

Dokumentvorlage, Version vom 20.03.2025

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Nipocalimab (Imaavy[®])

Johnson & Johnson

Modul 3 A

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
erwachsenen und jugendlichen Patienten
ab 12 Jahren mit gMG, die Antikörper gegen AChR
oder MuSK aufweisen*

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung, Prüfungsteilnehmer im
Geltungsbereich des SGB V

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	5
Abkürzungsverzeichnis	6
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	12
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	13
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	14
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	15
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	18
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	19
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	21
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	21
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	34
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	39
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	47
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	56
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	56
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	65
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	70
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	70
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	76
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	82
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	86
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	95
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	99
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	101
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	102
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	104
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	104
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	115
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	115
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	116
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	119
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	119
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	119
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	120
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	123

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	124
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	128
Anhang 3-A :	Suchstrategien – systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Kennzahlen für MG	130

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation des Schweregrades der MG nach MGFA.....	28
Tabelle 3-2: Zugelassene Add-on-Wirkstoffe der Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren bei (hoch-)aktiver gMG (inklusive therapierefraktärer gMG)	36
Tabelle 3-3: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche.....	40
Tabelle 3-4: Prävalenz der Patienten mit MG nach ICD-10-Diagnose G70.0 in der GKV gemäß GFL.....	44
Tabelle 3-5: Längsschnittanalyse der Prävalenz der Patienten mit MG nach Alter im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023	44
Tabelle 3-6: Inzidenz der Patienten mit MG nach ICD-10 Diagnose G70.0 in der GKV gemäß GFL.....	44
Tabelle 3-7: Längsschnittanalyse der Inzidenz der Patienten mit MG nach Alter im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023	45
Tabelle 3-8: Ober- und Untergrenze für die Prävalenz- und Inzidenz der MG in der GKV in Deutschland auf Basis der retrospektiven Datenbankstudie der GFL	46
Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	47
Tabelle 3-10: Herleitung Anzahl der erwachsenen Patienten (≥18 Jahre) in der Zielpopulation	48
Tabelle 3-11: Herleitung Anzahl der jugendlichen Patienten (12-17 Jahre) in der Zielpopulation	49
Tabelle 3-12: Fortgeschriebene Prävalenz der GKV-Patienten (≥18 Jahre) in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2031	55
Tabelle 3-13: Fortgeschriebene Prävalenz der GKV-Patienten (12-17 Jahre) in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2031	55
Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	56
Tabelle 3-15: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3 für erwachsene Patienten	58
Tabelle 3-16: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3 für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren.....	60
Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus bei erwachsenen Patienten über 18 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie).....	71
Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus bei jugendlichen Patienten zwischen 12-17 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	72
Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient bei Erwachsenen über 18 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	77
Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient bei Jugendlichen zwischen 12-17 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	79

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	82
Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel bei Erwachsenen gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	86
Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel bei Jugendlichen ab 12 Jahren gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	88
Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	91
Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr bei Erwachsenen (pro Patient)	92
Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr bei Jugendlichen ab 12 Jahren (pro Patient)	94
Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen (pro Patient)	95
Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Jugendlichen (pro Patient).....	97
Tabelle 3-29: Empfohlenes Dosierungsschema	104
Tabelle 3-30: Nebenwirkungen.....	111
Tabelle 3-31: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanz Aktivitäten.....	116
Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	120
Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet	126
Anhang 3A Tabelle 3-34: Dokumentation der Suchstrategien nach epidemiologischen Kennzahlen für MG in MEDLINE.....	130
Anhang 3A Tabelle 3-35: Dokumentation der Suchstrategien nach epidemiologischen Kennzahlen für MG in EMBASE	131

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Pathophysiologie der MG an der neuromuskulären Verbindung	23
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3. für erwachsene Patienten	62
Abbildung 3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3. für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren.....	64

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
Ach	Acetylcholin
AChE	Acetylcholin-Esterase
AChR	Acetylcholinrezeptor
Add-on-Therapie	Zusatztherapie
AIDS	Erworbenes Immunschwächesyndrom (acquired immune deficiency syndrome)
AM-NutzenV	Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln
Anti-AChR-positiv	AChR-Antikörper-positiv
Anti-LRP4-positiv	LRP4-Antikörper-positiv
Anti-MuSK-positiv	MuSK-Antikörper-positiv
AUC	Area under the curve
AVP	Apothekenabgabepreis
BAS	Bundesamt für Soziale Sicherung
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
BSC	Best Supportive Care
bzw.	Beziehungsweise
C5i	C5-Komplementinhibitor(en)
ca.	Circa
CD20	Differenzierungsmarker 20 (cluster of differentiation 20)
CIDP	Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie
C _{max}	Maximale Plasmakonzentration
ColQ	Kollagenähnliche Untereinheit der Acetylcholinesterase (acetylcholinesterase-associated collagen-like tail subunit)
CTIS	Clinical Trials Information System
CYP	Cytochrom P450
d. h.	Das heißt
DADB	Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
DMP	Disease Management Programme
DRG	Diagnosebezogene Fallgruppen (diagnosis related groups)

Abkürzung	Bedeutung
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EMA	European Medicines Agency
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMG	Elektromyographie
EOMG	Myasthenie mit Beginn im frühen Erwachsenenalter (Early Onset-MG)
EPAR	European Public Assessment Report
et al.	Und andere (et alii/aliae/alia)
etc.	Und so weiter (et cetera)
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
EURD	European Union reference dates
EU-RMP	European Union Risk Management Plan
Fc	Kristallisierbares Fragment (fragment, crystallizable)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GCP	Good Clinical Practice
GFL	Gesundheitsforen Leipzig
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	Generalisierte MG
GOP	Gebührenordnungsposition
HDL	High-density lipoprotein
HIV	Humanes Immundefizienz-Virus (human immunodeficiency virus)
HLA	Humane Leukozytenantigene (human leukocyte antigen)
HLA-B	Humanes Leukozytenantigen der B-Lokusgruppe (human leukocyte antigen – B)
HLA-DR	Humanes Leukozytenantigen – D-verwandtes Antigen (human leukocyte antigen - antigen D related)
HRDS	Health-Risk-Data-Set
i.e.	In einer

Abkürzung	Bedeutung
i.v.	Intravenös
IA	Immunadsorption
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems)
ICD-10-GM	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10th Revision – German Modification)
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
Ig	Immunglobuline
IgG	Immunglobulin G
inkl.	Inklusive
ISRCTN	International Standard Randomised Controlled Trial Number
IU	International Unit
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
jMG	Myasthenie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter <18. Lebensjahr (juvenile MG)
JPRN	Japan Primary Registry Network
kg	Kilogramm
Kv1.4	Spannungsabhängiger Natriumionenkanal Familie 1 Typ 4
l	Liter
LDL	Low-density lipoprotein
LLN	Laboratory lower limit of normal
LOMG	Altersmyasthenie ≥ 50 . Lebensjahr (Late Onset-MG)
LPFV	Datum der ersten Visite des letzten Patienten (last patient first visit)
LPI	Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in)
LRP4	Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4
LTE	Langzeiterweiterung (Long Term Extension)
MAC	Membranangriffskomplex (membrane attack complex)
MAH	Marketing Authorisation Holder
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online

Abkürzung	Bedeutung
µg	Mikrogramm
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MG-QoL15	Myasthenia Gravis – Quality of Life 15-Item Scale
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis – Quality of Life (Revised)
mind.	Mindestens
Mio.	Million(en)
ml	Milliliter
mmol	Millimol
Morbi-RSA	Morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
MyaReg	Deutsches Myasthenie-Register
NA	Nicht verfügbar (not available)
NCT	National Clinical Trials
Neuro-QoL	Quality of Life in Neurological Disorders
NG	Normgröße
Nr.	Nummer
OLE	offene Erweiterungsphase der Studie (Open Label Extension)
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PASS	Sicherheitsstudie nach Erteilung der Marktzulassung (Post Authorisation Safety Study)
PE	Plasma-Austausch (plasma exchange)
PEG	Perkutane endoskopische Gastrostomie
PLEX	Plasmapherese
PPSV23	T-Zell-unabhängiges Impfstoffansprechen
PSUR	Periodic Safety Update Report
PZN	Pharmazentralnummer
Q	Quartal
q2w	Alle 2 Wochen
QMG	Quantitative Myasthenia Gravis

Abkürzung	Bedeutung
RNS	Wiederholte Nervenstimulation (repetitive nerve stimulation)
RR	Relatives Risiko
RyR	Ryanodin-Rezeptor(en)
s.	Siehe
s.c.	Subkutan
SAS	Statistical Analysis Software
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
SFEMG	Einzelfaser-Elektromyographie (single-fiber electromyography)
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SoC	Standard of Care
SOC	System Organ Class nach MedDRA
St.	Stück
Tdap	T-Zell-abhängiges Impfstoffansprechen
u. a.	Unter anderem
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VGSC	Spannungsabhängiger Natriumionenkanal (voltage-gated sodium channel)
vs.	Versus
WHO	World Health Organization
WHO ICTRP	World Health Organization International Clinical Trials Registry Platform
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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.

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)
- Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) (Abschnitt 3.5)
- Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben (Abschnitt 3.6)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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- beziehungsweise Tabellenverzeichnis aufzuführen.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation abzustellen, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde. Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der Gemeinsame Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 AM-NutzenV feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,

2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Das Anwendungsgebiet von Nipocalimab gemäß Zulassung vom 28.11.2025 (Notification Date: 01.12.2025) lautet wie folgt:

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.

Für das gegenständliche Anwendungsgebiet wird die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) benannt:

A: Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Rozanolixizumab oder 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 und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen:

- Best Supportive Care

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Für den Wirkstoff Nipocalimab nahm Johnson & Johnson zwei Beratungsgespräche zur zVT beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) in Anspruch (1, 2).

Das erste Beratungsgespräche fand am 11.02.2021 zu folgendem, vorläufig geplantem 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 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:

- 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

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

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Patientenpopulation A Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen

Johnson & Johnson folgt dem G-BA in der Benennung der zVT der Patientenpopulation a) und sieht zudem auch Rozanolixizumab und Zilucoplan als Teil der zVT an. Dies wird wie folgt begründet:

Rozanolixizumab und Zilucoplan sind im vorliegenden Anwendungsgebiet zugelassene Behandlungsoptionen, die seit dem 01.03.2024 auf dem deutschen Markt kommerziell verfügbar und auch vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V bereits bewertet worden sind (Beschlüsse vom 15.08.2024) (3, 4). Wie für Ravulizumab, das bereits als zVT im Rahmen der zweiten Beratung zu Nipocalimab benannt worden ist, wurde für Zilucoplan mit Beschluss vom 15.08.2024 kein Zusatznutzen gegenüber der festgelegten zVT vom G-BA festgestellt (4, 5). Für Rozanolixizumab wurde mit Beschluss vom 15.08.2024 für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver (Anti-AChR-positiver) gMG ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt (3). Darüber hinaus werden Rozanolixizumab und Zilucoplan zusammen mit Eculizumab, Ravulizumab und Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zur Standardbehandlung in der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere empfohlen (6).

Daher sieht Johnson & Johnson es als sachgerecht an, Rozanolixizumab und Zilucoplan, zusammen mit den bereits durch den G-BA benannten Optionen Eculizumab (nur für refraktäre Patienten), Efgartigimod alfa und Ravulizumab, gleichermaßen als zVT zu benennen.

Patientenpopulation B Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen

Bezüglich der zVT der Patientenpopulation b) erachtet Johnson & Johnson die benannte zVT als nicht mehr sachgerecht und sieht Rozanolixizumab als zVT an. Dies wird wie folgt begründet:

Der G-BA hat in seinem zweiten Beratungsgespräch für die Patientenpopulation b) Rituximab als zVT benannt. Rituximab ist für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht zugelassen. Die Festlegung von Rituximab als zVT wurde damit begründet, dass zum Zeitpunkt der Beratung im Unterausschuss Arzneimittel noch keine alternativen Therapien zugelassen waren. Daher sah der G-BA es zum damaligen Zeitpunkt gemäß § 6 Absatz (Abs.) 2 Satz 3 Nummer (Nr.) 1 AM-NutzenV als sachgerecht an, Rituximab trotz des zulassungsüberschreitenden Einsatzes als zVT zu benennen (2, 7).

Seit dem 05.01.2024 steht für Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver (Anti-MuSK-positiver) gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen, der Wirkstoff Rozanolixizumab als zugelassene Therapie zur Verfügung und ist seit dem 01.03.2024 in Deutschland kommerziell verfügbar (8). Zudem wurde Rozanolixizumab vom G-BA im Rahmen der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bereits bewertet (Beschluss vom 15.08.2024) (3). Für Erwachsene mit Anti-MuSK-positiver gMG wurde vom G-BA ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen festgestellt (3). Weiterhin wird entsprechend der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie Rozanolixizumab als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für Anti-MuSK-positive Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere empfohlen (6). 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 Abs. 2 Satz 3 Nr. 1 AM-NutzenV anzuwenden und Rituximab als zVT zu benennen (7).

Stattdessen sieht es Johnson & Johnson als sachgerecht an, für erwachsene Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ausschließlich Rozanolixizumab als zVT zu benennen.

Weitere Patientenpopulationen

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

Entsprechend den Ausführungen zuvor ergibt sich aus Sicht von Johnson & Johnson zusammenfassend die zVT wie in Abschnitt 3.1.1 dargestellt.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.1 und 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Das Anwendungsgebiet entspricht der Fachinformation zu Nipocalimab (9). Die Benennung der zVT basiert auf der Niederschrift des letzten Beratungsgesprächs zu Nipocalimab vom 01. März 2024 (2) sowie auf zusätzlicher Evidenz in Form weiterer relevanter Nutzenbewertungsverfahren zu Rozanolixizumab (3) und Zilucoplan (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.1 bis 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2020-B-362 - Nipocalimab zur Behandlung von generalisierter Myasthenia Gravis. 2021.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-362 - Nipocalimab zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. 2024.
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) vom 15. August 2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 15. August 2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Geltende Fassung zu den Beschlüssen des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 20. April 2023 und Änderung der Angaben zur Geltungsdauer eines Beschlusses über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 21. September 2023. 2023. https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf.
6. 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>.

7. Bundesministerium der Justiz und für Verbraucherschutz (BMJV). *Verordnung über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln nach § 35a Absatz 1 SGB V für Erstattungsvereinbarungen nach § 130b SGB V (Arzneimittel Nutzenbewertungsverordnung - AM-NutzenV)* Zuletzt geändert durch Art. 1 V v. 4.3.2025 I Nr. 75. 2025 [abgerufen am: 03.12.2025]. Verfügbar unter: <https://www.gesetze-im-internet.de/am-nutzenv/BJNR232400010.html>.
8. European Medicines Agency (EMA). *Rystiggo (rozanolixizumab) - An overview of Rystiggo and why it is authorised in the EU*. 2025. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rystiggo>.
9. 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>.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Überblick der generalisierten Myasthenia gravis

Die generalisierte Myasthenia gravis (gMG) stellt eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung dar (s. Abschnitt 3.2.3). Bei dieser Erkrankung ist die neuromuskuläre Erregungsübertragung zwischen Nerven und Muskeln durch Autoantikörper, die spezifisch die Komponenten der postsynaptischen Membran angreifen, gestört.

Die Pathogenese hängt von der Spezifität und den Isotypen der Autoantikörper ab, wobei die Mehrheit der Fälle durch Immunglobulin G (IgG) der Subtypen IgG1 und IgG3 verursacht wird, die gegen den Acetylcholinrezeptor (AChR) gerichtet sind. Bei ca. 10 % der Patienten, die an einer gMG leiden, sind keine spezifischen Antikörper nachweisbar, sodass sie als seronegativ bezeichnet werden. Je nach Autoantikörper-Subtyp kommt es zu verschiedenen Schädigungen und Störungen an der neuromuskulären Endplatte bzw. verschiedener Regelkreise, die alle zu einer belastungsabhängigen Muskelschwäche führen (1).

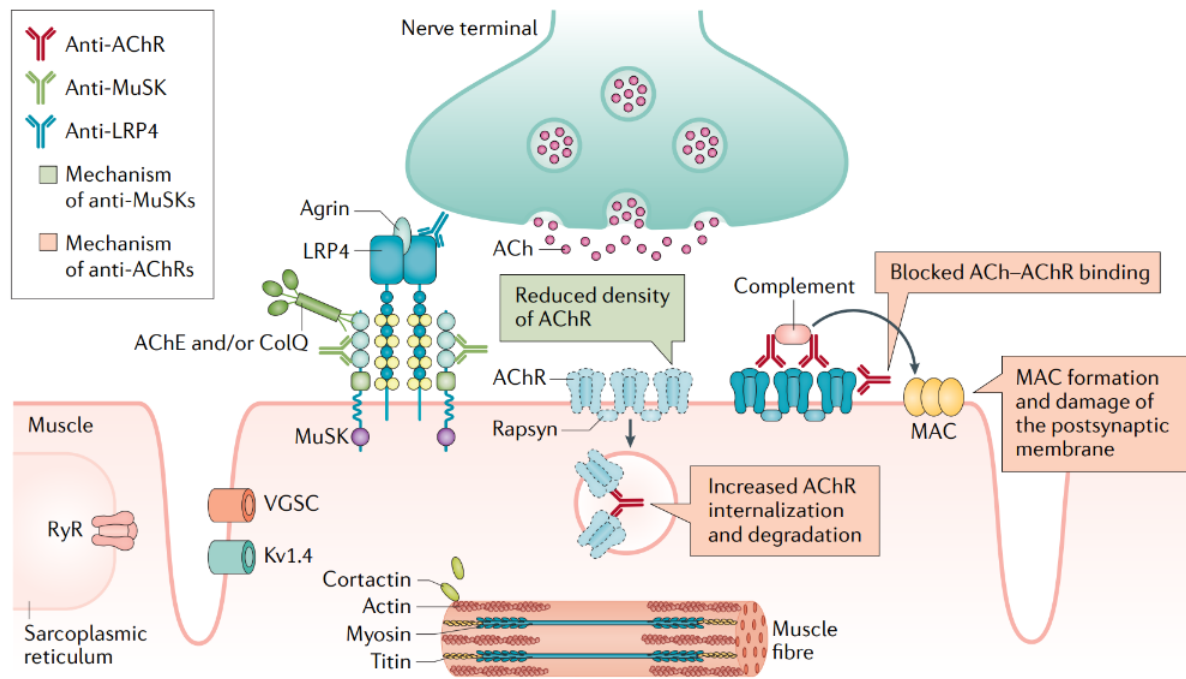
Die Hauptsymptomatik der gMG umfasst eine in unterschiedlichem Ausmaß ausgeprägte, belastungsabhängige Muskelschwäche, die sich typischerweise bei fortschreitender körperlicher Aktivität (bzw. Belastung) verstärkt und in Ruhephasen abschwächt. Diese muskuläre Ermüdung, auch bekannt als Myasthenie, kann bei den betroffenen Personen zu Schwierigkeiten beim Sehen (z. B. Ptosis, Doppelbilder), Sprechen, Kauen, Schlucken und Schwäche der quergestreiften Muskulatur (z. B. Gliedmaßen, Kopfhalte- und Rumpfmuskulatur, bulbäre Muskulatur) führen. Insbesondere in einer myasthenen Krise können sich die Symptome lebensbedrohlich verschlimmern und eine intensivmedizinische Behandlung (u. a. eine Beatmung) erforderlich machen. Die Erkrankung beeinträchtigt die Lebensqualität erheblich, sowohl körperlich als auch psychisch, und kann zu Einschränkungen der Erwerbsfähigkeit führen (2).

Die Erkrankung kann in allen Altersklassen auftreten. Abhängig vom Symptombeginn wird zwischen der Myasthenie mit Beginn im Kindes- oder Jugendalter <18. Lebensjahr (juvenile MG (jMG)), der Myasthenie mit Beginn im frühen Erwachsenenalter (Early Onset-MG (EOMG)) und der Altersmyasthenie ≥ 50 . Lebensjahr (Late Onset-MG (LOMG)) unterschieden (3). Im Folgenden werden Pathophysiologie, Ursache, Klinische Manifestation, Diagnose, Klassifikation gemäß Krankheitsaktivität- und schwere und Behandlungsansätze der gMG beschrieben und im Kontext der Zielpopulation und insbesondere im Hinblick auf die Vergleichbarkeit von Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren eingeordnet.

Pathophysiologie der Myasthenia gravis

Das Hauptmerkmal einer MG ist die Störung der neuromuskulären Erregungsübertragung und resultierend die belastungsabhängige Muskelschwäche, die Folge der Störung ist. Bei normaler Funktion der Signaltransduktion an der neuromuskulären Endplatte laufen folgende wesentliche Schritte ab: Zunächst führt ein Aktionspotential, das an der präsynaptischen Nervenendigung eintritt, zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle. Diese Öffnung bewirkt die Freisetzung von Acetylcholin und Agrin in den synaptischen Spalt. Das freigesetzte Acetylcholin diffundiert durch den synaptischen Spalt und bindet an den AChR an der postsynaptischen Membran der Muskelfaser. Diese Bindung fördert die Öffnung von Natriumkanälen, was zu einer Depolarisation der Muskelfaser führt und schließlich eine Muskelkontraktion auslöst. Darüber hinaus ist für die Bildung und Aufrechterhaltung der postsynaptischen Strukturen der motorischen Endplatte die Clusterbildung der AChR von entscheidender Bedeutung, welche durch einen Komplex aus Agrin, LRP4 und MuSK reguliert wird (4). Um die Signalübertragung effektiv zu beenden, spielt zudem das Enzym Acetylcholin-Esterase (AChE), das sich an der postsynaptischen Membran befindet, eine zentrale Rolle, indem es Acetylcholin abbaut, wodurch die Erregung limitiert und die neuromuskuläre Kommunikation reguliert wird. Diese komplexe Interaktion ist grundlegend für die ordnungsgemäße Funktion der Muskulatur und ihre Kontraktion (5).

