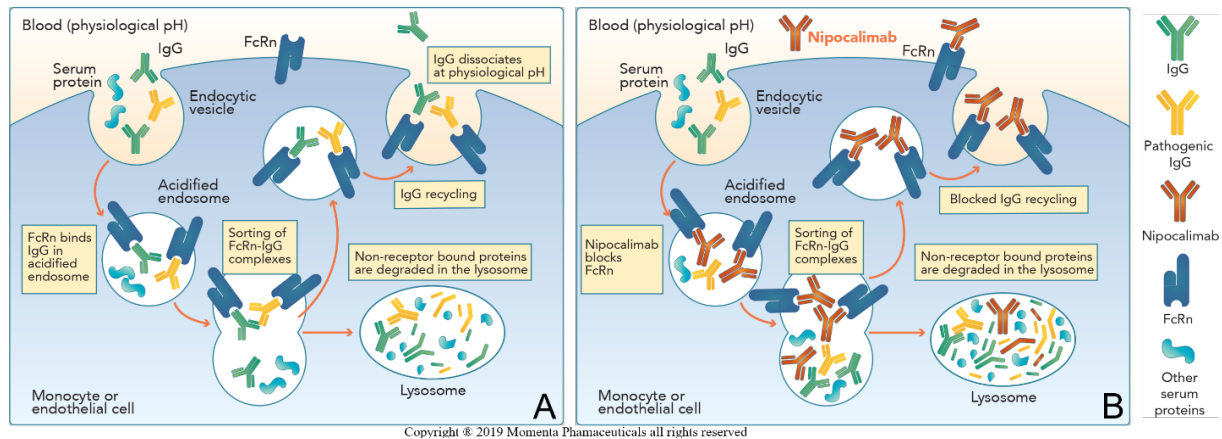
Das FcRn-gebundene IgG wird anschließend durch vesikulären Transport zurück an die Zelloberfläche gebracht und bei neutralem pH-Wert wieder in den Kreislauf freigesetzt. Nicht gebundenes IgG wird hingegen im Endosom dem lysosomalen Abbau zugeführt. Durch diesen Mechanismus reguliert der FcRn die Serumkonzentration von IgG und schützt IgG-Antikörper vor einem vorzeitigen Abbau.

Die therapeutische Blockade des FcRn führt in Folge zu einem beschleunigten Abbau von IgG, einschließlich pathogener Autoantikörper, und stellt damit einen innovativen Ansatz zur gezielten Reduktion der Autoantikörperlast bei MG dar (6, 7).

Wirkmechanismus von Nipocalimab

Nipocalimab ist ein vollständig humaner, aglykosylierter IgG1-monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität und Selektivität an die IgG-Bindungsstelle des FcRn bindet. Durch diese gezielte Bindung blockiert Nipocalimab die FcRn-vermittelte Wiederverwertung von IgG und fördert so den lysosomalen Abbau von zirkulierendem IgG, einschließlich pathogener Auto- und Alloantikörper, die verschiedenen Erkrankungen zugrunde liegen (s. Abbildung 2-1) (8-10). Dies führt zu einer raschen und substanziellen Reduktion des IgG-Serumspiegels, während die Spiegel anderer Immunglobulinklassen (IgM, IgA, IgE) unbeeinflusst bleiben.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: Eigene Darstellung (ursprünglich Momenta).

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Nipocalimab

Ein zentrales Merkmal des Wirkmechanismus von Nipocalimab ist das aglykosylierte Fc-Design ohne Effektorfunktion. Dadurch werden Interaktionen mit Fcγ-Rezeptoren und Komplementmolekülen weitgehend verhindert, was das Risiko einer unerwünschten Aktivierung von Immun-Effektorzellen, Entzündungen und potenziellen Schädigungen von FcRn-exprimierenden Zellen minimiert.

Im Vergleich zu anderen FcRn-Inhibitoren unterscheidet sich Nipocalimab sowohl hinsichtlich der molekularen Struktur als auch der Bindungsstelle am FcRn (11). Die Bindung von Nipocalimab an den FcRn erfolgt über das Antigen-bindende-Fragment (fragment antigen-binding, Fab) und ist sowohl bei saurem als auch bei neutralem pH-Wert hochaffin. Dies ermöglicht nicht nur eine effektive Blockade der IgG-Recyclingfunktion in Endothel- und myeloiden Zellen, sondern kann auch – wie in der maternalen-fetalen Medizin relevant – den Transfer pathogener IgG-Antikörper von der Mutter auf den Fötus verhindern, ohne den plazentaren Transfer des Medikaments selbst wesentlich zu erhöhen.