Der Pathomechanismus der MG basiert primär auf einer humoralen Immunantwort gegen Komponenten des postsynaptischen Membrankomplexes, wodurch die neuromuskuläre Transmission und nachfolgende Muskelkontraktion erheblich gestört wird. Der AChR, der an der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte exprimiert ist, ist der Hauptangriffsort der pathogenen IgG-Antikörper. Anti-AChR-Antikörper sind in etwa 70-80 % der Fälle nachweisbar (3). Neben Autoantikörpern gegen AChR wurden zudem MG-assoziierte Antikörper u. a. gegen MuSK und LRP4 nachgewiesen (s. Abbildung 3-1) (6).



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Quelle: (7).

Abbildung 3-1: Pathophysiologie der MG an der neuromuskulären Verbindung

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 drei 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 (5). 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 sind. Im Gegensatz zu AChR-Antikörpern aktivieren die MuSK-Antikörper nicht das Komplementsystem, sondern blockieren die Interaktion zwischen MuSK und seinen Liganden wie Agrin und LRP4, das zu einer Fehlanordnung und Destabilisierung des AChR-Clusters führt (1, 5).

Ursache der Myasthenia gravis

Die genaue Ursache der Autoimmunreaktion ist nicht vollständig geklärt, doch aktuelle Erkenntnisse deuten auf ein multifaktorielles Geschehen hin, das genetische Prädisposition, immunologische Fehlsteuerung und äußere Einflüsse kombiniert (7).

Genetisch besteht eine Assoziation mit bestimmten HLA-Haplotypen (HLA: humane Leukozytenantigene, human leucocyte antigen) wie HLA-B8 und HLA-DR3, insbesondere bei Anti-AChR-positiver MG. Diese HLA-Allele begünstigen eine ineffiziente negative Selektion autoreaktiver T-Zellen im Thymus, was die Entstehung von Autoimmunität erleichtert (8). Allerdings ist eine genetische Veranlagung allein nicht ausreichend für die Krankheitsentstehung.

Der Thymus spielt insbesondere bei AChR-positiver MG eine zentrale Rolle. Bei einem Großteil der Patienten finden sich thymische Veränderungen, meist in Form einer Entzündung (Thymitis) mit einer lymphofollikulären Hyperplasie mit ektopen Keimzentren. Diese Strukturen fördern die Aktivierung autoreaktiver T- und B-Zellen und ermöglichen die lokale Produktion von AChR-Antikörpern (9). Bei etwa 10-15 % der Patienten liegt ein Thymom vor, das ebenfalls MG-assoziiert ist und zusätzlich paraneoplastische Mechanismen aktiviert (10).

Zu den auslösenden Umweltfaktoren zählen vor allem virale oder bakterielle Infektionen, die durch molekulare Mimikry eine Kreuzreaktion mit körpereigenen Antigenen fördern können (11). Hormonelle Einflüsse könnten zusätzlich eine Rolle spielen, was sich in der alters- und geschlechtsspezifischen Verteilung der Erkrankung widerspiegelt: Frühformen betreffen häufiger junge Frauen, Spätformen überwiegend ältere Männer (12).

Klinische Manifestation

Mortalität

In den vergangenen Jahrzehnten ist eine deutliche Zunahme der Krankheitsprävalenz und -inzidenz zu beobachten, welche u. a. durch verbesserte Diagnosetechniken sowie eine alternde Bevölkerung erklärt werden kann (3). Mittlerweile wird die MG allgemein als gut behandelbare Erkrankung betrachtet. Seit dem frühen 20. Jahrhundert hat sich die Mortalitätsrate erheblich verringert, was vor allem auf die Einführung von Therapien des heutigen Standard of Care (SoC) zurückzuführen ist. Im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung ist das Mortalitätsrisiko bei MG jedoch erhöht. Besonders ausgeprägt ist dieses Risiko in den ersten fünf Jahren nach Diagnosestellung, in denen die Erkrankung ihre schwerste Form erreichen kann und das Risiko für myasthene Krisen am höchsten ist (3).

Auf mittlere bis lange Sicht zeigen rund 75 % der Patienten einen positiven Verlauf, sei es in Form einer vollständigen Remission oder einer minimalen Krankheitsmanifestation. Allerdings kann die Erkrankung wiederholt aktiv werden. Mögliche Auslöser für eine erneute Verschlechterung sind u. a. (bakterielle) Infektionen, chirurgische Eingriffe, Schwangerschaften und bestimmte Arzneimittel. Trotz der verfügbaren Therapiemöglichkeiten gelingt es schätzungsweise bei 10 % der Betroffenen nicht, eine anhaltende Stabilität zu erlangen (3). Diese Situation führt häufig zu wiederholten Krankenhausaufenthalten, einer Vielzahl von medizinischen Interventionen und einer ständigen Sorge, in eine Phase akuter Verschlechterung oder in myasthene Krisen zu geraten.

Morbidität

In den meisten Fällen manifestiert sich die MG zunächst als okuläre Myasthenie, die sich durch Doppelbilder (Diplopie) und Hängelider (Ptosis) infolge einer Muskelschwäche der Augenmuskeln zeigt. Bei etwa 70 bis 80 % der Patienten generalisiert die MG im gesamten Krankheitsverlauf (3). Die belastungsabhängige, abnorme Muskelschwäche aller quergestreiften Muskeln stellt das zentrale Symptom der gMG dar. Diese kann auftreten ohne oder nur mit sehr gering ausgeprägten Muskelschmerzen, wobei die glatte Muskulatur und die Herzmuskulatur nicht betroffen sind. Störungen beim Sehen, Sprechen, Kauen und Schlucken werden als Folge der Muskelschwäche gesehen. Zudem ist auch der Bewegungsapparat betroffen und eingeschränkt. Zu Atembeschwerden kann es dann kommen, wenn das Zwerchfell oder die Zwischenrippenmuskulatur betroffen sind (2). Durch die unterschiedlichen Störungen ist die Ausübung alltäglicher Aktivitäten wie Auto fahren, Zähneputzen, Treppensteigen, Lachen oder Schlucken eingeschränkt. Dabei nimmt die Muskelschwäche meist unter Belastung im Tagesverlauf zu und verbessert sich während Ruhephasen (13). Unter bestimmten Bedingungen wie systemischen Erkrankungen, Schwangerschaft, Menstruation oder durch bestimmte Medikamente (z. B. Analgetika, Antibiotika und Anxiolytika) können sich die Symptome verschlechtern (3).

Im Verlauf der gMG können schwere Exazerbationen bis hin zu akut lebensbedrohlichen myasthenen Krisen auftreten. Etwa 15 bis 20 % der Patienten mit Myasthenie erleben mindestens einmal eine solche Krise (14).

Diese Krisen sind typischerweise durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet und erfordern eine intensivmedizinische Intervention. Myasthene Krisen weisen eine erhebliche Mortalitätsrate auf: die Sterblichkeit während eines Krankenhausaufenthalts aufgrund einer myasthenen Krise liegt bei etwa 12 % (3, 15).

Zur kontinuierlichen Beurteilung der Krankheitsaktivität, -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Therapien werden in regelmäßigen Abständen klinische Untersuchungen durchgeführt. Dabei kommen insbesondere die beiden anerkannten und validierten Instrumente quantitative Myasthenia Gravis (QMG) sowie der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) zum Einsatz (3), die ebenfalls in klinischen Studien verwendet werden.

Der MG-ADL ist ein Fragebogen, der die Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens bewertet. Die Durchführung des MG-ADL erfolgt vollständig durch den Patienten selbst. Der QMG ist ein objektives, klinisch-quantitatives Instrument zur Einschätzung der Krankheitslast, bei denen die Symptome in leitsymptomatischen Muskelgruppen untersucht werden. Die Erhebung erfolgt durch den Untersuchenden mittels standardisierter Tests, inkl. Verwendung eines Handspirometers oder Vigorimeters. Eine ausführliche Beschreibung zur Patientenrelevanz und Validität der Instrumente MG-ADL und QMG ist dem Abschnitt 4.2.5.2.3 des Nutzendossiers Modul 4 zu entnehmen.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Die Gesundheitsbezogene Lebensqualität von erwachsenen und jugendlichen Patienten mit gMG ist im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung stark beeinträchtigt. Besonders ausgeprägt ist diese Beeinträchtigung bei hoher Krankheitsaktivität und -schwere, die aus mehreren Faktoren resultiert. Hierzu zählen eine erhebliche Einschränkung der Selbstständigkeit im Alltag, der Bedarf an externer Unterstützung sowie die Häufigkeit psychischer Erkrankungen und krankheitsassoziierter Fatigue. Zudem spielen unerwünschte Nebenwirkungen von medikamentösen (vor allem der Standardtherapien, z. B. Glukokortikoidsteroiden) und chirurgischen Therapien (einschließlich Thymektomie), wiederkehrende myasthene Krisen und Krankenhausaufenthalte eine wesentliche Rolle. Diese Faktoren können zu Erwerbsminderung und Arbeitsunfähigkeit führen, was eine finanzielle Belastung sowohl für die Betroffenen als auch für deren Angehörige erhöht.

Die Symptome der gMG sind oft unvorhersehbar und schwanken deutlich hinsichtlich ihrer Art und Intensität von Tag zu Tag sowie im Tagesverlauf selbst. So wissen die Patienten am Morgen nicht, ob sie ihren Alltag wie geplant bewältigen können. Die Muskelschwäche führt zu Schwierigkeiten beim Gehen und verschärft sich oft unter körperlicher Belastung während des Tages, was die Mobilität und Selbstständigkeit der Betroffenen stark einschränkt. Viele Patienten erleben Einschränkungen bei alltäglichen Tätigkeiten wie Treppensteigen, Zähneputzen oder der Erledigung von Hausarbeit, was im Verlauf der Erkrankung vermehrt zu einem Bedarf an Unterstützung durch Dritte führt. Etwa ein Drittel der Patienten benötigt dabei die Hilfe von Lebenspartnern oder Pflegekräften (2, 16).

Zusätzlich ist gMG häufig mit psychischen Komorbiditäten assoziiert, wie beispielsweise Depressionen und Angststörungen. Patienten sind einer emotionalen Belastung ausgesetzt, da sie mit einer unheilbaren und oft unvorhersehbaren Erkrankung leben müssen. Diese psychische Belastung wird oft verstärkt durch die Unsichtbarkeit äußerer Symptome, was den Betroffenen zusätzliche Erklärungen für ihre Situation abverlangt. Psychiatrische Folgeerkrankungen tragen wesentlich zur Einschränkung der Lebensqualität und zur Verringerung der Lebenserwartung bei und verschärfen die bereits bestehenden physischen Einschränkungen. Ein signifikanter Anteil der Patienten weist eine dokumentierte depressive Erkrankung auf, die im Zusammenhang mit gMG steht (17).

Der Myasthenia Gravis – Quality of Life 15-Item Scale (MG-QoL15) ist ein in der MG anerkannter Fragebogen der Lebensqualität, der zentrale Aspekte der Patientenwahrnehmung im Zusammenhang mit der MG erfasst. Zudem erfassen die Neuro-QoL Fatigue Scale sowie die Neuro-QoL Pediatric Fatigue Scale als generische Fragebögen die Auswirkungen krankheitsbedingter Fatigue auf die körperlichen, mentalen und sozialen Aktivitäten der erwachsenen und jugendlichen Patienten.

Diagnose der Myasthenia gravis

Die Diagnosestellung der MG erfolgt durch den Nachweis einer charakteristischen, belastungsabhängigen Muskelschwäche und basiert auf den geltenden klinischen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) (3). Besonders relevant sind Anzeichen wie okuläre Manifestationen (z. B. Ptosis), diploptische Beschwerden (Diplopie, Doppeltsehen) sowie Dysphagie und Dysarthrie, die gelegentlich mit Gewichtsverlust oder respiratorischer Insuffizienz assoziiert sein können. Weiterhin sind Hinweise auf eine Ermüdungsanfälligkeit, insbesondere in proximalen Muskelgruppen, sowie Schwäche im Kopfhaltvermögen von klinischer Bedeutung. Es ist zu berücksichtigen, dass die Symptomatik akzentuiert sein kann, insbesondere bei Infekten, chirurgischen Eingriffen, hormonellen Veränderungen während der Schwangerschaft, medikamentöser Therapie oder psychosozialem Stress. Zur Absicherung der Diagnose sind spezifische diagnostische Maßnahmen notwendig. Hierzu zählen klinische Untersuchungen zur Identifikation okulärer und bulbärer Symptome und darauf aufbauend die klinische Einschätzung der Schwere der MG (3). Serologische Analysen dienen dem Nachweis spezifischer Autoantikörper, sofern das klinische Bild typisch ist. Pharmakologische Tests mit Edrophonium oder Pyridostigmin können die Verdachtsdiagnose stützen, indem sie eine schnelle Symptomverbesserung erbringen. Elektrophysiologische Verfahren, beispielsweise die wiederholte Nervenstimulation (repetitive nerve stimulation, RNS) oder Einzelfaser-EMG (Elektromyographie) (single-fiber electromyography, SFEMG), sind hilfreich, um eine post- oder präsynaptische neuromuskuläre Übertragungsstörung nachzuweisen und somit die Diagnose zu bestätigen (3). Regelhaft wird auch eine Computer- bzw. Kernspintomografie des Thorax zum Ausschluss eines Thymoms durchgeführt (3).

Die MG wird in der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10th Revision – German Modification, ICD-10-GM) unter dem Code G70.0 klassifiziert. Anders als bei anderen Erkrankungen wie z. B. Depression gibt es keinen ICD-10-GM-Code, der die Schwere der Erkrankung differenziert erfasst, und im Rahmen der ICD-10-GM wird keine Unterscheidung zwischen den verschiedenen Formen der Erkrankung (generalisierte und okuläre MG) gemacht (18).

Klassifikation der Krankheitsaktivität und -schwere

Zur Beurteilung der Krankheitsaktivität sowie -schwere stehen MG-spezifische Instrumente zur Verfügung.

Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Durch die Einteilung der amerikanischen Myasthenia Gravis Gesellschaft (MGFA) erfolgt international die klinische Klassifikation des Schweregrads der MG (Tabelle 3-1). Diese Klassifikation dient zur Prognose, Verlaufsbeurteilung sowie zur Einschätzung des Therapieansprechens. Dabei wird zur Bewertung die höchste jemals erreichte Ausprägung im Krankheitsverlauf herangezogen. Patienten mit rein okulärer MG (MGFA I) und generalisierten Symptomen (MGFA II-V) werden dabei abgestuft eingeteilt. Dabei werden die Patienten mit einer generalisierten Verlaufsform abhängig vom Verteilungsmuster der Extremitäten (IIa - IVa) oder der oropharyngeal betonten (IIb - IVb) Verlaufsform zugeordnet, und Patienten, die im Krankheitsverlauf eine myasthene Krise erlitten haben, werden als MGFA V klassifiziert (Tabelle 3-1) (19).

Tabelle 3-1: Klassifikation des Schweregrades der MG nach MGFA

MGFA-Klasse	Klinischer Status
I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leichte generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich Augenmuskeln
III	Mäßiggradige generalisierte Myasthenie, oft einschließlich Augenmuskeln
IV	Schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (myasthene Krise)
Die Klassen II bis IV lassen sich in zwei Subgruppen unterteilen:	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedgürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	Besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder Atemmuskulatur, geringe oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen
Abkürzungen: MG: Myasthenia gravis; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America. Quelle: (19).	

S2k-Leitlinie

Die Relevanz und Einschätzung eines Klassifikationssystems für MG wird ausführlich in der S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome dargelegt. Die Bewertung des Krankheitsverlaufs sollte neben der MGFA-Klassifikation auch die Schwere und Aktivität der Erkrankung berücksichtigen, wobei zwischen mild/moderaten und hochaktiven (inkl. therapie-refraktären) Verläufen unterschieden wird. Die Krankheitsaktivität wird anhand der Schwere der klinischen Symptomatik, der Dauer, Rückbildungstendenzen sowie der Häufigkeit krisenhafter Verschlechterungen bestimmt. Fluktuationen der Symptome dienen als wichtige Marker für das Vorliegen residualer Erkrankungszeichen. Regelmäßige ärztliche Untersuchungen sind erforderlich, um die Krankheitsaktivität und das Ansprechen auf spezifische Behandlungen zu bewerten. Hierbei sollen klinische Scores, einschließlich des QMG, MG-ADL und überarbeiteten MG-QoL15 (MG-QoL15-revised, MG-QoL15r) sowie der aktuelle MGFA-Status, eingesetzt werden. Gemäß der Leitlinie wird eine (hoch-)aktive gMG (inklusive „therapierefraktärer MG“) definiert als:

- 1) Moderater/hocher MGFA-Status ($\geq$ MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (intravenöse Immunglobuline (IVIG), Plasmapherese (PLEX), Immunadsorption (IA)) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- 2) Anhaltende alltagsrelevante Symptomatik ($\geq$ MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahrs trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

oder

- 3) Anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp ($\geq$ MGFA IIa) über mehr als 2 Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie (3).

Therapierefraktärität

Circa 10 % der Patienten mit MG reagieren nicht adäquat auf die verfügbaren Behandlungsoptionen im Rahmen der Standardtherapie, was zum Teil als „therapierefraktär“ bezeichnet wird. Der Begriff der Therapierefraktärität wird im klinischen Alltag uneinheitlich verwendet und wurde insbesondere durch den Zulassungstext von Eculizumab geprägt („therapierefraktäre AChR-Antikörper-positive gMG“). Im Rahmen der zulassungsbegründenden Studie REGAIN von Eculizumab wurde die Therapierefraktärität folgendermaßen operationalisiert:

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

oder

- 2) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische PLEX/chronischer Plasmaaustausch (plasma exchange, PE) oder chronische Gabe von IVIG war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich (20).

Die reine Prägung des Begriffs der Therapierefraktärität basierend auf den Einschlusskriterien der Studie REGAIN macht die Verwendung des Begriffes in der klinischen Praxis schwierig (3). Therapierefraktäre Patienten können auch als hochaktiv oder schwer eingestuft werden. Risikofaktoren für das Auftreten einer therapierefraktären MG sind u. a. das weibliche Geschlecht, frühes Erkrankungsalter, Thymom-assoziierte MG sowie ein positiver Status für MuSK-Antikörper (3, 17).

Therapierefraktärität zeichnet sich demnach durch mehrere Aspekte aus, darunter eine klinisch schwere Myasthenie und das Fehlen eines ausreichenden Ansprechens auf eine adäquat dosierte und über einen angemessenen Zeitraum durchgeführte Immuntherapie. Darüber hinaus kann die Therapierefraktärität auch resultierend aus Medikamentennebenwirkungen auftreten, die einen Therapieabbruch notwendig machen oder den Einsatz eskalierender Therapiemaßnahmen wie der Verabreichung von IVIG erfordern (3).

Behandlung der Myasthenie in Abhängigkeit der Krankheitsaktivität und - schwere

Nach Empfehlung der S2k-Leitlinie soll Patienten neben einer symptomatischen Therapie auch eine verlaufsmodifizierende immunmodulatorische Therapie angeboten werden (3). Zur symptomatischen Therapie kommen vor allem AChE-Hemmer in Frage, insbesondere Pyridostigmin. Jedoch bleibt nur ein kleiner Teil der Patienten ($<20\%$) mit einer reinen symptomatischen Therapie langfristig klinisch stabil. Die Auswahl der verlaufsmodifizierenden Therapie beruht insbesondere auf der vorliegenden Krankheitsaktivität bzw. -schwere. Bei Patienten mit milder/moderater MG wird zunächst ein Stufenschema mit AChE-Hemmern und Glukokortikosteroiden sowie weiteren Immunsuppressiva wie u. a. Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil oder Ciclosporin eingesetzt.

Bei der Anti-AChR-positiven MG spielt zudem die Thymektomie eine wichtige Rolle. Der Eingriff erhöht gerade bei jüngeren Patienten die Wahrscheinlichkeit der Remission und soll eine Reduktion im Einsatz immunsuppressiver Medikamente ermöglichen. Bei Anti-MuSK-positiver MG dagegen ist die Thymektomie nicht indiziert, da Thymome und andere Thymuspathologien bei dieser Subgruppe äußerst selten sind (3). Wenn die Kontrolle der Erkrankung durch die Standardtherapie (bestehend aus symptomatischer und immunmodulatorischer Therapie) nicht ausreicht oder häufig eine bereits (hoch-)aktiven Form der MG vorliegt, werden zusätzlich vermehrt und teilweise auch früher antikörperspezifische Therapiekonzepte angewandt. Dabei können diese Ansätze in einzelnen Fällen sogar als erste Behandlungsstrategie eingesetzt werden.

Bei Anzeichen einer drohenden oder bereits eingetretenen myasthenen Krise ist eine umgehende stationäre Aufnahme auf eine Überwachungs- oder Intensivstation mit entsprechender Erfahrung im Bereich der neuromuskulären Erkrankungen erforderlich. In solchen Fällen werden meist IVIG oder eine PLEX/IA eingesetzt (3).

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation von Nipocalimab umfasst Patienten ab 12 Jahren mit gMG, die Anti-AChR-positiv oder Anti-MuSK-positiv sind und zusätzlich zu einer Standardtherapie behandelt werden (21). Aus den Bedingungen des Anwendungsgebietes ergibt sich somit ein spezifischer Ausschnitt von Patienten mit MG, der durch die folgenden Eigenschaften charakterisiert wird:

Die Zielpopulation umfasst ausschließlich Patienten mit generalisierter Symptomatik die Anti-AChR-positiv oder Anti-MuSK-positiv sind, Patienten mit der leichteren rein okulären Form sind nicht erfasst. Die Zielgruppe bildet demnach Patienten mit generalisierter Symptomatik in weiteren Muskelgruppen ab, die über die Beteiligung von Augenmuskeln und erschwertem Lidschluss hinausgeht. Des Weiteren umfasst die Zielpopulation ausschließlich Patienten, die zusätzlich zu einer Standardtherapie behandelt werden müssen. Laut der aktuellen S2k-Leitlinie werden Therapieentscheidungen anhand der Krankheitsaktivität und -schwere getroffen. Während bei milderen oder moderaten Verläufen eine Standardtherapie ausreichend ist, wird für Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. -schwere eine ergänzende Therapie zur Standardbehandlung empfohlen. Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. -schwere bilden demnach die Zielpopulation ab. Im Rahmen der Diskussion um den Begriff „Therapierefraktärität“ ist zudem festzuhalten, dass die Zielpopulation im Anwendungsgebiet von Nipocalimab sowohl therapierefraktäre als auch nicht-therapierefraktäre Patienten gemäß der Definition des Begriffes in Anlehnung an den Zulassungstext von Eculizumab umfasst.

Darüber hinaus umfasst die Zielpopulation Patienten ab 12 Jahren. Vergleicht man das Krankheitsbild von Jugendlichen und Erwachsenen, ist zwischen der Betrachtung von MG im Allgemeinen und der spezifischen Population des Anwendungsgebietes zu unterscheiden: Im Allgemeinen zeigen sich in der MG Unterschiede in Bezug auf das klinische Erscheinungsbild, den Krankheitsverlauf und die Prognose abhängig vom Erkrankungsbeginn: In der präpubertären Phase (Symptombeginn vor dem 12. Lebensjahr), tritt die MG häufig milder auf, wobei hauptsächlich die okuläre Form dominiert und sich durch eine hohe spontane Remissionsrate auszeichnet. So berichten Studien, dass bis zu 60 % dieser präpubertären Patienten eine vollständige Rückbildung der Symptome erleben, verglichen mit 26 % bei pubertären und 38 % bei postpubertären Jugendlichen bzw. Erwachsenen (22, 23). Bezogen auf die spezifische Population im Anwendungsgebiet zeigen nach der Entwicklung einer gMG-Erkrankung prä- und postpubertäre Patienten jedoch keine wesentlichen Unterschiede mehr hinsichtlich der klinischen Präsentation, der Schwere des Krankheitsbildes, des Verlaufs oder der therapeutischen Entscheidungen gegenüber Erwachsenen. Innerhalb der Zielpopulation von Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv oder Anti-MuSK-positiv sind und zusätzlich zur Standardtherapie behandelt werden – also mit hoher Krankheitsaktivität bzw. -schwere – zeigt sich ein vergleichbares Erkrankungsbild für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren (24):

Hinsichtlich der Pathophysiologie sind, ähnlich wie bei Erwachsenen, IgG-Autoantikörper der primäre krankheitsverursachende Faktor bei Jugendlichen (4, 12, 25). Ergänzend ist es hilfreich, die relevanten biologischen Grundlagen der Erkrankung im Hinblick auf den Thymus zu betrachten. Der Thymus ist ein zentrales lymphatisches Organ, das insbesondere im Kindesalter eine entscheidende Rolle für die Entwicklung und Prägung des Immunsystems spielt. Während der Reifung des Thymus werden T-Lymphozyten gebildet und selektiert, um eine Immuntoleranz gegenüber körpereigenen Strukturen sicherzustellen. Diese physiologische Aktivität ist im Kindesalter am höchsten und nimmt mit Einsetzen der Pubertät ab, da der Thymus dann sukzessive rückgebildet wird (involuiert) und das lymphatische Gewebe zunehmend durch Fett ersetzt wird. Die lymphofollikuläre Hyperplasie, wie sie bei MG beobachtet wird, bezeichnet die pathologische Vermehrung von Keimzentren im Thymus. In diesen Keimzentren reifen B-Zellen heran, die zur Produktion von Autoantikörpern beitragen. Vor diesem Hintergrund wird die Thymektomie als frühzeitige therapeutische Maßnahme empfohlen, da sie die Quelle autoreaktiver Immunzellen entfernt und somit die Autoimmunreaktion bei MG effektiv reduzieren kann (3, 4, 7).

Auffällig ist, dass diese Hyperplasie meist erst nach der Pubertät auftritt, also in einer Phase, in der der Thymus bereits physiologisch rückgebildet wird und die hormonellen Veränderungen, bei weiblichen Patienten insbesondere ein Anstieg der Östrogene, die Entstehung und Funktion der Keimzentren begünstigen. Untersuchungen zeigen, dass postpubertäre Jugendliche und junge Erwachsene eine vergleichbare Ausprägung der Hyperplasie und immunologischen Aktivität im Thymus aufweisen, während präpubertäre Kinder zwar einen hochaktiven Thymus besitzen, aber selten eine Hyperplasie entwickeln (26). Im Hinblick auf die immunologischen und histologischen Veränderungen des Thymus weisen jugendliche Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren somit eine Ähnlichkeit zu jungen Erwachsenen auf.

Das klinische Erscheinungsbild der gMG äußert sich sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen am häufigsten an Augen-, Hals-, Extremitäten- und Atemmuskulatur. Es zeigen sich Schwierigkeiten beim Kauen, Dysphagie, Dysarthrie, Hypophonie, Dyspnoe, Probleme beim aufrechten Halten des Kopfes sowie in Form von rascher Ermüdbarkeit der Extremitätenmuskulatur – all dies beeinträchtigt nachweislich die Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten und ihre Fähigkeit, alltägliche Aktivitäten auszuführen (4, 12, 25, 27).

Entsprechend der Parallelen in Krankheitsverlauf und empfohlenen Therapieschemata wird die Diagnose von jugendlichen Patienten analog derjenigen von Erwachsenen vorgenommen (28, 29). Die klinischen Diagnostikverfahren der jMG folgen grundsätzlich ähnlichen Prinzipien wie bei Erwachsenen und basieren auf klinischen Untersuchungsbefunden sowie unterstützenden Untersuchungen, einschließlich dem Nachweis pathogener IgG-Autoantikörper oder abnormaler elektrophysiologischer Tests, die auf eine Störung der neuromuskulären Übertragung hinweisen (3). Darüber hinaus werden die MG-spezifischen Messinstrumente, die bei Erwachsenen Anwendung finden, auch für Jugendliche angewendet und gelten als zuverlässig und validiert. Der MG-ADL sowie der QMG weisen eine vergleichbare Sensitivität auf und werden sowohl in Studien für Jugendliche als auch Erwachsene herangezogen (28, 29).

Die Klassifikation der Krankheitsaktivität und -schwere erfolgt in allen Altersklassen nach MGFA, sowohl bei Jugendlichen als auch bei Erwachsenen.

Die Behandlung der MG bei Jugendlichen soll gemäß S2k-Leitlinie, wie die der MG bei Erwachsenen, medikamentös erfolgen und sich am Antikörpersubtyp und der Krankheitsaktivität orientieren. Jedoch ist insbesondere auf die Langzeitfolgen einer lang andauernden Steroidtherapie insbesondere in Bezug auf die Wachstumsgeschwindigkeit und Knochendichte zu achten. Es sollte möglichst mindestens eine niedrige Langzeitdosis angestrebt werden (3). Entscheidend für die Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit MG ist die Behandlung in spezialisierten neuropädiatrischen Einrichtungen, die über umfassende Erfahrung im Bereich neuromuskulärer Erkrankungen verfügen. Dies gewährleistet eine adäquate und effektive Therapie, die den besonderen Bedürfnissen dieser Altersgruppe Rechnung trägt (3).

Insgesamt ist das Erkrankungsbild bei Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv oder Anti-MuSK-positiv sind und zusätzlich zu einer Standardtherapie behandelt werden – also mit hoher Krankheitsaktivität bzw. -schwere –, bei Jugendlichen und Erwachsenen vergleichbar.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Therapieziele und Therapieoptionen

Die gMG stellt eine seltene, chronische und potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung dar. 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 (s. Abschnitt 3.2.1).

Gemäß aktueller S2k-Leitlinie umfasst die Standardtherapie der gMG primär eine symptomatische Behandlung mit AChE-Hemmern (insbesondere Pyridostigmin) sowie eine immunmodulatorische Therapie mittels Glukokortikoidsteroiden und Immunsuppressiva wie Azathioprin (verlaufsmodifizierende Therapien). Diese Therapiemaßnahmen werden vor allem für Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität empfohlen (3). Ziel der Therapie mit Immunsuppressiva ist dabei u. a. eine möglichst weitgehende Reduktion der Gabe von Glukokortikoidsteroiden. Die Thymektomie als chirurgischer Eingriff ist gemäß Leitlinie insbesondere bei Patienten ab 13 Jahren mit Thymom-assoziiierter Anti-AChR-positiver gMG induziert und sollte möglichst frühzeitig, idealerweise innerhalb von 2 Jahren, spätestens aber 5 Jahre nach Diagnosestellung durchgeführt werden (3). Für Patienten, die unter einer Standardtherapie eine unzureichende Krankheitskontrolle aufzeigen, oder Patienten mit initial hoher Krankheitsaktivität ((hoch-)aktive gMG) wird eine innovative Zusatztherapie (Add-on) zur Standardtherapie eingesetzt (3).

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. Obwohl für Rituximab keine Zulassung für Patienten mit MG besteht, hat sich Rituximab im Rahmen von unabhängigen Fallserien insbesondere bei refraktären Verlaufsformen der MG als wirksam erwiesen, vor allem bei Patienten mit Anti-MuSK-positiver Erkrankung (3, 30).

Eine weitere Substanzklasse stellen die Komplementinhibitoren dar, zu denen beispielsweise Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan gehören. Diese Wirkstoffe unterbinden die Bildung des MAC, 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 Anti-AChR-positiver MG zu einer raschen und nachhaltigen Besserung der Symptome führen. Bei Anti-MuSK-positiver MG ist die Wirksamkeit der Komplementinhibition aufgrund der nicht das Komplementsystem aktivierenden IgG4 jedoch eingeschränkt. Bei allen C5-Inhibitoren ist 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 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 (s. Abschnitt 3.2.3), 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 (3, 31). 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. Insbesondere aus der Wirkstoffklasse der innovativen FcRn-Inhibitoren weisen zum Zeitpunkt der Dossierabfassung weder Efgartigimod alfa noch Rozanolixizumab Zulassungen für Kinder bzw. jugendliche Patienten auf. 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 Ergänzung der Standardtherapie um eine innovative Zusatztherapie erfolgt wie beschrieben sowohl bei Erwachsenen als auch bei Jugendlichen ab 12 Jahren in Abhängigkeit vom Antikörperstatus. Die bisher verfügbaren zugelassenen Add-on-Wirkstoffe der Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren variieren dabei sowohl hinsichtlich ihrer Zulassung als auch der Applikationsfrequenz (s. Tabelle 3-2).

Tabelle 3-2: Zugelassene Add-on-Wirkstoffe der Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren bei (hoch-)aktiver gMG (inklusive therapierefraktärer gMG)

Wirkstoffklasse	Wirkstoff	Von der Zulassung umfasste Antikörpersubtypen		Applikationsfrequenz
		Erwachsene	Jugendliche ab 12 Jahren	
C5-Komplementinhibitoren (C5i)	Eculizumab	Anti-AChR-positiv, refraktär	Anti-AChR-positiv, refraktär	Kontinuierlich als Dauertherapie
	Ravulizumab	Anti-AChR-positiv	/	Kontinuierlich als Dauertherapie
	Zilucoplan	Anti-AChR-positiv	/	Kontinuierlich als Dauertherapie
FcRn-Modulatoren	Efgartigimod alfa	Anti-AChR-positiv	/	Zyklisch, abhängig vom klinischen Bedarf
	Rozanolixizumab	Anti-AChR-positiv, Anti-MuSK-positiv	/	Zyklisch, abhängig vom klinischen Bedarf
Abkürzungen AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; FcRn: neonataler Fc-Rezeptor; MG: Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: (3).				

Da es sich bei der gMG um eine schwerwiegende chronische, die Lebensqualität auf Dauer beeinträchtigende Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf handelt, wird für die Behandlung der gMG eine langfristige Therapie benötigt. Die Kombination aus Standardtherapie mit der in Abhängigkeit vom patientenindividuellen Antikörperstatus gewählten, innovativen Zusatztherapie soll darauf abzielen, bei schnellem Wirkungseintritt (early onset of action) eine langanhaltende Krankheitskontrolle zu ermöglichen.

Die langfristige Kontrolle der Krankheitsaktivität ist essenziell, da eine gMG chronisch verläuft und Rückfälle (Exazerbationen) zu erheblichen gesundheitlichen Einschränkungen (bis lebensbedrohend) führen können (3). Therapien mit kontinuierlicher Wirkstoffgabe, wie z. B. 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 (s. Tabelle 3-2).

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 (3). Hier zeigen insbesondere FcRn-Inhibitoren eine schnelle klinische Wirkung, oft bereits innerhalb weniger Tage nach Therapiebeginn (32). 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. Wie in Tabelle 3-2 dargestellt, sind die bisher verfügbaren verlaufsmodifizierenden Add-on-Therapien 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 symptom-basierte zyklische Dosierung. Die zyklische Dosierung kann zu einer schwankenden Krankheitskontrolle und zyklischen Verschlechterung führen. Im Rahmen der Studie BEYOND wird aufgezeigt, dass Patienten trotz laufender gMG-Behandlung in mehreren Aspekten im Alltagsleben Belastungen durch verbleibende Symptome und damit verbundene Fluktuationen erleben, was die Notwendigkeit einer nachhaltigen Krankheitskontrolle verdeutlicht (33).

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.

Insgesamt besteht somit sowohl für jugendliche als auch für erwachsene Patienten mit hochaktiver gMG der Bedarf an neuen, zielgerichteten Therapien.

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 (21). 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 (34). Während Nipocalimab einen zu anderen für Erwachsene verfügbaren FcRn-Blockern vergleichbar schnellen Beginn der Symptombilderung aufzeigt, kann es durch seine kontinuierliche Gabe zusätzlich auch eine konsistente und anhaltende Krankheitskontrolle gewährleisten (35). 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 (21, 31). Durch die individualisierte, gewichtsabhängige Dosierung ermöglicht die Therapie mit Nipocalimab eine sofortige und über die gesamte Behandlungsperiode anhaltende Wirkung.

Im Rahmen der in Modul 4 des Nutzendossiers dargelegten Daten zu den jugendlichen Patienten sowie dem Evidenztransfer 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) (36). Verbesserungen im *QMG*- und *MG-ADL-Gesamtscore* gehen mit einem erhöhten Wohlbefinden und einer gesteigerten (motorischen) Funktionsfähigkeit einher (37-39), 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 European Medicines Agency (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.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung beziehungsweise der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (zum Beispiel Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht beziehungsweise andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Nipocalimab wird gemäß Fachinformation 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.

Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde eine retrospektive Datenbankstudie der Gesundheitsforen Leipzig (GFL) durchgeführt (40). Um die Qualität der Datengrundlage abzusichern, wurde zusätzlich am 17.11.2025 eine systematische Literaturrecherche (SLR) in den Datenbanken Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (MEDLINE), Excerpta Medica Database (EMBASE) nach epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung durchgeführt. Die SLR wurde durch eine fokussierte Recherche ergänzt. Insgesamt wurden 2 Publikationen der SLR für Erwachsene (≥ 18 Jahre) eingeschlossen, die für Deutschland Maßzahlen zur Erkrankungsprävalenz und -inzidenz berichten. Darüber hinaus wurden 5 Publikationen für Jugendliche (12-17 Jahre) eingeschlossen, die Maßzahlen zu der Erkrankungsprävalenz und -inzidenz in europäischen Ländern berichten (s. Tabelle 3-3).

Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche

Die Methodik der SLR ist in Abschnitt 3.2.6 dokumentiert. Zur Gewährleistung der Aktualität der Daten wurde im Rahmen der Suchstrategie auf Publikationen ab Publikationsjahr 2015 eingegrenzt. Im Selektionsprozess wurden Studien ausgeschlossen, deren jüngste Daten einen Stand vor 2010 wiedergeben. Zudem wurde die Suche geografisch auf Europa eingegrenzt (s. Anhang 3-A). Insgesamt wurden 186 Referenzen auf ihre Relevanz für die obengenannte Fragestellung geprüft. Das Screening wurde für beide Stufen (Titel-/Abstract- und Volltextscreening) von 2 Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt.

Erwachsene Patienten

Nach Sichtung der Volltexte für die erwachsenen Patienten wurden die relevanten Publikationen für diese Altersgruppe auf Deutschland eingegrenzt. Insgesamt konnten 2 Publikationen zur Berechnung der Prävalenz oder der Inzidenz der MG von Erwachsenen in Deutschland identifiziert werden.

Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren

Da durch die Sichtung der Volltexte für die Patienten in dieser Altersgruppe keine relevanten Publikationen selektiert werden konnten, die für Deutschland Zahlen berichten, wurden hier Publikationen für andere europäische Länder berücksichtigt. Publikationen, die epidemiologische Daten für abweichend gewählte Altersgruppen berichten, die näherungsweise der definierten Altersgruppe entsprechen, wurden ebenfalls eingeschlossen. Insgesamt konnten 5 Publikationen zur Berechnung der Prävalenz oder der Inzidenz der MG von Patienten im Alter zwischen 12 und 17 Jahren für europäische Länder identifiziert werden.

Im Folgenden werden die selektierten Studien kurz zusammengefasst:

Tabelle 3-3: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche

Autor(en) (Jahr)	Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Prävalenz (N/100.000 Personen)	Inzidenz (N/100.000 Personen)
Publikationen mit epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MG im Alter von ≥ 18 Jahren					
Wartmann et al. (2023) (41)	Deutschland	2011-2020	Retrospektive Studie mit Krankenkassen- daten	29,60 (2011-2020) ^{a, b}	2,80 (2011-2020) ^{a, b}
Mevius et al. (2023) (17)	Deutschland	2015-2019	Retrospektive Kohortenstudie mit Kranken- kassendaten	37,65 (2018-2019) ^{a, b, c}	4,60 (2019) ^{b, c}

Autor(en) (Jahr)	Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Prävalenz (N/100.000 Personen)	Inzidenz (N/100.000 Personen)
Publikationen mit epidemiologischen Kennzahlen für Patienten mit MG im Alter von 12-17 Jahren					
Abbasi et al. (2025) (42)	England	2010-2019	Retrospektive Studie mit Krankenhaus und Registerdaten	<u>12-17-Jährige</u> (2012-2019): 4,05 ^{a, d}	NA ^e
Martinka et al. (2018) (43)	Slowakei	1977-2015	Retrospektive Studie mit Patientenakten- daten	NA	<u>10-19-Jährige</u> (1977-2015): 0,59 ^{a, f}
Popperud et al. (2017) (44)	Norwegen	1989-2013	Retrospektive Studie mit Krankenhaus- und Registerdaten	NA ^e	<u>12-17-Jährige</u> (1989-2013): 0,31 ^{a, g}
Sobieszczuk et al. (2021) (45)	Polen	2012-2018	Retrospektive Studie mit Krankenkassen- daten	<u>10-19-Jährige</u> (2018): 2,10 ^h	<u>10-19-Jährige</u> (2018): 0,56 ^h
Zieda et al. (2018) (46)	Lettland	2010-2015	Retrospektive Studie mit Patientenakten- daten	<u>10-19-Jährige</u> (2015): 0,55 ⁱ	<u>10-19-Jährige</u> (2010-2014): 0,20 ^{a, i}
a: Durchschnittliche jährliche Inzidenz bzw. Prävalenz. b: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung von Deutschland. c: Die Angabe beinhaltet alle Altersklassen ab 0 Jahren. d: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung von England. e: Die Prävalenz bzw. Inzidenz wird nur für 0- bis 17-Jährige berichtet. f: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung der Slowakei. g: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung von Norwegen. h: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung von Polen. i: Basierend auf der Allgemeinbevölkerung von Lettland. Abkürzungen: MG: Myasthenia gravis; et al.: und andere (et alii/aliae/alio); N: Anzahl; NA: nicht verfügbar (not available).					

Für Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren wurden die Publikationen Wartmann et al. (41) und Mevius et al. (17) mit epidemiologischen Kennzahlen für MG in Deutschland identifiziert. Aus den Angaben der Publikationen ergibt sich eine Spanne für die Prävalenz und die Inzidenz für erwachsene Patienten mit MG in Deutschland, bei der die berichteten Angaben von Wartmann et al. als Untergrenze und von Mevius et al. als Obergrenze berücksichtigt werden. Da sich die in den Publikationen extrapolierten Raten auf die deutsche Allgemeinbevölkerung beziehen, werden die Angaben im Folgenden auf die deutsche Gesamtbevölkerung bezogen. In diesem Zusammenhang zeigt sich für die MG-Prävalenz eine absolute Untergrenze von 29,60 und eine absolute Obergrenze von 37,65 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland. Dies entspricht auf Basis der Gesamtbevölkerung von 83.577.140 in Deutschland im Jahr 2024 (47) einer absoluten Patientenzahl von 24.739 bis 31.467 Patienten mit MG in Deutschland im Alter von mindestens 18 Jahren. Bezogen auf die MG-Inzidenz zeigt sich eine absolute Spanne von 2,80 bzw. 4,60 pro 100.000 für die Neuerkrankungsrate in Deutschland bei Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren. Auf Basis der Bevölkerungszahlen von 2024 ergibt sich dadurch eine absolute Patientenzahl von 2.341 bis 3.845 MG-bezogenen Neuerkrankungen pro Jahr.

Für Patienten im Alter von 12-17 Jahren wurden die Publikationen Abbasi et al., Martinka et al., Popperud et al., Sobieszczuk et al. und Zieda et al. mit epidemiologischen Kennzahlen für MG in Europa identifiziert (42-46). Publikationen mit Angaben zur MG bei 12- bis 17-Jährigen in Deutschland wurden nicht identifiziert. Die identifizierten Publikationen für europäische Länder berichten Angaben für Prävalenz und Inzidenz der MG bei 12- bis 17-Jährigen oder 10- bis 19-Jährigen, welche näherungsweise herangezogen werden. Aus den Angaben der Publikationen ergibt sich eine Spanne für die Prävalenz und Inzidenz für Patienten mit MG im Alter von 12-17 Jahren, bei der die berichteten Angaben von Zieda et al. (für Prävalenz und Inzidenz) als Untergrenze und von Abbasi et al. (für die Prävalenz) bzw. Martinka et al. (für die Inzidenz) als Obergrenze berücksichtigt werden. Da die in den Publikationen berichteten Raten sich vorwiegend auf Bevölkerungen im Alter von 10-19 Jahren beziehen, werden die Angaben im Folgenden auf die deutsche Bevölkerung im Alter von 10-19 Jahren bezogen. Daraus folgend zeigt sich für die MG-Prävalenz eine absolute Untergrenze von 0,55 bzw. eine absolute Obergrenze von 4,05 pro 100.000 Einwohnern in Deutschland. Dies entspricht auf Basis der Bevölkerung in Deutschland im Alter von 10-19 Jahren von 7.845.248 im Jahr 2024 (47) einer absoluten Patientenzahl von 79 bis 318 Patienten. Bezogen auf die MG-Inzidenz zeigt sich eine absolute Spanne von 0,20 bzw. 0,59 pro 100.000 für die Neuerkrankungsrate in Deutschland. Das ergibt, ebenfalls auf Basis der Bevölkerungszahlen von 2024, eine absolute Patientenzahl von 16 bis 47 MG-bezogenen Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (47).