Durch die gezielte und selektive Reduktion von IgG – einschließlich Autoantikörpern gegen AChR, MuSK und LRP4 – adressiert Nipocalimab einen zentralen pathophysiologischen Mechanismus der MG. Aufgrund dieses Wirkmechanismus hat Nipocalimab Wirksamkeitspotenzial bei Patienten mit seropositiver gMG. Der zugrundeliegende Mechanismus ist dabei bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen gleich und unabhängig vom Antikörpersubtyp (AChR, MuSK, LRP4) relevant. Die Zulassung von Nipocalimab umfasst erwachsene und jugendliche Patienten mit seropositiver gMG mit Autoantikörpern gegen AChR und MuSK.

Pharmakokinetik von Nipocalimab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren

Im Rahmen des Zulassungsprozesses von Nipocalimab wurde neben der Feststellung einer vergleichbaren Pathophysiologie der Myasthenie sowie eines identischen Wirkmechanismus von Nipocalimab bei Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren auch die Pharmakokinetik (PK) von Nipocalimab, also die Aufnahme, Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Nipocalimab im Körper, sowie die Pharmakodynamik (PD), also die Wirkung von Nipocalimab auf das Zielmolekül im Organismus (hier die Reduktion von IgG), in beiden Patientengruppen untersucht (12).

Sowohl Erwachsene als auch Jugendliche ab 12 Jahren erhalten eine identische gewichtsabhängige Dosierung von Nipocalimab, die eine Initialdosis von 30 mg/kg i.v., gefolgt von einer kontinuierlichen Dosis von 15 mg/kg i.v. alle 2 Wochen (q2w), umfasst.

Vergleichbare Exposition und IgG-Reduktion

Klinische Daten aus der pädiatrischen Studie (VIBRANCE-MG; 80202135MYG2001) und der Erwachsenenstudie (VIVACITY-MG3; MOM-M281-011) zeigen, dass nach Gabe der gleichen Dosierung (Initialdosis 30 mg/kg, dann 15 mg/kg q2w) sowohl die Serumkonzentrationen von Nipocalimab als auch die Reduktion des Gesamt-IgG bei Jugendlichen ab 12 Jahren und Erwachsenen nahezu identisch sind. Tabelle 2-3 zeigt die beobachteten Serumkonzentrationen von Nipocalimab nach Initial- und Erhaltungsdosis bei Jugendlichen und Erwachsenen.

Tabelle 2-3: Serum-Konzentrationen von Nipocalimab in erwachsenen und jugendlichen Patienten mit gMG

Messung	Einheit	Jugendliche (n=8) Median (IQR)	Erwachsene (n=97) Median (IQR)
Ende der Infusion nach 30 mg/kg Initialdosis	C _{coi,ld} (µg/ml)	701 (673; 922)	864 (774; 1000)
Prä-Dosis nach 30 mg/kg Initialdosis	C _{trough,ld} (µg/ml)	0,01 (BQL; 0,02)	0,02 (BQL; 0,03)
Ende der Infusion bei Erhaltungsdosis mit 15 mg/kg q2w	C _{coi,ss} (µg/ml)	394 (335; 491)	424 (392; 479)
Prä-Dosis bei Erhaltungsdosis mit 15 mg/kg q2w	C _{trough,ss} (µg/ml)	BQL	BQL
Abkürzungen: µg: Mikrogramm; BQL: unter der Bestimmungsgrenze (below quantification limit); C _{coi,ld} : Serumkonzentration (end of infusion, loading dose); C _{coi,ss} : Serumkonzentration, (end of infusion, Steady State); C _{trough,ld} : minimale Serumkonzentration (pre-infusion, loading dose); C _{trough,ss} : minimale Serumkonzentration (pre-infusion, Steady State); gMG: generalisierte Myasthenia gravis; IQR: Interquartilsabstand (interquartil range); kg: Kilogramm; mg: Milligramm; ml: Milliliter; n: Anzahl; q2w: alle 2 Wochen.			

Weiterhin waren auch die mittlere prozentuale Reduktion des IgG zum Steady State sowie die maximalen und minimalen Serumkonzentrationen (C_{max}, C_{trough}) bei Jugendlichen und bei Erwachsenen vergleichbar (12).

Modellierung und Simulation

Populationsbasierte PK/PD-Modelle, die sowohl Daten von Erwachsenen als auch von Jugendlichen einbeziehen, bestätigen die vergleichbare Exposition und IgG-Reduktion. Die Modelle berücksichtigen alters- und gewichtsabhängige Unterschiede, insbesondere bei der Expression des FcRn, der für das IgG-Recycling und damit für die Wirkung von Nipocalimab entscheidend ist. Um die Robustheit der Modellannahmen zu prüfen, wurden zwei Modellvarianten verglichen:

- Mit alters- und gewichtsabhängiger FcRn-Adaptation (basierend auf Literaturdaten).
- Ohne FcRn-Adaptation (wie bei Erwachsenen).