Retrospektive Datenbankstudie Gesundheitsforen Leipzig et al. (2025)

Es handelt sich bei GFL et al. (2025) um eine retrospektive Datenbankstudie unter Nutzung anonymisierter Abrechnungsdaten gesetzlicher Krankenversicherungen. Die Studie wurde von Johnson & Johnson in Auftrag gegeben und im Sinne einer epidemiologischen Analyse im Rahmen von Versorgungsforschung konzipiert. Die Analyse wurde als Querschnittstudie angesetzt, um die Population der Patienten mit MG und deren Therapien zu beschreiben. Dazu wurde als Zeitraum der Datenerhebung die Jahre 2017 bis 2023 gewählt, um die Aktualität und Repräsentativität der Angaben zu gewährleisten. Alle Analysen wurden berichtsjahresweise durchgeführt. Als Datenquelle wurden Abrechnungsdaten von Gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV) verwendet, die im Rahmen der Deutschen Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung (DADB) zur Verfügung stehen. Die DADB enthält pseudonymisierte Abrechnungsinformationen von 15 Krankenkassen mit insgesamt ca. 4,4 Mio. GKV-Versicherten für den Zeitraum 2013 bis 2023, die repräsentativ für die Gesamtpopulation der Versicherten der GKV sind (40). In der Analysedatenbank stehen u. a. Stammdaten (Alter, Geschlecht, Versichertentage, DMP-Tage (DMP: Disease Management Programme), Personengruppe etc.), zeitbezogene Diagnosen (ambulante und stationäre ICD-Codes), Verschreibungen (Pharmazentralnummern (PZN)) sowie Kosteninformationen der Hauptleistungsbereiche zur Verfügung. Mit dem Health-Risk-Data-Set (HRDS) wurde zudem ein Datenmodell entwickelt, welches eine deutliche Erweiterung der Morbi-RSA-Satzarten nach § 268 Abs. 3 SGB V darstellt. Im Rahmen dessen sind Daten zu Prozeduren/OPS-Codes (OPS: Operationen- und Prozedurenschlüssel), diagnosebezogenen Fallgruppen (diagnosis related groups, DRG), sonstigen Leistungen, EBM- sowie Arbeitsunfähigkeitsinformationen vorhanden (40). Die Reliabilität und Validität der Analysedatenbankdaten wird zudem jährlich auf der Basis verfügbarer Informationen des Bundesamtes für Soziale Sicherung (BAS) im Rahmen des Ausgleichsverfahrens des Risikostrukturausgleichs überprüft. Dabei werden Alters- und Geschlechtsverteilung, Morbidität (auf Basis von ICD-10-Kapiteln) sowie Mortalität mit der Gesamtpopulation der GKV abgeglichen. Es zeigte sich, dass keine statistisch signifikanten Unterschiede zur GKV-Population bestehen, sodass von einer Repräsentativität der GKV-Stichprobe ausgegangen werden kann. Dies ermöglichte eine Hochrechnung der Analyseergebnisse auf die gesamtdeutsche GKV-Population (40).

Prävalenz – MG nach ICD-10 in der GKV (Population über 12 Jahre)

Die Prävalenz der MG nach ICD-10 in der GKV wird in der GFL-Studie durch die Zahl der Versicherten mit mindestens einer stationären oder ambulant gesicherten G70.0-Diagnose ermittelt.

Die MG-Prävalenz wurde in beiden Altersgruppen analysiert. Aufgrund der sehr geringen Prävalenz und weil aus Datenschutzgründen Patientengruppen $n < 10$ nicht ausgegeben werden dürfen, wurden die Altersgruppen überwiegend zusammengefasst. Nur im Berichtsjahr 2019 war eine ausreichende Anzahl an jugendlichen Patienten mit MG vorhanden und es kann eine aufgeschlüsselte Ausgabe nach Altersgruppen erfolgen. Die Betrachtung der Inzidenz erfolgte aufgrund der niedrigen Fallzahlen für beide Altersgruppen gemeinsam.

Tabelle 3-4: Prävalenz der Patienten mit MG nach ICD-10-Diagnose G70.0 in der GKV gemäß GFL

Berichtsjahr	Altersgruppe	Anzahl Versicherte		Anteil Versicherte an GKV
		DADB	GKV	
2017	Mind. 12 J.	892	26.987	0,041%
2018	Mind. 12 J.	976	28.864	0,044%
2019	12-17 J.	10	224	0,006%
	Mind. 18 J.	1.024	29.686	0,048%
2020	Mind. 12 J.	1.028	29.942	0,045%
2021	Mind. 12 J..	1.076	30.877	0,047%
2022	Mind. 12 J.	1.119	31.224	0,047%
2023	Mind. 12 J..	1.196	33.104	0,049%
Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 th Revision); J.: Jahre, MG: Myasthenia gravis; mind.: mindestens. Quelle: GFL et al. (40).				

Tabelle 3-5: Längsschnittanalyse der Prävalenz der Patienten mit MG nach Alter im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023

Altersgruppe	DADB	Anteil an den prävalenten Patienten mit MG
12 bis 17 Jahre	25	1,25%
Mind. 18 Jahre	1.982	98,75%
Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; MG: Myasthenia gravis; mind.: mindestens. Quelle: GFL et al. (40).		

Tabelle 3-6: Inzidenz der Patienten mit MG nach ICD-10 Diagnose G70.0 in der GKV gemäß GFL

Berichtsjahr	Anzahl Versicherte		Anteil Versicherte an GKV
	DADB	GKV	
2017	161	5.069	0,008%
2018	181	5.387	0,008%
2019	190	5.455	0,008%
2020	159	4.581	0,007%
2021	187	5.461	0,008%

Berichtsjahr	Anzahl Versicherte		Anteil Versicherte an GKV
	DADB	GKV	
2022	175	4.777	0,007%
2023	222	6.276	0,009%
Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; ICD-10: Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision (International Statistical Classification of Disease and Related Health Problems 10 th Revision); MG: Myasthenia gravis. Quelle: GFL et al. (40).			

Tabelle 3-7: Längsschnittanalyse der Inzidenz der Patienten mit MG nach Alter im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023

Altersgruppe	DADB	Anteil an den inzidenten Patienten mit MG
12 bis 17 Jahre	17	1,41%
Mind. 18 Jahre	1.190	98,59%
Abkürzungen: DADB: Deutsche Analysedatenbank für Evaluation und Versorgungsforschung; MG: Myasthenia gravis; mind.: mindestens. Quelle: GFL et al. (40).		

Tabelle 3-4 beschreibt die MG-Prävalenz zwischen 2017 und 2023, basierend auf der ICD-10 Diagnose G70.0 bei Versicherten in der DADB. In den Berichtsjahren stieg die Zahl der versicherten Patienten mit MG von 892 Versicherten in der DADB auf 1.196 an, was umgerechnet auf die Gesamt-GKV-Population einer Anzahl von 26.987 im Jahr 2017 und 33.104 im Jahr 2023 entspricht. Für die Altersgruppe der 12- bis 17-Jährigen ist nur das Jahr 2019 separat ausgewiesen; hier fanden sich 10 Versicherte in der DADB, hochgerechnet 224 Patienten mit MG in der GKV.

Tabelle 3-5 zeigt die Längsschnittanalyse der Prävalenz nach Altersgruppen im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023. In der Gruppe der 12- bis 17-Jährigen wurden insgesamt 25 Patienten erfasst, was 1,25 % der prävalenten Patienten mit MG entspricht. In der Altersgruppe ab 18 Jahren wurden im selben Zeitraum 1.982 Patienten registriert, die somit 98,75 % der MG-Prävalenz darstellen.

Tabelle 3-6 präsentiert die Inzidenz der Patienten mit MG nach ICD-10-Diagnose G70.0 in der GKV für den Zeitraum von 2017 bis 2023. In den Berichtsjahren stieg die Anzahl der in der DADB erfassten Patienten mit MG zwischen 161 im Jahr 2017 auf 222 im Jahr 2023, was für die gesamte GKV einer Fallzahl von 5.069 (2017) bis 6.276 (2023) inzidenten Patienten entspricht.

Die Längsschnittanalyse der Inzidenz nach Altersgruppen zeigt die Verteilung zwischen den 12-17-Jährigen und den über 18-Jährigen im Betrachtungszeitraum (Tabelle 3-7). In der Gruppe der 12- bis 17-Jährigen wurden zwischen 2017 und 2023 17 Patienten erfasst, was 1,41 % der neu diagnostizierten Patienten entspricht. Für die Bevölkerungsgruppe ab 18 Jahren wurden 1.190 Fälle verzeichnet, die somit 98,59 % der inzidenten Patienten mit MG ausmachen.

Bestimmung einer Ober- und Untergrenze für die Prävalenz- und Inzidenz der MG in Deutschland

Als Ausgangsbasis für die Herleitung der Zielpopulation in der GKV in Deutschland werden die in Tabelle 3-4 bis Tabelle 3-8 genannten Angaben der GFL et al. berücksichtigt, da diese aktuell sind, sich ausschließlich auf den deutschen sowie GKV-Versorgungskontext beziehen sowie Angaben zu den Altersklassen 12-17 Jahre gegenüber ≥ 18 Jahre abbilden und damit als relevant eingestuft werden. Somit ergibt sich aus den in Tabelle 3-7 beschriebenen Angaben eine Spanne von **26.650 bis 32.691 Patienten** mit MG in der GKV im Alter von mindestens 18 Jahren bzw. **224 bis 414 Patienten** mit MG in der GKV im Alter von 12-17 Jahren.

Tabelle 3-8: Ober- und Untergrenze für die Prävalenz- und Inzidenz der MG in der GKV in Deutschland auf Basis der retrospektiven Datenbankstudie der GFL

	Prävalenz der MG in Deutschland ^{a, c}		Inzidenz der MG in Deutschland ^{b, c}	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
MG bei Patienten im Alter von ≥ 18 Jahren				
Erkrankungen pro Jahr GKV	26.650	32.691	4.516	6.188
MG bei Patienten im Alter von 12-17 Jahren				
Erkrankungen pro Jahr GKV	224	414	72	89
a: Für die Untergrenze wurde das Jahr 2017 (≥ 18 Jahren) bzw. 2019 (12-17 Jahre) und für die Obergrenze das Jahr 2023 herangezogen. Zur Berechnung der Prävalenz pro Altersgruppe (12-17 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) wurden die von den GFL berichteten Anteilswerte für prävalente Patienten mit MG nach Altersklasse (1,25% vs. 98,75%) herangezogen. b: Für die Untergrenze wurde das Jahr 2020 und für die Obergrenze das Jahr 2023 herangezogen. Zur Berechnung der Inzidenz pro Altersklasse (12-17 Jahre vs. ≥ 18 Jahre) wurden die von den GFL berichteten Anteilswerte für inzidente Patienten mit MG nach Altersklasse (1,41% vs. 98,59%) herangezogen. c: Da die Untersuchungen der GFL et al. ausschließlich Patienten in der GKV berücksichtigen, beziehen sich die Angaben auf die GKV-Population in Deutschland. Abkürzungen: MG: Myasthenia gravis; GFL: Gesundheitsforen Leipzig, GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: GFL et al. und eigene Berechnungen (40, 48).				

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Ergeben sich aus der Bestimmung der Fragestellung für die Nutzenbewertung mehrere Patientengruppen, so geben Sie die Anzahl der Patienten in der GKV je Patientengruppe an. Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel gegebenenfalls an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Zielpopulation		Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit) ^a	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inkl. Angabe der Unsicherheit)
Nipocalimab (Imaavy®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-AChR-positiv	12.543 bis 21.809	11.179 bis 19.438
		Anti-MuSK-positiv	472 bis 818	420 bis 729
	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre), die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Anti-AChR-positiv und refraktär	49 bis 126	43 bis 112
		Anti-AChR-positiv und nicht-refraktär, Anti-MuSK-positiv	64 bis 165	57 bis 147
a: Da die Untersuchungen der GFL et al. ausschließlich Patienten in der GKV berücksichtigen, wurden die Angaben auf die Gesamtbevölkerung Deutschlands hochgerechnet. Im Jahr 2024 lebten laut statistischem Bundesamt 83.577.140 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2024 waren im selben Jahr 74.489.400 Personen (d. h. ein Anteil von 89,13%) gesetzlich krankenversichert (49). Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: Eigene Berechnungen (48).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind hier darzustellen und zu begründen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Abschnitt 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Ergänzend sollten die Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dargestellt und diese als Quelle hinzugefügt werden. Machen Sie auch Angaben zu Unsicherheiten und berücksichtigen Sie diese, wenn möglich, durch Angabe einer Spanne. Ordnen Sie Ihre Angaben, wenn möglich, zu den Patientenzahlen aus früheren Beschlüssen über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im vorliegenden Anwendungsgebiet ein.

Herleitung der Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Nipocalimab in Deutschland erfolgte auf der Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 identifizierten Prävalenz für die MG. Die nachfolgenden Tabelle 3-10 und Tabelle 3-11 fassen die einzelnen Berechnungsschritte, die für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation von Nipocalimab notwendig sind, zusammen. Die vom G-BA definierten Teilanwendungsgebiete und ihre Teilpopulationen werden entsprechend berücksichtigt. Die ausführlichen Erläuterungen der einzelnen Herleitungsschritte schließen unten an.

Tabelle 3-10: Herleitung Anzahl der erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) in der Zielpopulation

Schritt			Anteil an der Prävalenz aus dem vorangegangenen Herleitungsschritt	Prävalenz
1	Patienten mit MG in der GKV in Deutschland ^a		-	26.650 bis 32.691
2	Patienten mit gMG ^b		70-80%	18.655 bis 26.153
3	Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere ^{b, c}		74,9-92,9%	13.973 bis 24.297
4	Patienten mit Anti-AChR-positiver gMG ^b	Anti-AChR-positiv	80%	11.179 bis 19.438
	Patienten mit Anti-MuSK-positiver gMG ^b	Anti-MuSK-positiv	3%	420 bis 729
Patienten im Anwendungsgebiet (N): 11.599 bis 20.167				
a: Basierend auf GFL et al. (2025) (40).				
b: Basierend auf S2k-Leitlinie (2024) (3).				
c: Basierend auf Funke et al. (2024), IQWiG (2024) und Rath et al. (2020) (50-52).				
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MG: Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; N: Anzahl.				
Quelle: Eigene Berechnungen (48).				

Tabelle 3-11: Herleitung Anzahl der jugendlichen Patienten (12-17 Jahre) in der Zielpopulation

Schritt			Anteil an der Prävalenz aus dem vorangegangenen Herleitungsschritt	Prävalenz
1	Patienten mit MG in der GKV in Deutschland ^a		-	224 bis 414
2	Patienten mit gMG ^b		70-80%	157 bis 332
3	Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere ^{b, c}		74,9-92,9%	118 bis 309
4	Patienten mit refraktärer Anti-AChR-positiver gMG nicht-refraktärer Anti-AChR-positiver oder Anti-MuSK-positiver gMG	Anti-MuSK-positiv ^b	3%	4 bis 10
		Anti-AChR-positiv ^b	80%	95 bis 248 ^e
		davon refraktär ^d	45%	43 bis 112 ^e
		davon nicht-refraktär ^d	55%	53 bis 137 ^e
Patienten im Anwendungsgebiet (N): 99 bis 258 ^e				
Patienten mit refraktärer Anti-AChR-positiver gMG				43 bis 112 ^e
Patienten mit nicht-refraktärer Anti-AChR-positiver oder Anti-MuSK-positiver gMG				57 bis 147 ^e
a: Basierend auf GFL et al. (2025) (40). b: Basierend auf S2k-Leitlinie (2024) (3). c: Basierend auf Funke et al. (2024), IQWiG (2024) und Rath et al. (2020) (50-52). d: Basierend auf der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 (36). e: Aufgrund der Aufrundung der Patientenzahlen je Berechnungsschritt können sich die Untergruppen der Berechnungsschritte zu mehr als 100% der Übergruppe addieren. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GFL: Gesundheitsforen Leipzig; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; LRP4: Lipoprotein-Rezeptor-ähnliches Protein 4; MG: Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; N: Anzahl. Quelle: Eigene Berechnungen (48).				

Schritt 1: Patienten mit MG in der GKV in Deutschland

Ausgangsbasis für die Berechnung absoluter Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Nipocalimab sind die in Abschnitt 3.2.3 ermittelten Angaben zur Prävalenz der MG in Deutschland der GFL et al. Zur Berechnung der Prävalenz bei Jugendlichen (12-17 Jahre) gegenüber Erwachsenen (≥ 18 Jahre) wurden die von den GFL et al. berichtete Längsschnittanalyse der Prävalenz der Patienten mit MG im Betrachtungszeitraum 2017 bis 2023 herangezogen. In diesem Zeitraum waren unter den prävalenten Patienten 1,25 % im Alter von 12-17 Jahren gegenüber 98,75 % im Alter von ≥ 18 Jahren. Aus den Angaben lässt sich eine Spanne ableiten, bei der das Jahr 2017 (für Erwachsene) bzw. 2019 (für Jugendliche) als Untergrenze und das Jahr 2023 (für Jugendliche und Erwachsene) als Obergrenze für die Prävalenz herangezogen werden. Damit ergibt sich eine Prävalenzspanne von 26.987 bis 33.104 Patienten in der GKV in Deutschland, die an einer MG leiden.

Unter Anwendung der altersspezifischen Anteile ergibt sich eine Prävalenzspanne von **26.650 bis 32.691 Patienten** mit MG in der GKV in Deutschland im Alter von mindestens 18 Jahren bzw. **224 bis 414 Patienten** im Alter von 12-17 Jahren.

Schritt 2: Patienten mit gMG in Deutschland

Da sich das Anwendungsgebiet von Nipocalimab auf Patienten mit gMG bezieht, muss in einem weiteren Schritt der Anteil der Patienten mit einer gMG bestimmt werden.

Dafür werden Angaben aus der aktuellen S2k-Leitlinie für myasthene Syndrome herangezogen. Gemäß Leitlinie generalisiert die MG im gesamten Krankheitsverlaufe bei 70-80 % der Patienten (3). Angewendet als absolute Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen, lässt sich damit in der GKV in Deutschland eine absolute Patientenspanne von **18.655 bis 26.153 Patienten** mit gMG im Alter von mindestens 18 Jahren bzw. **157 bis 332 Patienten** im Alter von 12-17 Jahren berechnen.

Schritt 3: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere

Nipocalimab ist gemäß Anwendungsgebiet als Ergänzung zur Standardtherapie zur Behandlung von gMG indiziert. Entsprechend muss in einem weiteren Schritt der Anteil der Patienten bestimmt werden, der trotz Standardbehandlung eine zusätzliche Therapie benötigt.

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie für myasthene Syndrome wird die Wahl des Behandlungsansatzes auf Basis der Krankheitsaktivität sowie -schwere getroffen. Hierbei wird zwischen milder/moderater MG, die mit Standardtherapien behandelt wird, gegenüber (hoch-)aktiver MG, die mit einer Medikation höherer Wirkeffizienz einhergehen, unterschieden. Da Nipocalimab als Ergänzung zur Standardtherapie zur Behandlung von gMG indiziert ist, wird der Anteil an Patienten mit (hoch-)aktiver MG als hinreichende Annäherung an den Anteil an Patienten mit Bedarf an einer Zusatztherapie betrachtet. Die (hoch-)aktive gMG (inkl. „therapierefraktärer“ MG) wird gemäß Leitlinie wie folgt definiert:

- 1) Moderater/hocher MGFA-Status ($\geq$ MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIG, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
- 2) Anhaltende, alltagsrelevante Symptomatik ($\geq$ MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
- 3) Anhaltende, alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik ($\geq$ MGFA IIa) über mehr als 2 Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

Aus der Definition ergibt sich, dass Patienten anhand ihrer MGFA-Klasse bezüglich des Bedarfs einer Zusatztherapie eingeschätzt werden können. Nipocalimab wurde bei Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht. Es ist möglich, dass Nipocalimab aufgrund des Wirkmechanismus die Wirksamkeit von IVIG und PLEX/IA beeinträchtigen könnte, die zur Behandlung in der myasthenen Krise eingesetzt werden (21). Entsprechend wird der Patientenanteil mit Bedarf einer Zusatztherapie über den Anteil der Patienten mit den MGFA-Klassen II bis IV geschätzt.

Zur Bestimmung des Anteils der Patienten mit den MGFA-Klassen II bis IV wurde die SLR zur Bestimmung der Erkrankungsprävalenz und -inzidenz durch eine fokussierte Recherche ergänzt. Es wurden die Publikationen von Funke et al. (50) und Rath et al. (52) identifiziert. Damit stehen empirische Daten zu der Verteilung von Patienten auf die Risikoklassen zur Verfügung.

Die Publikation von Funke et al. beschreibt das Deutsche Myasthenie-Register (MyaReg), eine multizentrische, prospektive Beobachtungsstudie, die in 19 akkreditierten deutschen MG-Zentren durchgeführt wird. Von den Einschlusskriterien umfasst sind Patienten mit bestätigter autoimmuner MG (n=1464). Auf Basis des MyaReg geht hervor, dass 74,9 % der Population innerhalb einer der MGFA-Klassen II bis IV eingestuft werden. Bei der Angabe handelt es sich um die individuell bestehende MGFA-Klasse zum Beobachtungstermin der Patienten (50).

Rath et al. untersuchten in ihrer retrospektiven Studie Daten von Patienten mit Beginn der MG zwischen 2000 und 2016 im neuromuskulären Zentrum der Medizinischen Universität Wien (n=126). Es wurden Patienten mit Follow-up-Daten von mindestens 2 Jahren und gMG im ersten Jahr nach Auftreten der Symptome einbezogen. Bei der Analyse wurden 92,9 % der Population innerhalb der MGFA II-IV klassifiziert. Bei der Angabe handelt es sich um die individuell jemals höchste erreichte MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum). Dies ermöglicht eine Schätzung der Patientenverteilung unter Berücksichtigung von Patienten, die im Krankheitsverlauf eine potenziell höhere MGFA-Klasse erreichen und eine Zusatztherapie benötigen (52).

Auf Grundlage der berichteten Anteile für Patienten mit einer MGFA-Klasse II bis IV aus den Studien von Rath et al. und Funke et al. lässt sich eine Spanne von **74,9 % bis 92,9 %** für den Anteil an Patienten mit Bedarf einer Zusatztherapie bilden (51). Angewendet als absolute Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 2 ermittelten Patientenzahlen, ergeben sich folgende Patientenspannen:

Für Patienten mit gMG und Bedarf an einer Zusatztherapie in der GKV in Deutschland im Alter von mindestens 18 Jahren ergibt sich eine Prävalenzspanne von **13.973 bis 24.297 Patienten** bzw. im Alter von 12-17 Jahren ergibt sich eine Prävalenzspanne von **118 bis 309 Patienten**.

Schritt 4: Patienten mit Anti-AChR-/Anti-MuSK-positiver sowie refraktärer gMG

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. Um die Anteile zu schätzen, werden erneut Angaben aus der aktuellen S2k-Leitlinie für myasthene Syndrome herangezogen. Gemäß den Angaben in der Leitlinie haben ca. 80 % eine Anti-AChR-positive MG und ca. 3 % eine Anti-MuSK-positive MG (3).

Für jugendliche Patienten im Alter von 12-17 Jahren gilt es darüber hinaus aufgrund der Teilpopulationen im Anwendungsgebiet, den Anteil der refraktären Patienten an den Anti-AChR-positiven Patienten zu bestimmen. Aufgrund des Mangels an Angaben in der Literatur zum Refraktäritätsstatus bei Anti-AChR-positiven Patienten, insbesondere für Kinder, werden Angaben der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 herangezogen, in der Nipocalimab bei Erwachsenen mit gMG untersucht wird: Von den 137 Anti-AChR-positiven Patienten in der Studie VIVACITY-MG3 sind 62 Patienten refraktär Anti-AChR-positiv. Somit sind 45 % der Patienten refraktär bzw. 55 % nicht-refraktär (36, 53).

Angewendet als absolute Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 3 ermittelten Patientenzahlen ergeben sich folgende Patientenspannen:

Für erwachsene Patienten im Alter von mindestens 18 Jahren mit gMG und Bedarf an einer Zusatztherapie in der GKV in Deutschland mit Anti-AChR-positiver MG ergibt sich eine Prävalenzspanne von **11.179 bis 19.438 Patienten** bzw. mit Anti-MuSK-positiver MG ergibt sich eine Prävalenzspanne von **420 bis 729 Patienten**.

Für jugendliche Patienten im Alter von 12-17 Jahren mit gMG und Bedarf an einer Zusatztherapie in der GKV in Deutschland mit Anti-AChR-positiver und refraktärer MG ergibt sich eine Prävalenzspanne von **43 bis 112 Patienten** bzw. mit Anti-AChR-positiver und nicht-refraktärer oder Anti-MuSK-positiver MG ergibt sich eine Prävalenzspanne von **57 bis 147 Patienten**.

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Die herangezogene Patientenspanne für die Prävalenz und Inzidenz von MG in Deutschland auf Basis der GFL et al. ist geringfügig höher als die in den Publikationen berichteten Angaben. Grund hierfür kann u. a. sein, dass die Angaben der GFL et al. mit den Berichtsjahren 2017 bis 2023 aktueller als die in den Publikationen berichteten Angaben (2011 bis 2019 bzw. 2018 bis 2019) sind. Unter Berücksichtigung der in den letzten Jahren zunehmenden Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung ist eine Steigerung daher plausibel. Darüber hinaus beziehen sich die Angaben aus Basis der GFL et al. explizit auf die deutsche GKV-Population und bilden somit den deutschen Versorgungskontext sowie die GKV-Population spezifisch ab. Zusätzlich lässt sich aus den Angaben der GFL et al. die Prävalenz und Inzidenz getrennt für die Altersklassen 12- bis 17-Jährige gegenüber ≥ 18 -Jährigen berechnen, weshalb die Angaben der GFL et al. mit einer höheren Relevanz eingestuft werden.

Die Schätzung des Anteils an Patienten mit Bedarf einer Zusatztherapie über die Krankheitsaktivität/-schwere ist mit Unsicherheit behaftet. Der Ansatz orientiert sich zwar eng an der S2k-Leitlinie, in der die MGFA-Klassifizierung als Ausgangspunkt herangezogen wird, um Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere zu identifizieren, jedoch werden in der S2k-Leitlinie weitere Kriterien aufgeführt. Die Herangehensweise einer ausschließlichen Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV kann somit eine Überschätzung darstellen.

Die Anteile der Berechnungsschritte 2-4 wurden aufgrund mangelnder Evidenz entsprechender epidemiologischer Kennzahlen für Jugendliche von den Erwachsenen auf die Jugendlichen Patienten übertragen. Die Angaben sind daher für die Jugendlichen Patienten mit Unsicherheit behaftet. Zusätzlich wurde für die jugendlichen Patienten der Anteil refraktärer Patienten an den Anti-AChR-positiven Patienten über die Anteile in der Phase-3-Studie VIVACITY-MG3 abgebildet. Diese untersucht MG jedoch ebenfalls an erwachsenen Patienten, sodass die Übertragung des Anteils auf jugendliche Patienten mit Unsicherheit behaftet ist.

Gegenüberstellung der Zielpopulation mit der Patientenzahlen aus anderen G-BA Beschlüssen in der MG mit ähnlichen Anwendungsgebieten

Die Prävalenz der Zielpopulation für das gegenwärtige Anwendungsgebiet lässt sich für die Patienten mit Anti-AChR-positiver gMG der Prävalenz aus den Nutzenbewertungsverfahren zu Efgartigimod alfa (51, 54), Rozanolixizumab (55) und Zilucoplan (56) sowie für die Patienten mit Anti-MuSK-positiver MG der Prävalenz aus dem Nutzenbewertungsverfahren zu Rozanolixizumab (55) gegenüberstellen.

Für Patienten mit Anti-AChR-positiver gMG legte der G-BA in seinen Beschlüssen eine Patientenzahl von ca. 6.300 bis 19.000 Patienten fest und merkte in den Tragenden Gründen dazu an, dass davon ausgegangen wird, dass die angegebenen Patientenzahl für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet ist und dass es sich bei der Obergrenze um eine Überschätzung handelt (57). Dies ergebe sich u. a. aus der Operationalisierung der Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Die Patientenzahl wird vom G-BA eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne geschätzt (57). Der durch den G-BA beschriebenen Überschätzung der Obergrenze widerspricht jedoch die Tatsache, dass bei einem Bezug auf den höchsten jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad auch mehr Patienten mit einer dokumentierten MGFA-Klasse V aus der Zielpopulation ausgeschlossen werden. Mit 11.178 bis 19.436 Patienten liegt die im vorliegenden Dossier berechnete Prävalenz der Anti-AChR-positiven gMG in einer vergleichbaren Spanne gegenüber den in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren zugrunde gelegten Patientenzahlen. Die etwas höher geschätzte Untergrenze ist plausibel. Zum einen aufgrund der in den letzten Jahren zunehmenden Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung, zum anderen wurde für die Bestimmung der Patientenverteilung bezüglich der MGFA-Klassen mit Funke et al. eine aktuellere und aus dem deutschen Versorgungskontext stammende Publikation zugrunde gelegt. Gegenüber den für die zuletzt bestimmte Untergrenze zugrundeliegenden Angaben aus spanischen Registerdaten (58, 59) kann nun eine aktuellere und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Schätzung vorgenommen werden.

Für Patienten mit Anti-MuSK-positiver MG legte der G-BA in seinen Beschlüssen eine Patientenzahl von ca. 170 bis 300 Patienten fest und merkte in den Tragenden Gründen dazu an, dass davon ausgegangen wird, dass die angegebenen Patientenzahl insgesamt mit Unsicherheit behaftet ist. Diese ergeben sich u. a. aus den für die Prävalenz der MG zugrunde gelegten Routinedaten, welche aus lediglich zwei Bundesländern stammen, einer fehlenden Abgrenzung der generalisierten von der okulären MG, aus dem Anteilswerts mit Bedarf einer Zusatztherapie, aus der Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität/Krankheitsschwere, sowie aus dem Anteilswert der Anti-MuSK-positiver MG auf Basis des Myasthenie-Registers (60). Mit 419 bis 729 Patienten liegt die im vorliegenden Dossier berechnete Prävalenz der Anti-MuSK-positiven gMG in einer höheren Spanne gegenüber den im Nutzenbewertungsverfahren zu Rozanolixizumab zugrunde gelegten Patientenzahlen. Wie bereits für die Patientenzahlen der Anti-AChR-positiven gMG aufgeführt, ist auch für die Anti-MuSK-positiver MG aufgrund der zunehmenden Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung sowie der aktuelleren und aus dem deutschen Versorgungskontext stammenden Schätzung der MGFA-Klassen eine höhere Patientenzahl plausibel. Darüber hinaus wurde der Anteil Anti-MuSK-positiver MG auf Basis der im Jahr 2024 vollständig überarbeiteten S2k-Leitlinie bestimmt. Zusammenfassend handelt es sich bei der im vorliegenden Dossier ermittelten Patientenzahl um eine aktuellere und dem deutschen Versorgungskontext entsprechende Schätzung, die in einem plausiblen Bereich liegt.

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich der Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten fünf Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu, soweit möglich, eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Sowohl aus der identifizierten Literatur als auch aus den Angaben der GFL et al. wird ersichtlich, dass eine Steigerung der Prävalenz- und Inzidenzrate der MG zu verzeichnen ist (17, 40, 41). Da es sich bei der MG um eine chronische Erkrankung handelt, wird die Prognose der GKV-Patienten in der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre auf Basis der Prävalenz berechnet. Zur Schätzung der zukünftigen Anzahl der Patienten in der Zielpopulation wird die jährliche Steigerungsrate der Prävalenz, basierend auf den Daten der GFL et al. der Jahre 2017 bis 2023, ermittelt und zur Prognose herangezogen.

Die GFL berichten für das Jahr 2023 32.691 erkrankte Erwachsene bzw. 414 Jugendliche (s. Tabelle 3-8). Dies stellt gegenüber den für die vorherigen Jahren berichteten Prävalenzen eine Steigerung dar. Auf Basis der Fallzahlen von 2017 bis 2023 ergibt sich für die Prävalenz eine Steigerungsrate von 3,50 % für Erwachsene (s. Tabelle 3-12) bzw. 7,74 % für Jugendliche (s. Tabelle 3-13) (48). Die Steigerungsrate wird zur Fortschreibung der Prävalenz bis 2031 auf die Anzahl der Patienten in der Zielpopulation angewendet. Werden die Werte bis ins Jahr 2031 fortgeschrieben, resultiert daraus eine Prognose von 13.773 bis 23.947 erwachsenen Patienten (≥ 18 Jahre) bzw. 144 bis 375 jugendlichen Patienten (12-17 Jahre) in der Zielpopulation (48).

Tabelle 3-12: Fortgeschriebene Prävalenz der GKV-Patienten (≥ 18 Jahre) in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2031

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Prävalenz auf Basis des Jahres 2026 fortgeschrieben						
Steigerungsrate 3,50%	11.599 bis 20.167	12.004 bis 20.872	12.424 bis 21.602	12.858 bis 22.357	13.308 bis 23.138	13.773 bis 23.947
Abkürzungen: GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: GFL et al. (40), eigene Berechnungen (48).						

Tabelle 3-13: Fortgeschriebene Prävalenz der GKV-Patienten (12-17 Jahre) in der Zielpopulation für die Jahre 2026 bis 2031

Jahr	2026	2027	2028	2029	2030	2031
Prävalenz auf Basis des Jahres 2026 fortgeschrieben						
Steigerungsrate 7,74%	99 bis 258	107 bis 278	115 bis 299	124 bis 323	133 bis 348	144 bis 375
Abkürzungen: GFL: Gesundheitsforen Leipzig; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung. Quellen: GFL et al. (40), eigene Berechnungen (48).						

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie gegebenenfalls zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen		Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Nipocalimab (Imaavy®)	Erwachsene Patienten, als Ergänzung zur Standardtherapie zur Behandlung von gMG	A) Anti-AChR- positiv	Kein Zusatznutzen	11.179 bis 19.438
		B) Anti-MuSK- positiv	Kein Zusatznutzen	420 bis 729
	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre), als Ergänzung zur Standardtherapie zur Behandlung von gMG	C) Anti-AChR- positiv und refraktär	Kein Zusatznutzen	43 bis 112
		D) Anti-AChR- positiv und nicht- refraktär, Anti- MuSK-positiv	Nicht quantifizierbarer Zusatznutzen	57 bis 147
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: Eigene Berechnungen (48).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Nipocalimab wurde in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4 hergeleitet.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (unter anderem Konkretisierung der

Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [unter anderem Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Um die gegenständliche Erkrankung und die Zielpopulation in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 zu charakterisieren und den therapeutischen Bedarf zu beschreiben, werden für die Informationsbeschaffung sowohl Leitlinien, Therapieempfehlungen als auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen.

Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.3

Zur Beantwortung der Fragestellung nach der Inzidenz und Prävalenz der MG in der deutschen Bevölkerung wurde eine SLR durchgeführt (Suchzeitpunkt: 17.11.2025). Die Angaben zur Bevölkerungszahl in Deutschland basieren auf den Daten des Statistischen Bundesamtes.

Durchführung der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Für die Recherche wurden die Datenbanken MEDLINE und EMBASE nach relevanten Treffern durchsucht. Dabei wurde die Suchstrategie des Orphanet angewendet (61), die zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision geeignet ist (62). Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst. Formal wurde die Suche auf einen Publikationszeitraum ab 2015 eingeschränkt (Anhang 3-A).

Einschlusskriterien

Die Selektion der gefundenen Publikationen erfolgte getrennt für die Anwendungsgebiete der erwachsenen Patienten und der Patienten im Alter von 12-17 Jahren.

Erwachsene Patienten ab 18 Jahren

Für die Selektion wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 3-15: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3 für erwachsene Patienten

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene Patienten mit Myasthenia gravis ab 18 Jahren	A1: Abweichende Indikation	Konsistenz mit dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers
Regionen	Deutschland; falls nicht verfügbar, andere europäische Länder mit vergleichbarem Versorgungskontext	A2: Andere Regionen	Bevölkerungs- und Versorgungsstruktur wie in Deutschland oder vergleichbar muss gegeben sein
Endpunkte	Epidemiologische Daten zur Bewertung von • Prävalenz • Inzidenz	A3: Keine Daten, die zur Bewertung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen werden können	Auswahl der Dimensionen gemäß Dossievorlage
Studiendesign	Populationsbasierte Studien, Analysen von Sekundärdaten, registerbasierte Studien	A4: Literaturbasierte Hochrechnungen und Literaturreviews	Nachvollziehbarkeit der Methodik zur Erhebung und Analyse der Daten, Ausschluss von Vollerhebungen, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen
Publikationszeitraum	Seit 2015 bis Recherchedatum	A6: Publikationen vor 2015	Gewährleistung der Aktualität
Aktualität der Daten	Letzter Beobachtungzeitpunkt liegt nicht vor 2010	A5: Letzter Beobachtungzeitpunkt liegt weiter zurück als 2010	Gewährleistung der Aktualität der Daten
Publikationstyp	• Publikationen oder Berichte, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen • Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7: Publikation oder Bericht ohne ausreichende Information zur Erhebung, Fallbericht	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A8: Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten

Die Wahl der Ein- und Ausschlusskriterien ist wie folgt begründet:

Patientenpopulation:

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst erwachsene Patienten mit MG.

Regionen:

Die Suche wurde geografisch auf Europa inklusive Deutschland eingegrenzt. Dies ist damit begründet, dass in diesen Regionen am ehesten eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Hauptkriterien im Kontext der Fragestellung sind dabei die Alters- und Bevölkerungsstruktur. Da durch die Selektion der Volltexte zwei Publikationen eingeschlossen werden konnten, die sich auf die Population in Deutschland beziehen, wurden Publikationen aus anderen Ländern in der Gesamtschau nicht mehr berücksichtigt.

Endpunkte:

Um der Fragestellung der Dossievorlage in Abschnitt 3.2.3 zu folgen, wurden Studien eingeschlossen, die epidemiologische Daten zur Inzidenz und/oder Prävalenz der MG berichten.

Studiendesign:

Es werden epidemiologische Studien berücksichtigt, deren Design auf die Erhebung und/oder Auswertung von Primärdaten ausgerichtet ist. Dazu zählen populationsbasierte Studien, registerbasierte Studien oder Analysen von Sekundärdaten (beispielweise Abrechnungs- oder Versicherungsdaten). Ausgeschlossen werden alle Arten von Literaturreviews und -recherchen, da diese keine Primärdaten analysieren und gegenüber der hier SLR kein Mehrwert erwartet wird. Hochrechnungen, die rein auf Daten aus der Literatur basieren, werden aus dem gleichen Grund nicht berücksichtigt. Darüber hinaus werden auch Screening-Studien ausgeschlossen, da sie nicht auf den Versorgungskontext übertragen werden können und zu einer deutlichen Überschätzung der Zielpopulation führen würden.

Publikationszeitraum/Aktualität der Daten:

Publikationen, die vor 2015 veröffentlicht worden sind, werden formal ausgeschlossen. Darüber hinaus werden zur Gewährleistung der Aktualität der Daten diejenigen Studien, die ausschließlich Daten bis 2010 erhoben haben, im Screening ausgeschlossen.

Publikationstyp:

Es werden Vollpublikationen oder verfügbare Berichte berücksichtigt, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen. Darunter fallen auch Konferenz-Abstracts oder Poster, deren methodisches Vorgehen hinreichend einschätzbar ist. Ebenfalls berücksichtigt werden Doppelpublikationen, die zusätzliche Informationen liefern. Ausgeschlossen werden Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation sowie Reviews und Fallberichte.

Publikationssprache:

Um eine adäquate Bewertung der Publikationen zu gewährleisten, werden ausschließlich Publikationen in den Sprachen Deutsch oder Englisch berücksichtigt.

Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren

Für die Selektion wurden die folgenden Ein- und Ausschlusskriterien festgelegt:

Tabelle 3-16: Ein- und Ausschlusskriterien der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3 für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	Patienten mit Myasthenia gravis im Alter von 12 bis 17 Jahren ^a	A1: Abweichende Indikation	Konsistenz mit dem Anwendungsgebiet des vorliegenden Dossiers
Regionen	Deutschland; falls nicht verfügbar, andere europäische Länder mit vergleichbarem Versorgungskontext	A2: Andere Regionen	Bevölkerungs- und Versorgungsstruktur wie in Deutschland oder vergleichbar muss gegeben sein
Endpunkte	Epidemiologische Daten zur Bewertung von • Prävalenz • Inzidenz	A3: Keine Daten, die zur Bewertung von Prävalenz und Inzidenz herangezogen werden können	Auswahl der Dimensionen gemäß Dossievorlage
Studiendesign	Populationsbasierte Studien, Analysen von Sekundärdaten, registerbasierte Studien	A4: Literaturbasierte Hochrechnungen und Literaturreviews	Nachvollziehbarkeit der Methodik zur Erhebung und Analyse der Daten, Ausschluss von Vollerhebungen, die nicht dem deutschen Versorgungskontext entsprechen
Publikationszeitraum^a	Seit 2015 bis Recherchedatum	A6: Publikationen vor 2015	Gewährleistung der Aktualität
Aktualität der Daten	Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt nicht vor 2010	A5: Letzter Beobachtungszeitpunkt liegt weiter zurück als 2010	Gewährleistung der Aktualität der Daten
Publikationstyp	• Publikationen oder Berichte, die eine Einschätzung der Daten ermöglichen • Doppelpublikation mit Mehrinformation	A7: Publikation oder Bericht ohne ausreichende Information zur Erhebung, Fallbericht	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
Publikationssprache	Publikation in deutscher oder englischer Sprache	A8: Publikation in anderer Sprache als Deutsch oder Englisch	Notwendige Voraussetzung zur Bewertung der Eignung der Daten
a: Publikationen mit berichteten Daten von Altersgruppen, der näherungsweise dem Alter 12 bis 17 Jahren entsprechen, werden ebenfalls eingeschlossen.			

Die Selektionskriterien weichen bei der Patientenpopulation und den Regionen von denen für die erwachsenen Patienten ab:

Die für die betrachtete Fragestellung in Frage kommende Patientenpopulation umfasst Patienten mit MG im Alter vom 12 bis 17 Jahren.

Die Suche wurde geografisch auf Europa inklusive Deutschland eingegrenzt. Dies ist damit begründet, dass in diesen Regionen am ehesten eine Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext gegeben ist. Hauptkriterien im Kontext der Fragestellung sind dabei die Alters- und Bevölkerungsstruktur. Da durch die Selektion der Volltexte keine Publikationen eingeschlossen werden konnten, die sich auf die Population in Deutschland beziehen, wurden Publikationen aus anderen Ländern in der Gesamtschau ebenfalls berücksichtigt.