Die Unterschiede in den vorhergesagten PK/PD-Parametern (z. B. $C_{\max}$, Fläche unter der Kurve (area under the curve, AUC), IgG-Reduktion) waren dabei minimal. Beide Modelle lieferten vergleichbare Expositionsprofile für Jugendliche und Erwachsene.

Um die Übertragbarkeit auf die Zielpopulation von Nipocalimab zu prüfen, wurden Simulationen mit 1000 virtuellen Jugendlichen (basierend auf NHANES-Daten, Alter ≥ 12 Jahre, Gewicht ≥ 30 kg) durchgeführt. Die simulierten PK/PD-Parameter ($C_{\max}$, AUC, IgG-Reduktion) wurden mit den beobachteten Werten aus der Erwachsenenstudie verglichen. Die Ergebnisse zeigten, dass die Werte der Jugendlichen vollständig im Bereich der Erwachsenen lagen – sowohl für die Initialdosis als auch für den Steady State. Die Modellgüte wurde durch Visual Predictive Checks (VPC) und Goodness-of-Fit-Plots überprüft. Diese zeigten, dass das Modell die beobachteten Konzentrationen und IgG-Reduktionen in beiden Populationen sehr gut beschreibt. Die 90 %-Prädiktionsintervalle der Simulationen für Jugendliche überlappten vollständig mit den beobachteten Erwachsenenwerten.

Zusammenfassend konnte im Zulassungsprozess von Nipocalimab festgestellt werden, dass im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren weder Unterschiede in den FcRn- noch in den IgG-Baseline-Werten zu relevanten Unterschieden in der Exposition führen. Das Körpergewicht wird durch die Dosierung nach mg/kg und die allometrische Skalierung im Modell ausreichend berücksichtigt. Die Modellierung ist robust gegenüber unterschiedlichen Annahmen und beschreibt die Daten in beiden Populationen zuverlässig. Die EMA bewertet die PK und PD von Nipocalimab abschließend als vergleichbar zwischen Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren (12).

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. 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, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dossiers entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	orphan (ja / nein)	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.	nein	Decision Date: 28.11.2025	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; inkl.: inklusive; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase.			

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen.

Die Angaben sind der Fachinformation von Nipocalimab entnommen (Stand: November 2025) (13).

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 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.

Tabelle 2-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
Nicht zutreffend.	
Abkürzungen: inkl.: inklusive.	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Administrative Angaben und Angaben zum Zulassungsstatus beruhen auf internen Quellen. Die Informationen zum Anwendungsgebiet und zum Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels wurden der Fachinformation, weiterführender Sekundärliteratur sowie öffentlich zugänglichen Quellen entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

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*. [abgerufen am: 09.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www.dgn.org/leitlinie/diagnostik-und-therapie-myasthener-syndrome>.
2. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. *Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society*. J Neurol. 2016;263(8):1473-1494.
3. Howard JF, Jr. *Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction*. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):113-128.
4. Phillips WD, Vincent A. *Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms*. F1000Res. 2016;5.
5. Schneider-Gold C, Gilhus NE. *Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis*. Ther Adv Neurol Disord. 2021;14:1-12.
6. Bussel JB, Cines DB, Blumberg RS. *Neonatal Fc Receptor - Biology and Therapeutics*. N Engl J Med. 2025;392(16):1621-1635.
7. Gjølberg TT, Mester S, Calamera G, Telstad JS, Sandlie I, Andersen JT. *Targeting the Neonatal Fc Receptor in Autoimmune Diseases: Pipeline and Progress*. BioDrugs. 2025;39(3):373-409.
8. 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*. Lancet Neurol. 2025;24(2):105-116.
9. Ling LE, Hillson JL, Tiessen RG, Bosje T, van Iersel MP, Nix DJ, et al. *M281, an Anti-FcRn Antibody: Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, and Safety Across the Full Range of IgG Reduction in a First-in-Human Study*. Clin Pharmacol Ther. 2019;105(4):1031-1039.
10. Patel DD, Bussel JB. *Neonatal Fc receptor in human immunity: Function and role in therapeutic intervention*. J Allergy Clin Immunol. 2020;146(3):467-478.
11. Seth NP, Xu R, DuPrie M, Choudhury A, Sihapong S, Tyler S, et al. *Nipocalimab, an immunoselective FcRn blocker that lowers IgG and has unique molecular properties*. MAbs. 2025;17(1):2461191.
12. European Medicines Agency (EMA). 3. November 2025. EMA/CHMP/290491/2025 – Rev. 1. Assessment report: IMAAVY (nipocalimab) - Procedure No. EMEA/H/C/006379/0000. 2025.
13. Janssen-Cilag International NV. *Fachinformation Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung* [Stand: November 2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung>.