Selektion der relevanten Studien

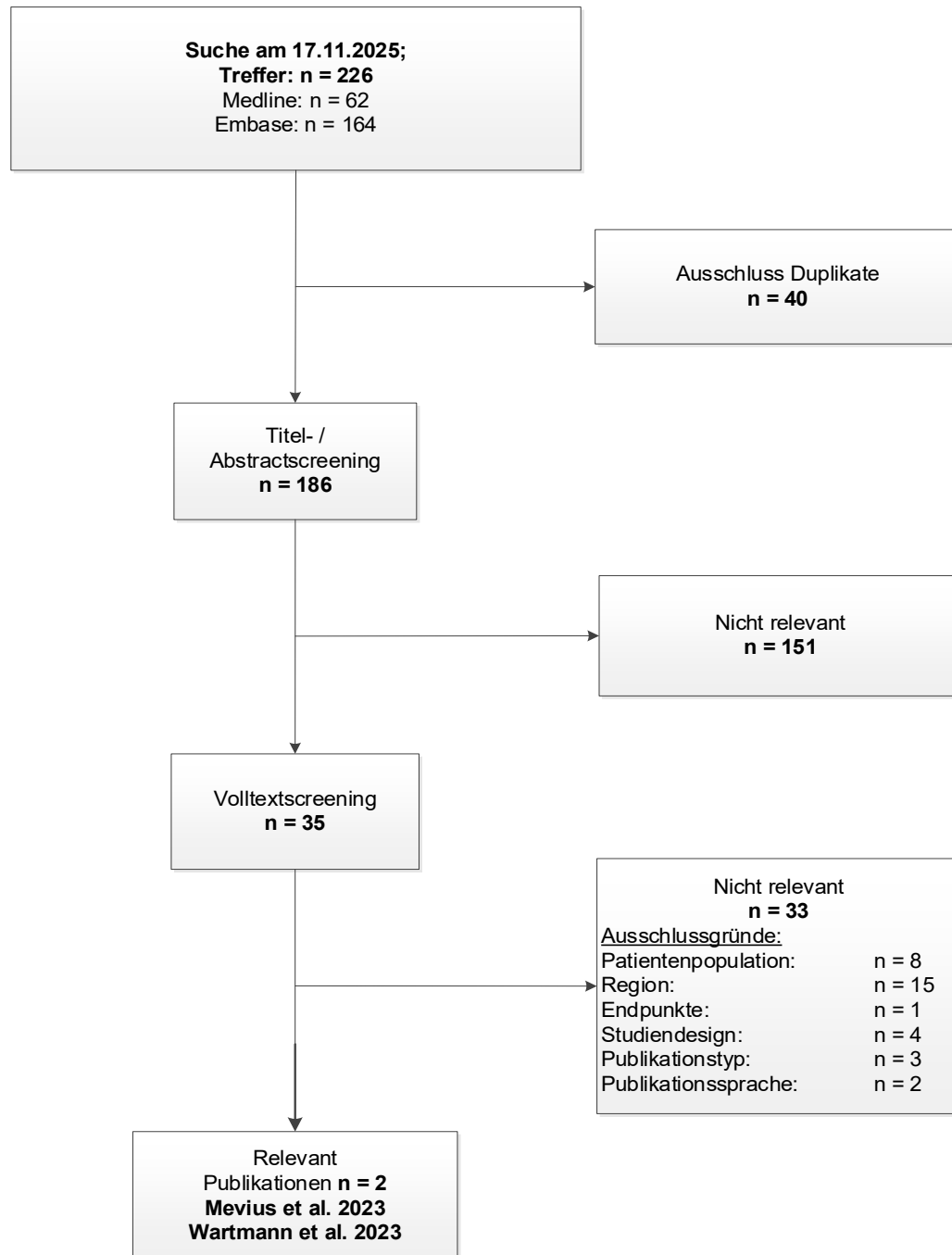
Die im Rahmen der bibliografischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen werden von zwei Personen unabhängig voneinander unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 auf ihre Relevanz hin überprüft. Im ersten Schritt werden Publikationen ausgeschlossen, deren Titel und Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zulässt. Bei Unklarheiten wird im nachfolgenden Schritt der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt sind. Voneinander abweichende Einstufungen der beiden bewertenden Personen werden bis zu einer Konsensfindung diskutiert, ggf. unter Einbeziehung einer dritten bewertenden Person. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wird die betreffende Studie in den Studienpool eingeschlossen (Tabelle 3-3). Der Selektionsprozess wird elektronisch dokumentiert.

Ergebnis der systematischen bibliografischen Literaturrecherche

Die Suchstrategie liefert zum Suchzeitpunkt (17.11.2025) eine Trefferzahl von 226 Treffern. Nach Ausschluss der Duplikate (n=40) werden in einem zweiten Schritt die verbleibenden 186 Publikationen gemäß der in Tabelle 3-15 und Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien selektiert.

Erwachsene Patienten ab 18 Jahren

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 151 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (s. Abbildung 3-2). Für die verbleibenden 35 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 3-15 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 2 der im Volltext gesichteten 35 Publikationen allen vorgegebenen Anforderungen, 33 Publikationen werden ausgeschlossen (s. Anhang 3-A).

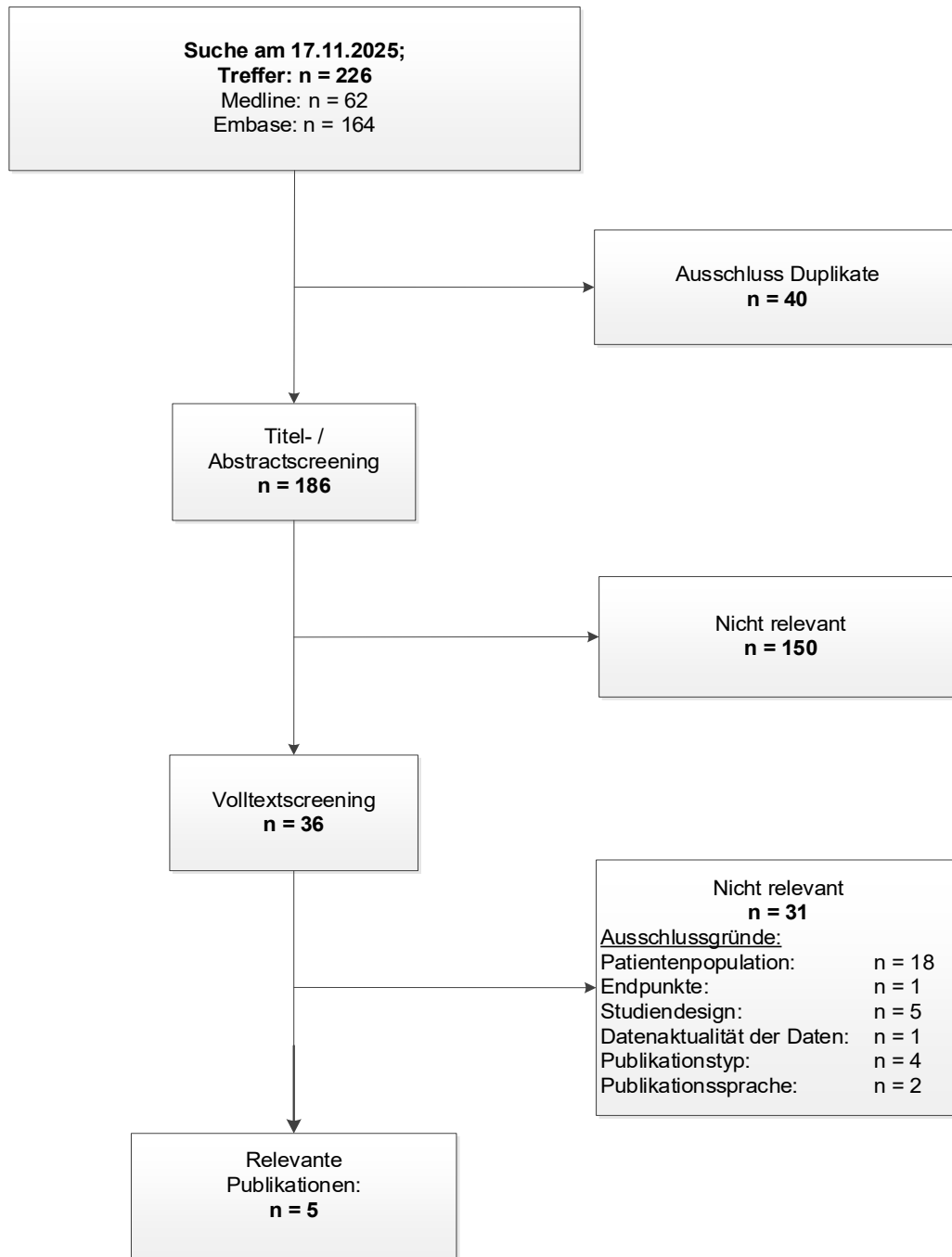


Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3. für erwachsene Patienten

Jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren

Basierend auf den Informationen aus Titel und Abstract werden 150 Publikationen für die Fragestellung als nicht relevant eingestuft und aus der weiteren Betrachtung ausgeschlossen (s. Abbildung 3-3). Für die verbleibenden 36 Publikationen wird im Anschluss der Volltext hinsichtlich der in Tabelle 3-16 genannten Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Im Ergebnis entsprechen 5 der im Volltext gesichteten 36 Publikationen allen vorgegebenen Anforderungen (s. Anhang 3-A), 31 Publikationen werden ausgeschlossen.



Die Abkürzungen können dem Abkürzungsverzeichnis entnommen werden.

Abbildung 3-3: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche zu Abschnitt 3.2.3. für jugendliche Patienten im Alter von 12 bis 17 Jahren

Die Ausgangswerte zur Berechnung der Zielpopulation in Abschnitt 3.2.4 basieren auf Publikationen, die in der zuvor beschriebenen SLR identifiziert wurden. Für die vorangestellte Einordnung der Therapiebedürftigkeit und der Relevanz des Alters der Patienten wurden zudem Leitlinien, Therapieempfehlungen wie auch Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften herangezogen. Für die Berechnung der epidemiologischen Kennzahlen für Deutschland wurden Daten der offiziellen Statistik des Statistischen Bundesamts und des Bundesministeriums für Gesundheit verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Phillips WD, Vincent A. *Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms*. F1000Res. 2016;5.
2. Jacob S. *Refractory Myasthenia Gravis – Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets*. European Neurological Review. 2018;13(1).
3. 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>.
4. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. *Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy*. Nat Rev Neurol. 2016;12(5):259-268.
5. Howard JF, Jr. *Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction*. Ann N Y Acad Sci. 2018;1412(1):113-128.
6. 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.
7. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. *Myasthenia gravis*. Nat Rev Dis Primers. 2019;5(1):30.
8. Marx A, Pfister F, Schalke B, Saruhan-Direskeneli G, Melms A, Strobel P. *The different roles of the thymus in the pathogenesis of the various myasthenia gravis subtypes*. Autoimmun Rev. 2013;12(9):875-884.
9. Lopomo A, Berrih-Aknin S. *Autoimmune Thyroiditis and Myasthenia Gravis*. Front Endocrinol (Lausanne). 2017;8:169.
10. Marx A, Willcox N, Leite MI, Chuang WY, Schalke B, Nix W, et al. *Thymoma and paraneoplastic myasthenia gravis*. Autoimmunity. 2010;43(5-6):413-427.
11. Blank M., Barzilai O. SY, Barzilai O., Shoenfeld Y. *Molecular mimicry and autoimmunity*. Clin Rev Allergy Immunol. 2007;32(1):111-118.
12. Gilhus NE. *Myasthenia Gravis*. N Engl J Med. 2016;375(26):2570-2581.
13. Twork S., Wiesmeth S., Klewer J., Pöhlau D., Kugler J. *Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients*. Health and Quality of Life Outcomes. 2010;8(129).
14. Wendell LC, Levine JM. *Myasthenic crisis*. Neurohospitalist. 2011;1(1):16-22.

15. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schonenberger S, Bosel J, et al. *Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases*. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313.
16. Sieb JP. *Myasthenia gravis: an update for the clinician*. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418.
17. Mevius A, Jores L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, et al. *Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany*. *Neuromuscul Disord*. 2023;33(4):324-333.
18. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). *ICD-10-GM Version 2025 - Kapitel VI Krankheiten des Nervensystems (G00-G99) - Krankheiten im Bereich der neuromuskulären Synapse und des Muskels (G70-G73)*. 2025 [abgerufen am: 27.10.2025]. Verfügbar unter: <https://klassifikationen.bfarm.de/icd-10-gm/kode-suche/htmlgm2025/block-g70-g73.htm>.
19. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). *MGFA Clinical Classification [Online]*. 2025 [abgerufen am: 31.10.2025]. Verfügbar unter: <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf>.
20. Alexion Pharmaceuticals, Inc. *ClinicalTrials.gov: Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study)*. 2025 [abgerufen am: 03.12.2025]. Verfügbar unter: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229#participation-criteria>.
21. 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>.
22. Finnis MF, Jayawant S. *Juvenile myasthenia gravis: a paediatric perspective*. *Autoimmune Dis*. 2011;2011:404101.
23. VanderPluym J, Vajsar J, Jacob FD, Mah JK, Grenier D, Kolski H. *Clinical characteristics of pediatric myasthenia: a surveillance study*. *Pediatrics*. 2013;132(4):e939-944.
24. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *Lifetime course of myasthenia gravis*. *Muscle Nerve*. 2008;37(2):141-149.
25. Gilhus NE, Verschuuren JJ. *Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies*. *Lancet Neurol*. 2015;14(10):1023-1036.
26. Truffault F, Auger L, Dragin N, Vilquin JT, Fadel E, Thomas de Montpreville V, et al. *Comparison of juvenile and adult myasthenia gravis in a French cohort with focus on thymic histology*. *Sci Rep*. 2024;14(1):13955.
27. 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.
28. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536.
29. Zhang Q, Cao Y, Bi Z, Ma X, Yang M, Gao H, et al. *Childhood-Onset Myasthenia Gravis Patients Benefited from Thymectomy in a Long-Term Follow-up Observation*. *Eur J Pediatr Surg*. 2022;32(6):543-549.
30. Schneider-Gold C, Gilhus NE. *Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis*. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:1-12.

31. Alexion Europe SAS. *Fachinformation: Soliris 300mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* [Stand: 07.2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/010559/soliris-300-mg-konzentrat?query=soliris>.
32. Huntemann N, Gerischer L, Herdick M, Nelke C, Stascheit F, Hoffmann S, et al. *C5 complement inhibition versus FcRn modulation in generalised myasthenia gravis*. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2025;96(4):310-321.
33. Saccà F., Lehnerer S., Bonaria Uccheddu M., Sufragiu D., Campbell C., Bridge D., et al. *Burden of remaining symptoms and fluctuations of generalized myasthenia gravis on patients' daily lives – BEYOND study*. Poster presented at the 10th Congress of the European Academy of Neurology (EAN), 2025, Poster ID: A-25-14113. 2025.
34. Janssen Research & Development, LLC. *Interval Clinical Study Report - PK, Safety, and Activity through a CCO of 23 August 2024 - An Open-Label Uncontrolled Multicenter Study to Evaluate the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety and Activity of Nipocalimab in Children Aged 2 to less than 18 years with Generalized Myasthenia Gravis*. Study Number: 80202135MYG2001 (VIBRANCE-MG); Study Phase: 2/3. Nipocalimab. Version 1.0. 2025.
35. Jacob S., Hashim M., Hutton B, Gandhi K, Slowik R., Drudge C., et al. *Comparative Efficacy of Nipocalimab and Other FcRn Blocker Therapies in Generalized Myasthenia Gravis*. Oral ePresentation at 11th European Academy of Neurology (EAN) Congress. EPR-301 2025.
36. Johnson & Johnson. *Zusatzanalysendokument VIVACITY-MG3*. 2025.
37. Thomsen JLS, Vinge L, Harbo T, Andersen H. *A population-based follow-up study of maximal muscle strength and mobility in patients with myasthenia gravis*. *Neuromuscul Disord*. 2022;32(4):305-312.
38. Muppidi S. *The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile*. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1274:114-119.
39. McPherson T, Aban I, Duda PW, Farzaneh-Far R, Wolfe GI, Kaminski HJ, et al. *Correlation of Quantitative Myasthenia Gravis and Myasthenia Gravis Activities of Daily Living scales in the MGTX study*. *Muscle Nerve*. 2020;62(2):261-266.
40. Gesundheitsforen Leipzig GmbH. *STROSA Bericht - Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA Version 2) - „Versorgungsanalyse der Myasthenia gravis“*. 2025.
41. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, Nelke C, Deiters B, Volmer T. *Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data*. *Neuroepidemiology*. 2023;57(2):121-128.
42. Abbasi A, Bonar K, Zaremba P, Scowcroft A, Nilius S, Tennigkeit F, et al. *Epidemiology and 10-year clinical care of juvenile myasthenia gravis in England: a retrospective cohort study*. *BMJ Neurol Open*. 2025;7(1):e001000.
43. Martinka I, Fulova M, Spalekova M, Spalek P. *Epidemiology of Myasthenia Gravis in Slovakia in the Years 1977-2015*. *Neuroepidemiology*. 2018;50(3-4):153-159.
44. Popperud TH, Boldingh MI, Brunborg C, Faiz KW, Heldal AT, Maniaol AH, et al. *Juvenile myasthenia gravis in Norway: A nationwide epidemiological study*. *Eur J Paediatr Neurol*. 2017;21(2):312-317.
45. Sobieszczuk E, Napiorkowski L, Szczudlik P, Kostera-Pruszczyk A. *Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study*. *Neuroepidemiology*. 2021:1-8.

46. Zieda A, Ravina K, Glazere I, Pelcere L, Naudina MS, Liepina L, et al. *A nationwide epidemiological study of myasthenia gravis in Latvia*. Eur J Neurol. 2018;25(3):519-526.
47. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Bevölkerung: Deutschland, Stichtag, Altersjahre [Stand: 27.10.2025]*. 2025 [abgerufen am: 27.10.2025]. Verfügbar unter: <https://www-genesis.destatis.de/datenbank/online/statistic/12411/table/12411-0005/search/s/YmV2JUMzJUI2bGtlnVuZW==>.
48. Johnson & Johnson. *Herleitung der Zielpopulation für Nipocalimab - Eigene Berechnungen vom 27.10.2025*. 2025.
49. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *Gesetzliche Krankenversicherung - Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand - Jahresdurchschnitt 2024 [Stand 26. März 2025]*. 2025 [abgerufen am: 03.11.2025]. Verfügbar unter: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statis-tiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf.
50. Funke M, Eveslage M, Zschuntzsch J, Hagenacker T, Ruck T, Schubert C, et al. *Fatigue and associated factors in myasthenia gravis: a nationwide registry study*. J Neurol. 2024;271(8):5665-5670.
51. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Berichte – Nr. 1815. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Dossierbewertung. Auftrag: A24-36. Version: 1.0. Stand: 25.06.2024. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7580/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1048.pdf*.
52. Rath J, Brunner I, Tomschik M, Zulehner G, Hilger E, Krenn M, et al. *Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis*. J Neurol. 2020;267(4):1004-1011.
53. Janssen Research & Development, LLC. *Clinical Study Report - Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy, Safety, Pharmacokinetics, and Pharmacodynamics of Nipocalimab Administered to Adults with Generalized Myasthenia Gravis. Efficacy and Safety Study of Nipocalimab IV Infusions for Adults With Generalized Myasthenia Gravis. Study Number: MOM-M281-011 (VIVACITY-MG3); Study Phase: 3 Nipocalimab Version 2.0*. 2024.
54. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)) vom 19. September 2024*. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_BAnz.pdf.
55. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) vom 15. August 2024*. 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf.

56. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) vom 15. August 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf.
57. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)) vom 19. September 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10791/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_TrG.pdf.
58. argenx Germany GmbH. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Efgartigimod alfa (Vyvgart®). Modul 3 A - Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7571/2024_04_01_Modul3A_Efgartigimod_alfa.pdf.
59. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Pla-Junca F, Rojas-Garcia R, Paradas C, Sevilla T, et al. *Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome.* Ann Clin Transl Neurol. 2022;9(2):122-131.
60. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Rozanolixizumab (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+, MuSK-Antikörper+) vom 15. August 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10742/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_TrG.pdf.
61. Orphanet Report Series. *Prevalence of rare diseases: Bibliographic data – July 2025.* 2025. https://www.orpha.net/pdfs/orphacom/cahiers/docs/GB/Prevalence_of_rare_diseases_by_alphabetical_list.pdf.
62. Waffenschmidt S, Hermanns T, Gerber-Grote A, Mostardt S. *No suitable precise or optimized epidemiologic search filters were available for bibliographic databases.* J Clin Epidemiol. 2017;82:112-118.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-27 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind in den entsprechenden Abschnitten von Modul 3 sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien/Therapieoptionen anzugeben. Dies schließt auch Angaben zur zulassungsüberschreitenden Anwendung von Arzneimitteln ein, sofern diese ausnahmsweise als zweckmäßige Vergleichstherapie oder Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie bestimmt wurden.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, nach welchem Behandlungsmodus (zum Beispiel kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr** und die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen an. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, zum Beispiel 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, zum Beispiel 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, zum Beispiel maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr. Sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die Angaben zum Behandlungsmodus anhand geeigneter Quellen zu begründen. Die Behandlung ist in diesen Fällen grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen. Ausnahmen sind zu begründen.

Tabelle 3-17: Angaben zum Behandlungsmodus bei erwachsenen Patienten über 18 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nipocalimab (Imaavy®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	kontinuierlich: einmal alle 2 Wochen	26,1	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv sind					
Efgartigimod alfa (Vyvgart®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	zyklisch: einmal alle 7 Tage pro 4-Wochen-Zyklus	7,4	4	29,6
Ravulizumab (Ultomiris®)		kontinuierlich: einmal alle 8 Wochen	6,5	1	6,5
Rozanolixizumab (Rystiggo®)		zyklisch: einmal alle 7 Tage pro 6-Wochen-Zyklus	7,4	6	44,4
Zilucoplan (Zilbrysq®)		kontinuierlich: einmal täglich	365	1	365
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	kontinuierlich: einmal alle 12-16 Tage	22,8-30,4	1	22,8-30,4

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-positiv sind					
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	zyklisch: einmal alle 7 Tage pro 6-Wochen Zyklus	7,4	6	44,4
<i>Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen.</i> Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; bzw.: beziehungsweise; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quellen: (1-6).					

Tabelle 3-18: Angaben zum Behandlungsmodus bei jugendlichen Patienten zwischen 12-17 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nipocalimab (Imaavy®)	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	kontinuierlich: einmal alle 2 Wochen	26,1	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	kontinuierlich: eine Infusion alle 12-16 Tage	22,8-30,4	1	22,8-30,4
Best Supportive Care (BSC)	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	patientenindividuell unterschiedlich			
Wenn eine Behandlung länger als ein Jahr, aber nicht dauerhaft durchgeführt werden muss und sich die Behandlung zwischen den Jahren unterscheidet, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Angaben dann pro Patient sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer zu jeder Patientengruppe erfolgen. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; BSC: Best Supportive Care; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: (2, 4).					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

In Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 sind der zu bewertende Wirkstoff Nipocalimab sowie die von der zVT umfassten Therapieoptionen aufgeführt. Die Kostenkalkulation erfolgt standardmäßig für eine Therapiedauer von einem Jahr (365 Tage) für alle Wirkstoffe. Für gewichtsabhängige Behandlungsmodi wird das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen mit 77,70 kg sowie das eines Jugendlichen ab 12 Jahren mit 57,15 kg (Mittelwert der Spanne von 47,1 bis 67,2 kg) zugrunde gelegt. Die Werte basieren auf den aktuell gültigen Daten des Mikrozensus aus den Jahren 2017 und 2021 (7, 8). Die in Tabelle 3-17 und Tabelle 3-18 aufgeführten Angaben zu Behandlungsmodi und Behandlungstagen des zu bewertenden Arzneimittels sowie der zweckmäßigen Vergleichstherapien basieren auf den Standarddosierungen der Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe. Da es sich bei Myasthenia gravis um eine chronische Erkrankung handelt, erfolgt die Therapie kontinuierlich und ohne zeitliche Begrenzung. Daher bezieht sich die Kostendarstellung in der Indikation Myasthenia gravis auf die Erhaltungstherapie eines Patienten. Dieses Vorgehen wurde in vorangegangenen Verfahren in der Indikation Myasthenia gravis bereits vom G-BA akzeptiert (9).

Grundsätzlich wird in Bezug auf die Angaben zu den Behandlungen nach der ersten Kommastelle kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nipocalimab

Nipocalimab wird gemäß Fachinformation 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. In der Erhaltungstherapie beträgt die empfohlene Dosierung 15 mg/kg als Infusion alle 2 Wochen. Das Therapieschema in der Erhaltungstherapie umfasst 26,1 Behandlungen pro Patient pro Jahr. Die Therapie mit Nipocalimab wird kontinuierlich durchgeführt (2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie des Teilanwendungsgebietes bei Erwachsenen

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit gMG angewendet, die Anti-AChR-Antikörper positiv sind. Die Behandlung mit Efgartigimod erfolgt in Zyklen, dabei beträgt die empfohlene Dosis Efgartigimod alfa gewichtsunabhängig 1000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen. Die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgt gemäß der Fachinformation patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen und kann aus diesem Grund je nach Patient variieren. Im Jahresverlauf wird mit 7,4 Behandlungszyklen gerechnet. Dies entspricht der Anwendung im Rahmen einer Erhaltungstherapie. Da MG eine unheilbare Erkrankung ist, erfordert sie eine kontinuierliche Behandlung, um auch bei erneutem Anstieg der IgG-Spiegel eine effektive Therapie sicherzustellen. Patienten, die die Therapie abbrechen und sich am unteren Ende der Dosierungsspanne befinden, werden in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt (5).

Ravulizumab

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-Antikörper-positiven Patienten mit gMG. Die als intravenöse Infusion verabreichten Dosen in der Erhaltungstherapie werden auf Basis von Körpergewichtsspannen der Patienten ermittelt. Die Erhaltungsdosen werden entsprechend der Fachinformationen kontinuierlich im Abstand von 8 Wochen verabreicht, was 6,5 Behandlungen pro Jahr entspricht (1).

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von gMG bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR- oder Anti-MuSK sind. Rozanolixizumab wird als subkutane Infusion einmal wöchentlich über einen Behandlungszyklus von 6 Wochen gegeben, wobei die Menge abhängig vom Körpergewicht des Patienten ist. Nachfolgende Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung verabreicht. Gemäß Fachinformation kann die Häufigkeit der Behandlungszyklen von Patient zu Patient variieren. Im klinischen Entwicklungsprogramm hatten 10 % der Patienten ein behandlungsfreies Intervall von weniger als 4 Wochen. Unter der Annahme eines einwöchigen behandlungsfreien Intervalles, wird im Jahresverlauf mit 7,4 Behandlungszyklen gerechnet. Dies entspricht der Anwendung im Rahmen einer Erhaltungstherapie. Da Myasthenia gravis eine unheilbare Erkrankung ist, erfordert sie eine kontinuierliche Behandlung, um auch bei erneutem Anstieg der IgG-Spiegel eine effektive Therapie sicherzustellen. Patienten, die die Therapie abbrechen und sich am unteren Ende der Dosierungsspanne befinden, werden in diesem Zusammenhang nicht berücksichtigt (3).

Zilucoplan

Zilucoplan wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der gMG bei erwachsenen Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind. Die Behandlung erfolgt kontinuierlich einmal täglich als subkutane Injektion, was 365 Behandlungen im Jahr entspricht. Die Dosis wird auf Basis von Körpergewichtsspannen der Patienten ermittelt (6).

Eculizumab

Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen mit refraktärer gMG bei Patienten ab 6 Jahren, die AChR-Antikörper-positiv sind. In der Erhaltungsphase wird Eculizumab kontinuierlich alle 12-16 Tage als intravenöse Infusion verabreicht. Die Dosis ergibt sich auf Basis des Körpergewichts. So erhalten Patienten zwischen 22,8 und 30,4 Behandlungen pro Jahr (4).

Best Supportive Care (BSC)

Die zVT BSC umfasst eine Therapie, die dem jeweiligen Patienten eine bestmögliche Behandlung zur Linderung von Symptomen und zur Verbesserung der Lebensqualität bietet. Somit stellt BSC keine einheitliche Therapie dar. Vielmehr wird diese patientenindividuell ausgestaltet, sodass eine Vielzahl verschiedener Arzneimittel und Maßnahmen zum Einsatz kommen können. Eine allgemeingültige Darstellung von Behandlung und Kosten wird dadurch erschwert. Die Sk2-Leitlinie der DGN benennt u. a. folgende Therapien: IVIG, PLEX/IA, Thymektomie sowie Rituximab (10). Der Behandlungsmodus ist demzufolge patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-19 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (zum Beispiel mg) gemäß der in der Fachinformation empfohlenen Dosis, falls erforderlich als Spanne, an. Wenn sich der Fachinformation keine Angaben zum Verbrauch entnehmen lassen oder sofern als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmt worden ist, sind die gewählten Angaben anhand einer geeigneten Quelle zu begründen. Berücksichtigen Sie auch gegebenenfalls entstehenden Verwurf (unvermeidbarer Verwurf pro Gabe; Verwurf infolge einer begrenzten Behandlungsdauer). Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-19: Jahresverbrauch pro Patient bei Erwachsenen über 18 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nipocalimab (Imaavy®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	26,1	15 mg/kg ^a (15 mg x 77,7 kg = 1.165,5 mg /Gabe) 1.200 mg	(26,1 x 1.200 mg) 31.320 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv sind				
Efgartigimod alfa (Vyvgart®) s.c.	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	29,6	1.000 mg	(29,6 x 1.000 mg) 29.600 mg
Ravulizumab (Ultomiris®)		6,5	3.300 mg ^b	(6,5 x 3.300 mg) 21.450 mg
Rozanolixizumab (Rystiggo®)		44,4	560 mg ^c	(44,4 x 560 mg) 24.864 mg
Zilucoplan (Zilbrysq®)		365	32,4 mg ^d	(365 x 32,4 mg) 11.826 mg
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	22,8-30,4	1.200 mg	(22,8 x 1.200 mg; 30,4 x 1.200 mg) 27.360 mg – 36.480 mg

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-positiv sind				
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	44,4	560 mg ^c	(44,4 x 560 mg) 24.864 mg
a: Als durchschnittliches Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland werden gemäß Mikrozensus 77,7 kg angesetzt. b: Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg bis < 100 kg werden 3.300 mg Ravulizumab benötigt. Das durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus liegt innerhalb dieser Spanne. c: Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 70 kg bis < 100 kg werden 560 mg Rozanolixizumab benötigt. Das durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus liegt innerhalb dieser Spanne. d: Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg werden 32,4 mg Zilucoplan benötigt. Entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus wird diese Dosis angesetzt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; s.c.: subkutan. Quellen: (1-6).				

Tabelle 3-20: Jahresverbrauch pro Patient bei Jugendlichen zwischen 12-17 Jahren (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nipocalimab (Imaavy®)	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	26,1	15 mg/kg ^a (15 mg x 57,15 kg = 857,25 mg/Gabe) 900 mg	(26,1 x 900 mg) 23.490 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
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	22,8-30,4	1.200 mg ^b	(22,8 x 1.200 mg; 30,4 x 1.200 mg) 27.360 mg – 36.480 mg
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		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
a: Als durchschnittliches Körpergewicht eines Jugendlichen zwischen 12 und 17 Jahren in Deutschland werden gemäß Mikrozensus 57,15 kg (Mittelwert der Spanne von 47,1 bis 67,2 kg) angesetzt. b: Laut Fachinformation wird bei Jugendlichen ab einem Körpergewicht von 40 kg die Dosierung von Erwachsenen angesetzt. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; bzw.: beziehungsweise; ggf.: gegebenenfalls; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; kg: Kilogramm; mg: Milligramm; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: (2, 4).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie gegebenenfalls Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (zum Beispiel IU, Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Die Berechnung des Jahresverbrauchs pro Patient aller in Tabelle 3-19 und Tabelle 3-20 aufgeführten Arzneimittel basiert auf den Dosierungsangaben der aktuell gültigen Fachinformationen der betrachteten Arzneimittel. Der Jahresverbrauch wird ermittelt, indem die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe multipliziert wird:

[Behandlungstage pro Patient pro Jahr x Verbrauch pro Gabe = Jahresdurchschnittsverbrauch pro Patient]

Zu bewertendes Arzneimittel

Nipocalimab

Die Dosierung für Nipocalimab in der Erhaltungstherapie bei Patientinnen und Patienten mit gMG ist abhängig vom Körpergewicht des Patienten. Eine Dosis von Nipocalimab von 15 mg/kg wird in der Erhaltungstherapie als intravenöse Infusion q2w verabreicht (2).

Für die Berechnung des Verbrauchs an Nipocalimab bei erwachsenen Patienten wird das durchschnittliche Körpergewicht der deutschen Bevölkerung gemäß Mikrozensus 2021 herangezogen (7). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 77,7 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 1.165,5 mg pro Gabe. Diese Menge kann aus einer Packung 1.200 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen werden. Somit wird für den Jahresverbrauch mit 1.200 mg pro Gabe bei erwachsenen Patienten gerechnet. Aus den 26,1 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 31.320 mg bei Erwachsenen (2).

Für die Berechnung des Verbrauchs an Nipocalimab bei jugendlichen Patienten von 12 bis 17 Jahren wird der Mittelwert des durchschnittlichen Körpergewichts gemäß Mikrozensus 2017 bzw. 2021 herangezogen (7, 8). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 57,15 kg ergibt sich ein durchschnittlicher Verbrauch von 857,25 mg pro Gabe für jugendliche Patienten. Diese Menge kann aus 3 Packungen 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung entnommen werden. Somit wird für den Jahresverbrauch mit 900 mg pro Gabe bei jugendlichen Patienten gerechnet. Aus den 26,1 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich somit ein Jahresverbrauch von 23.490 mg bei Jugendlichen (2).

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efgartigimod alfa

Die empfohlene Dosis von Efgartigimod alfa in der Erhaltungstherapie beträgt 1.000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen. Bei 7,4 Behandlungszyklen im Jahr ergeben sich daraus 29,6 jährliche Behandlungstage. Pro Patient errechnet sich daraus ein Jahresverbrauch von 29.600 mg (5).

Ravulizumab

Die empfohlene Dosis für Ravulizumab in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 60 kg bis < 100 kg 3.300 mg als intravenöse Infusion. Bei 6,5 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 21.450 mg (1).

Rozanolixizumab

Die empfohlene Dosis von Rozanolixizumab in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 70 kg bis < 100 kg 560 mg als einmal wöchentliche subkutane Injektion innerhalb eines 6-Wochen Zyklus. Das durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus liegt innerhalb dieser Spanne (7). Gemäß der ermittelten 7,4 Behandlungszyklen pro Jahr ergeben sich 44,4 jährliche Behandlungstage. Pro Patient errechnet sich daraus ein Jahresverbrauch von 24.864 mg (3).

Zilucoplan

Die empfohlene Dosis für Zilucoplan in der Erhaltungstherapie beträgt bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 77 kg täglich 32,4 mg als subkutane Injektion. Entsprechend dem durchschnittlichen Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus wird diese Dosis angesetzt (7). Bei 365 Behandlungstagen pro Patient pro Jahr ergibt sich daraus ein Jahresverbrauch von 11.826 mg (6).

Eculizumab

Die empfohlene Dosis von Eculizumab für Erwachsene und Jugendliche ab einem Gewicht von 40 kg in der Erhaltungstherapie beträgt 1.200 mg als Infusion alle 12-16 Tage. Je nach Abstand der Behandlungen ergeben sich daraus patientenindividuell zwischen 22,8 und 30,4 jährliche Behandlungstage. Pro Patient errechnet sich daraus ein Jahresverbrauch von 27.360 bis 36.480 mg (4).

Best Supportive Care

Im Rahmen der zweckmäßigen Vergleichstherapie Best Supportive Care ist der Verbrauch patientenindividuell unterschiedlich.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-21 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Bei Festbeträgen mit generischem Wettbewerb sind zusätzlich zum Apothekenrabatt nach § 130 SGB V Herstellerrabatte nach § 130a SGB V abzuziehen, die auf Basis der Festbeträge berechnet wurden. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-21: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B: Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Nipocalimab	Imaavy® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg, 1 St Noch nicht im Handel verfügbar* 1.200 mg, 1 St., N1 21.254,22 €	Noch nicht im Handel verfügbar* 20.041,91 € [1,77 € ^a ; 1.210,54 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B: Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
Efgartigimod alfa s.c.	Vyvgart® Injektionslösung i.e. Durchstechflasche 1.000 mg, 1 St., keine NG (÷) 15.003,94 €	14.148,58 € [1,77 € ^a ; 853,59 € ^b]
Ravulizumab	Ultomiris® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung i.e. Durchstechflasche 300 mg, 1 St., N1 4.485,44 € 1.100 mg, 1 St., N1 16.418,81 €	4.228,10 € [1,77 € ^a ; 255,57 € ^b] 15.479,95 € [1,77 € ^a ; 937,09 € ^b]
Rozanolixizumab	Rystiggo® Injektionslösung i.e. Durchstechflasche 280 mg, 1 St., keine NG (÷) 8.684,74 € 420 mg, 1 St., keine NG (÷) 12.998,29 € 560 mg, 1 St., keine NG (÷) 17.311,85 €	8.190,27 € [1,77 € ^a ; 492,70 € ^b] 12.257,48 € [1,77 € ^a ; 739,04 € ^b] 16.324,69 € [1,77 € ^a ; 985,39 € ^b]

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z. B: Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zilucoplan	Zilbrysq® Injektionslösung i.e. Fertigspritze 16,6 mg, 7 St., keine NG (÷) 4.543,56 € 16,6 mg, 28 St., keine NG (÷) 18.142,99 € 23 mg, 7 St., keine NG (÷) 5.114,41 € 23 mg, 28 St., keine NG (÷) 20.426,37 € 32,4 mg, 7 St., keine NG (÷) 5.952,84 € 32,4 mg, 28 St., keine NG (÷) 23.780,08 €	4.282,90 € [1,77 €^a; 258,89 €^b] 17.105,67 € [1,77 €^a; 1.035,55€^b] 4.821,15 € [1,77 €^a; 291,49 €^b] 19.258,64 € [1,77 €^a; 1.165,96 €^b] 5.611,70 € [1,77 €^a; 339,37 €^b] 22.420,82 € [1,77 €^a; 1.357,49 €^b]
Eculizumab	Soliris® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 300 mg, 1 St., N1 5.877,85 €	5.540,99 € [1,77 €^a; 335,09 €^b]
Best Supportive Care (BSC)	Patientenindividuell unterschiedlich	
*: 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. a: Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V (1,77 € pro Packung). b: Herstellerabschlag von 7% nach § 130a Abs. 1 SGB V. Abkürzungen: Abs.: Absatz; g: Gramm; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; i.e.: in einer; mg: Milligramm; NG: Normgröße; o.: oder; s.c.: subkutan; SGB: Sozialgesetzbuch; St.: Stück. Quellen: (1-6, 11).		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die aufgeführten Angaben zu Wirkstärke, Darreichungsform, Packungsgröße sowie Preisinformation und die jeweiligen Abschläge der in Tabelle 3-21 genannten Präparate aller relevanten Therapien werden der Lauer-Taxe entnommen (Stand: 15. Oktober 2025) (11).

Die angegebenen Kosten wurden nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte vom Apothekenabgabepreis (AVP) dargestellt. Folgende gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte werden, sofern zutreffend, zur Ermittlung der realen Kosten von dem jeweiligen AVP abgezogen:

- Apothekenrabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V
- Herstellerabschlag von 7 % nach § 130a Abs. 1 SGB V

Die aufgeführten Abschläge werden sowohl beim zu bewertenden Arzneimittel als auch bei den Handelsformen der zweckmäßigen Vergleichstherapien berücksichtigt. Es werden für die Ermittlung der Jahrestherapiekosten nur in der Lauer-Taxe gelistete und im Verkehr befindliche Originalpackungen mit ihrer jeweiligen Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße berücksichtigt. Packungen, die nicht im Vertrieb oder nur für den Einsatz im Krankenhaus zugelassen sind oder die (re-) importiert wurden, werden ausgeschlossen. Zur Kalkulation der Jahrestherapiekosten der Präparate wird jeweils die für die GKV kostengünstigste Packung bzw. Packungskombination, die zur adäquaten Abbildung des Verbrauchs nötig ist, herangezogen. Mit den in Tabelle 3-21 angeführten Preisen werden alle weiteren Berechnungen durchgeführt.

Preise werden auf 2 Dezimalstellen gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel

Nipocalimab

Nipocalimab ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung verfügbar: Imaavy® 1.200 mg, N1.

Der AVP beträgt für Imaavy® Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1.200 mg, N1 21.254,22 €. Zur Errechnung des Netto-AVP wird der Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € und der Herstellerabschlag in Höhe von 1.210,54 € in Abzug gebracht. Somit ergibt sich ein Preis von 20.041,91 €.

1.200 mg: $21.254,22 \text{ €} - 1,77 \text{ €} - 1.210,54 \text{ €} = 20.041,91 \text{ €}$

300 mg: 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.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die Wirkstoffe der zVT werden analog auf Basis der Preise in der Lauer-Taxe mit Stand vom 15. Oktober 2025 mit dem AVP abzüglich der gesetzlichen Rabatte berechnet (11).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Sofern bei der Anwendung der jeweiligen Therapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen entstehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen darzustellen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Gemäß Fachinformation lediglich empfohlene Leistungen sind nicht als notwendige Leistungen anzusehen. Ist eine zweckmäßige Vergleichstherapie definiert, so sind ausschließlich diejenigen Leistungen zu berücksichtigen, die sich zwischen der zu bewertenden Therapie und der zweckmäßigen Vergleichstherapie unterscheiden.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-22 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie. Fügen Sie für jede Therapie, jede Population beziehungsweise Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie Ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel bei Erwachsenen gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nipocalimab (Imaavy®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatz- behandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	1	26,1
		Verabreichungen i.v. Infusionen (EBM- Ziffer 02100)	1	26,1

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Erwachsene Patienten mit gMG, die (Anti-)AChR-Antikörper-positiv sind				
Efgartigimod alfa (Vyvgart®) s.c. ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standard- therapie in Frage kommen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Ravulizumab (Ultomiris®) ^a		Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	1	6,5
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP02100)	1	6,5
Rozanolixizumab (Rystiggo®) ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Zilucoplan (Zilbrysq®) ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-
Eculizumab (Soliris®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standard- therapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	1	22,8 bis 30,4
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	1	22,8 bis 30,4
Erwachsene Patienten mit gMG, die Anti-MuSK-Antikörper-positiv sind				
Rozanolixizumab (Rystiggo®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standard- therapie in Frage kommen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-	-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV- Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV- Leistungen pro Patient pro Jahr
a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet. Abkürzungen: Abs.: Absatz; AChR: Acetylcholinrezeptor; EBM: Einheitlicher Bewertungsmaßstab; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; s.c.: subkutan. Quellen: (1-6, 12, 13).				

Tabelle 3-23: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel bei Jugendlichen ab 12 Jahren gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Nipocalimab (Imaavy®) ^a	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	1	26,1
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	1	26,1
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (Soliris®) ^a	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	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	1	22,8 bis 30,4
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	1	22,8 bis 30,4
Best Supportive Care (BSC)	Jugendliche Patienten	Patientenindividuell unterschiedlich		

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
	(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			
a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet. Abkürzungen: Abs.: Absatz; AChR: Acetylcholinrezeptor; BSC: Best Supportive Care; etc.: und so weiter (et cetera); GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase. Quelle: (2, 4, 12, 13).				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-22 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Da es sich bei den Behandlungen um einen kontinuierlichen Behandlungsmodus handelt, beziehen sich die Angaben der zusätzlichen GKV-Leistungen lediglich auf die Erhaltungstherapie und wurden den jeweiligen Fachinformationen der Arzneimittel entnommen. Die einmaligen Maßnahmen zu Beginn einer Behandlung wurden aus diesem Grund nicht aufgenommen.

Berücksichtigt wurden ausschließlich jene zusätzlichen GKV-Leistungen, die sich regelhaft zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und den zweckmäßigen Vergleichstherapien unterscheiden.

Zu bewertendes Arzneimittel***Nipocalimab***

Bei einer Behandlung mit Nipocalimab wird die parenterale Lösung mit dem monoklonalen Antikörper individuell hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet. Zudem fallen pro Behandlung Kosten für die Verabreichungen der Infusion (Gebührenordnungsposition (GOP) 02100) an (2). Diese Herstellungs- und Infusionskosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 26,1 Positionen. Unter Abschnitt 3.5 werden weitere Ausführungen zu aktuell nicht im EBM ausreichend abgedeckten Leistungen diskutiert.

Zweckmäßige Vergleichstherapie***Efgartigimod alfa***

Laut Fachinformation fallen für Efgartigimod alfa in der Erhaltungstherapie keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (5).

Ravulizumab

Bei einer Behandlung mit Ravulizumab wird die parenterale Lösung mit den monoklonalen Antikörpern individuell hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet. Zudem fallen pro Behandlung Kosten für die Verabreichungen der Infusion (GOP 02100) an (1). Diese Herstellungs- und Infusionskosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 6,5 Positionen.

Rozanolixizumab

Laut Fachinformation fallen für Rozanolixizumab in der Erhaltungstherapie keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (3).

Zilucoplan

Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen fallen nur einmalig vor Therapiebeginn an und werden mit Fokus auf die Erhaltungstherapie nicht mit aufgeführt. Laut Fachinformation fallen für Zilucoplan in der Erhaltungstherapie keine weiteren zusätzlichen GKV-Leistungen an (6).

Eculizumab

Bei einer Behandlung mit Eculizumab wird die parenterale Lösung mit den monoklonalen Antikörpern individuell hergestellt. Diese Zubereitung wird über die Hilfstaxe abgerechnet. Zudem fallen pro Behandlung Kosten für die Verabreichungen der Infusion (GOP 02100) an (4). Diese Herstellungs- und Infusionskosten fallen folglich bei jeder Infusion an und summieren sich im Jahr auf 22,8 bis 30,4 Positionen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-24 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-22 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS-Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-24: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	100,00 €
Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	8,30 €
Abkürzungen: Abs.: Absatz; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös. Quelle: (12, 13).	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-24 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die zusätzlichen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen entnommen. Die Kosten der jeweiligen Angaben ergeben sich aus dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 4. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (12). Für die Berechnung der Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern wird die Abrechnung über den Vertrag über „Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen Anlage 3 Teil 2 Abs. 8“ herangezogen. Pro Herstellung fallen Kosten in Höhe von 100,00 € für die GKV an (13). Als Grundlage der aktuellen Kosten (100,00 €) für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern wird der Schiedsspruch 2 AP 44-22 zur Änderung der Hilfstaxe vom 14. Oktober 2022 herangezogen (14).

Geben Sie in Tabelle 3-25 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-22 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-24 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population beziehungsweise Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-25: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr bei Erwachsenen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nipocalimab (Imaavy®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(26,1 x 100,00 €) 2.610,00 €
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	(26,1 x 8,30 €) 216,63 €
Summe Nipocalimab (Imaavy®)			2.826,63 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv sind			
Efgartigimod alfa (Vyvgart®) s.c. ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-
Summe Efgartigimod alfa (Vyvgart®) s.c.			-
Ravulizumab (Ultomiris®) ^a		Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(6,5 x 100,00 €) 650 €
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	(6,5 x 8,30 €) 53,95 €
Summe Ravulizumab (Ultomiris®)			703,95 €
Rozanolixizumab (Rystiggo®) ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-
Summe Rozanolixizumab (Rystiggo®)			-
Zilucoplan (Zilbrysq®) ^a		Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-
Summe Zilucoplan (Zilbrysq®)			-

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Eculizumab (Soliris®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	(22,8 x 100,00 €) 2.280,00 € bis (30,4 x 100,00 €) 3.040,00 €
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	(22,8 x 8,30 €) 189,24 € bis (30,4 x 8,30 €) 252,32 €
Summe Eculizumab (Soliris®)			2.469,24 € bis 3.292,32 €
Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, die MuSK-Antikörper-positiv sind			
Rozanolixizumab (Rystiggo®) ^a	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Keine zusätzlichen GKV-Leistungen erforderlich	-
Summe Rozanolixizumab (Rystiggo®)			-
a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; s.c.: subkutan. Quelle: (12, 13).			

Tabelle 3-26: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr bei Jugendlichen ab 12 Jahren (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Nipocalimab (Imaavy®) ^a	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	(26,1 x 100,00 €) 2.610,00 €
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	(26,1 x 8,30 €) 216,83 €
			2.826,63 €
Summe Nipocalimab (Imaavy®)			
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
Eculizumab (Soliris®) ^a	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	Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern (Hilfstaxe, Anlage 3, Teil 2, Abs. 8)	(22,8 x 100,00 €) 2.280,00 € bis (30,4 x 100,00 €) 3.040,00 €
		Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	(22,8 x 8,30 €) 189,24 € bis (30,4 x 8,30 €) 252,32 €
			2.469,24 € bis 3.292,32 €
Summe Eculizumab (Soliris®)			
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	

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population beziehungsweise Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen GKV-Leistung	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
a: Bei zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen, die nur einmalig vor Therapiebeginn anfallen, wird mit Fokus auf die Erhaltungstherapie auf eine Darstellung verzichtet. Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Abs.: Absatz; BSC: Best Supportive Care; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; GOP: Gebührenordnungsposition; i.v.: intravenös; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; s.c.: subkutan. Quelle: (12, 13).			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-27 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie. Weisen Sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population beziehungsweise Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit, variierende Behandlungsdauern sowie variierende Verbräuche pro Gabe sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-27: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Erwachsenen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nipocalimab (Imaavy®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	523.093,85 €	216,63 €	2.610,00 €	525.920,48 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Erwachsene Patienten mit gMG, die Anti-AChR-positiv sind					
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 €	0,00 €	0,00 €	418.797,97 €
Ravulizumab (Ultomiris®)		301.859,03 €	53,95 €	650,00 €	302.562,98 €
Rozanolixizumab (Rystiggo®)		724.816,24 €	0,00 €	0,00 €	724.816,24 €
Zilucoplan (Zilbrysq®)		292.270,10 €	0,00 €	0,00 €	292.270,10 €
Eculizumab (Soliris®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen AChR aufweisen und refraktär sind und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	505.338,29 € - 673.784,38 €	189,24 € - 252,32 €	2.280,00 € - 3.040,00 €	507.807,53 € - 677.076,70 €
Erwachsene Patienten mit gMG, die Anti-MuSK -positiv sind					
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patienten mit gMG, die Antikörper gegen MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	724.816,24 €	0,00 €	0,00 €	724.816,24 €
Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; s.c.: subkutan. Quellen: (1-6, 11-13).					

Tabelle 3-28: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie bei Jugendlichen (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Euro	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in Euro	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Nipocalimab (Imaavy®)	Jugendliche Patienten (12-17 Jahre) mit gMG, die Antikörper gegen AChR oder MuSK aufweisen und die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie in Frage kommen	NA ^a	NA ^a	NA ^a	NA ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
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	505.338,29 € - 673.784,38 €	189,24 € - 252,32 €	2.280,00 € - 3.040,00 €	507.807,53 € - 677.076,70 €
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			

a: 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.

Abkürzungen: AChR: Acetylcholinrezeptor; Anti-AChR-positiv: AChR-Antikörper-positiv; Anti-MuSK-positiv: MuSK-Antikörper-positiv; BSC: Best Supportive Care; bzw.: beziehungsweise; GKV: Gesetzliche Krankenversicherung; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; MuSK: muskelspezifische Tyrosinkinase; NA: nicht verfügbar (not available).

Quelle: (2, 4, 11-13).

Berechnung der Arzneimittelkosten pro Patient:in pro Jahr

Zur Berechnung der jährlichen Arzneimittelkosten pro Patient wird die benötigte Anzahl an Fertigspritzen/Durchstechflaschen/Konzentrat kaufmännisch gerundet.

Zu bewertendes Arzneimittel*Nipocalimab*

Nipocalimab ist in der Wirkstärke 1.200 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 1.165,5 mg pro Gabe intravenös (i.v.) verabreicht. Folglich wird pro Gabe 1 Durchstechflasche benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 20.041,91 € an. Dies entspricht einem Preis pro Durchstechflasche von 20.041,91 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 31.320 mg werden 26,1 Packungen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 523.093,85 €. Hierzu addieren sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 2.826,63 €. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 525.920,48 €.

Für die Jugendlichen ab 12 Jahren, die im Durchschnitt 857,25 mg benötigen, wird vor allem die Nutzung der 300 mg Durchstechflaschen erwartet. Diese Darreichungsform ist noch nicht im Handel erhältlich. Die Kosten sind daher noch nicht abbildbar.

Zweckmäßige Vergleichstherapie*Efgartigimod alfa*

Efgartigimod ist in der Wirkstärke 1.000 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 1000 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 14.148,58 € an. Dies entspricht einem Preis je Durchstechflasche von 14.148,58 €. Bei einem Jahresverbrauch von 29.600 mg werden 29,6 Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr benötigt. Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 418.797,97 €.

Ravulizumab

Ravulizumab ist in der Wirkstärke 1.100 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 3.300 mg pro Gabe intravenös verabreicht. Folglich werden pro Gabe 3 Durchstechflaschen benötigt. Pro 1.100 mg Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 15.479,95 € an. Dies entspricht einem Preis je Durchstechflasche von 15.479,95 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.450 mg werden 19,5 Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in Höhe von 301.859,03 €. Hierzu addieren sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 703,95 €. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 302.562,98 €.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab ist in der Wirkstärke 560 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 560 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Folglich wird pro Gabe 1 Durchstechflasche benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 16.324,69 € an. Dies entspricht einem Preis je Durchstechflasche von 16.324,69 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 24.864 mg werden 44,4 Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr benötigt. Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 724.816,24 €.

Zilucoplan

Zilucoplan ist in der Wirkstärke 32,4 mg, 28 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird mit einer Dosierung von 32,4 mg pro Gabe subkutan verabreicht. Folglich wird pro Gabe 1 Fertigspritze benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 22.420,82 € an. Dies entspricht einem Preis je Fertigspritze von 800,74 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.826 mg werden 365 Fertigspritzen pro Patient pro Jahr benötigt. Es fallen keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen an. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 292.270,10 €.

Eculizumab

Eculizumab ist in der Wirkstärke 300 mg, 1 Stück auf dem deutschen Markt verfügbar und wird sowohl für Erwachsene als auch Jugendliche ab einem Gewicht von 40 kg mit einer Dosierung von 1.200 mg pro Gabe intravenös verabreicht. Folglich werden pro Gabe 4 Infusionslösungskonzentrate benötigt. Pro Packung fallen für die GKV nach Abzug gesetzlicher Rabatte 5.540,99 € an. Dies entspricht einem Preis je Durchstechflasche von 5.540,99 €. Bei einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 27.360 bis 36.480 mg werden 91,20 bis 121,60 Durchstechflaschen pro Patient pro Jahr benötigt. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 505.338,29 bis 673.784,38 €. Hierzu addieren sich Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in Höhe von 2.469,24 bis 3.292,32 €. Somit ergeben sich Jahrestherapiekosten in Höhe von 507.807,53 bis 677.076,70 €.

Best Supportive Care

Best Supportive Care umfasst patientenindividuelle Leistungen ohne detaillierte Informationen zu Leistungen und Kosten.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die nachfolgenden Angaben zu Versorgungsanteilen beruhen auf den Berechnungen und Annahmen aus den Abschnitten 3.2.3 und 3.2.4.

Für Jugendliche mit gMG stehen nur wenige Therapieoptionen zur Verfügung. Nipocalimab ist die erste zugelassene Therapie für jugendliche Patienten mit nicht-refraktärer AChR-Antikörper-positiver gMG oder mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie in Frage kommen. Diese Entwicklung kennzeichnet die erste speziell auf Jugendliche zugeschnittene Behandlungsmöglichkeit. Im Vergleich zu Therapien, die bislang überwiegend Erwachsenen vorbehalten waren, eröffnet diese Option jungen Menschen die Chance auf eine frühzeitige und zielgerichtete Behandlung.

Zudem ist Nipocalimab eines der wenigen Medikamente neben Rozanolixizumab, welches auch für Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG zugelassen ist, weshalb davon auszugehen ist, dass in Zukunft ein beträchtlicher Anteil der Patienten in der Zielpopulation der Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG mit Nipocalimab behandelt wird.

Für die Behandlung der AChR-positiven gMG bei erwachsenen Patienten stehen neben Nipocalimab weitere zugelassene Arzneimittel, zusätzlich zur Standardtherapie, zur Verfügung. Daher ist davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Nipocalimab behandelt werden, unter der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Allerdings zeichnet sich Nipocalimab hierbei insbesondere durch ein kontinuierliches Therapieschema aus, was zu einer stabilen und nachhaltigen Krankheitskontrolle führt. Zusammenfassend lassen sich eine belastbare quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Nipocalimab sowie eine fundierte Beurteilung der künftigen Entwicklung nur schwer vorhersagen, da diese mit erheblichen Unsicherheiten behaftet sind und vielfältige Einflussfaktoren berücksichtigt werden müssen.

Kontraindikationen gemäß Fachinformation

Bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in der Fachinformation unter Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile ist die Behandlung mit Nipocalimab kontraindiziert. Angaben zur Höhe der Zahl von Patienten mit dieser Kontraindikation konnten nicht identifiziert werden, weswegen dieser Anteil in der weiteren Berechnung nicht berücksichtigt wird.

Ambulanter und Stationärer Versorgungsbereich

Es ist zu erwarten, dass die Patienten in der Zielpopulation sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich mit Nipocalimab behandelt werden. Der Anteil des jeweiligen Versorgungsbereichs ist nicht schätzbar, da grundsätzlich sowohl eine ambulante als auch eine stationäre Versorgung mit Nipocalimab möglich ist.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Es kann mangels belastbarer Daten derzeit keine Abschätzung der erwarteten Versorgungsanteile und deren Einfluss auf die Jahrestherapiekosten erfolgen. Da nur unter sehr großer Unsicherheit bestimmt werden könnte, wie viele Patienten in der Versorgung auch tatsächlich mit Nipocalimab behandelt werden, wird auf eine exakte Benennung der zu erwartenden Versorgungsanteile und der sich daraus abgeleiteten jährlichen Kosten verzichtet.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen beziehungsweise Quellen, die über die Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und gegebenenfalls zu diskutieren. Neben Fachinformationen sind vorrangig evidenzbasierte Leitlinien beziehungsweise diesen zugrunde liegende Studien geeignete Quellen. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten beziehungsweise Publikationen berücksichtigt beziehungsweise aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zum Behandlungsmodus und zusätzlich notwendigen Leistungen zulasten der GKV sind den aktuellen Fachinformationen der genannten Arzneimittel sowie der Hilfstaxe und dem aktuellen Einheitlichen Bewertungsmaßstab der Fassung vom 4. Quartal 2025 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen (12, 13). Die Kosten der Arzneimittel sind aus der Lauer-Taxe entnommen, Stand vom 15.10.2025 (11). Die Kostenberechnungen beruhen auf den Angaben aus den Fachinformationen und dem Mikrozensus 2017 und 2021 bei Dosierungen abhängig vom Körpergewicht (7, 8).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Alexion Europe SAS. Fachinformation: *ULTOMIRIS* [Stand: 09.2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/022477/ultomiris-300mg-3ml-1100mg-11ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung?query=ultomiris>.
2. 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>.
3. UCB Pharma S.A. Fachinformation: *Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung* [Stand: September 2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024268/rystiggo-140-mg-ml-injektionsloesung?query=rystiggo>.
4. Alexion Europe SAS. Fachinformation: *Soliris 300mg - Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung* [Stand: 07.2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/010559/soliris-300-mg-konzentrat?query=soliris>.
5. argenx BV. Fachinformation: *Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung* [Stand: Juni 2025]. 2025. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024238/vyvgart-1-000-mg-injektionsloesung?query=vyvgart>.
6. UCB Pharma S.A. Fachinformation: *Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze* [Stand: Mai 2024]. 2024. <https://www.fachinfo.de/fi/detail/024236/zilbrysq-r-16-6-mg-23-mg-32-4-mg-injektionsloesung-in-einer-fertigspritze>.
7. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse - Revision)* [Stand: 08. August 2025]. 2025. <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/koerpermasse-insgesamt.html>.
8. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). *Mikrozensus - Fragen zur Gesundheit - Körpermaße der Bevölkerung 2017* [Erschienen am 2. August 2018]. 2018.
9. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio. Euro-Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)) vom 19. September 2024.* 2024. https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10791/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_TrG.pdf.
10. 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>.

11. Lauer-Fischer GmbH. *LAUER-TAXE® Online 4.0* [Stand: 15.10.2025]. 2025 [abgerufen am: 15.10.2025]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/default.aspx?p=12000>.
12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2025*. 2025 [abgerufen am: 04.11.2025]. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>.
13. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. *Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen. Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen* [Stand: 15.10.2024]. 2024.
14. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV)-Spitzenverband. *Schiedsspruch | 2 AP 44-22*. 2022.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Dosierung und Art der Anwendung [gemäß Abschnitt 4.2 der Fachinformation]

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 3-29 dargestellt.

Tabelle 3-29: 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
Abkürzungen: i.v.: intravenös; kg: Kilogramm; mg: Milligramm.		

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.

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion mit einem Inline- oder Zusatzfilter verabreicht werden, wie in „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ Abschnitt 6.6 der Fachinformation beschrieben. Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion verabreichen.

Die initiale Einzeldosis des Arzneimittels soll über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten und die Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von etwa 15 Minuten verabreicht werden.

Patienten sollen nach jeder Infusion 30 Minuten auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Treten während der Behandlung Nebenwirkungen auf, kann die Infusion verlangsamt oder abgebrochen werden (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Vor der Applikation muss dieses Arzneimittel mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) verdünnt werden. Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen [gemäß Abschnitt 4.3 der Fachinformation]

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung [gemäß Abschnitt 4.4 der Fachinformation]***Rückverfolgbarkeit***

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten der Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Die Behandlung mit Nipocalimab von Patienten der MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung, wurde nicht untersucht. Die Reihenfolge der Therapieeinleitung zwischen den etablierten Therapien bei einer MG-Krise und Nipocalimab sowie deren mögliche Wechselwirkungen sind zu berücksichtigen (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen

Die Applikation von Nipocalimab kann zu infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen führen. Die am häufigsten berichteten infusionsbedingten Reaktionen waren Kopfschmerzen, Ausschlag, Übelkeit, Fatigue, Schwindel, Schüttelfrost und Erythem. Die am häufigsten gemeldeten Überempfindlichkeitsreaktionen waren Ausschlag, Urtikaria und Ekzem. Die meisten infusionsbedingten Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen waren nicht schwerwiegend, leicht oder mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Es wurde ein Fall einer Anaphylaxie gemeldet, der zum Abbruch der Behandlung führte.

Der Patient soll nach jeder Infusion 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden. Wenn während der Anwendung eine schwerwiegende infusionsbedingte Reaktion oder Überempfindlichkeitsreaktion auftritt, ist die Infusion abubrechen, und gegebenenfalls sind angemessene supportive Maßnahmen zu ergreifen. Nach Abklingen kann die Anwendung wieder aufgenommen werden (siehe „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Erhöhte Plasmalipidspiegel

Erhöhte Plasmalipidspiegel sind während der Behandlung mit Imaavy bei Jugendlichen und erwachsenen Patienten aller Altersgruppen sehr häufig (siehe Abschnitt 4.8). Daher sollen die Plasmalipidspiegel etwa 12 Wochen nach Behandlungsbeginn bestimmt werden. Bei Jugendlichen (12 bis < 18 Jahre) und bei Patienten mit hohem Körpergewicht/BMI (z. B. ≥ 125 kg oder $\text{BMI} > 35 \text{ kg/m}^2$) soll anschließend eine engmaschigere, regelmäßige Überwachung in Betracht gezogen werden. Bei der Entscheidung, ob die Behandlung mit Imaavy fortgesetzt werden soll, ist eine Abwägung des erwarteten therapeutischen Nutzens bei gMG gegenüber dem potentiellen negativen Einfluss auf das langfristige kardiovaskuläre Risiko vorzunehmen, wobei auch andere Risikofaktoren zu berücksichtigen sind. Eine kontinuierliche Überwachung der Plasmalipidspiegel sowie die Erwägung alternativer Behandlungsoptionen sollen in Betracht gezogen werden.

Infektionen

Da Nipocalimab zu einer Reduktion der IgG-Spiegel führt, kann das Infektionsrisiko, einschließlich des Risikos für die Aktivierung latenter Virusinfektionen wie Herpes zoster, ansteigen (siehe Abschnitt 4.8). Bei Patienten mit einer aktiven Infektion soll die Einleitung der Behandlung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Während der Behandlung sollen die Patienten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden. Bei Patienten mit einer klinisch bedeutsamen aktiven Infektion soll eine angemessene Behandlung durchgeführt und die Behandlung mit Nipocalimab aufgeschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist.

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen und das Ansprechen auf eine Immunisierung mit diesen Impfstoffen während der Behandlung sind nicht bekannt.

Für Patienten unter Behandlung mit Nipocalimab wird eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Wenn 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.

Nicht-Lebendimpfstoffe können bei Bedarf jederzeit während der Behandlung verabreicht werden (siehe „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen“ Abschnitt 4.5 und „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Alle Impfstoffe sollen im Einklang mit den Impfrichtlinien verabreicht werden.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 0,97 mg (300 mg-Durchstechflasche) bzw. 3,9 mg (1.200 mg-Durchstechflasche) Polysorbat 80, entsprechend 0,60 mg/ml. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen [gemäß Abschnitt 4.5 der Fachinformation]***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 neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) binden (z. B. IgG-Präparate, IgG-basierte monoklonale Antikörper, Antikörperderivate, die die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten, oder Fc-Fusionsproteine).

In einer speziellen klinischen Studie zu Wechselwirkungen mit gesunden Probanden reduzierte Nipocalimab (Einzeldosis 30 mg/kg intravenös) die systemische $C_{\max}$ und die AUC von Fremanezumab (einem vollständig monoklonalen IgG-basierten Antikörper), der am selben Tag gleichzeitig verabreicht wurde, um 42 % bzw. 66 %. Als in dieser Studie 14 Tage nach der Fremanezumab-Dosis dieselbe Nipocalimab-Dosis verabreicht wurde, blieb die $C_{\max}$ von Fremanezumab unverändert, während seine AUC um 53 % reduziert war.

In einer weiteren speziellen klinischen Studie zu Wechselwirkungen mit gesunden Probanden war bei gleichzeitiger Applikation von Nipocalimab (15 mg/kg intravenös alle 2 Wochen) und Etanercept, einem Fc-Fusionsprotein, die systemische Exposition von Etanercept reduziert ($C_{\max}$ um ~9 % und AUC um ~28 %).

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

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

Auswirkungen anderer Arzneimittel auf Nipocalimab

Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die zirkulierenden Nipocalimab-Spiegel reduzieren.

Impfstoffe

Bei gesunden Probanden (n = 16) wurde die Auswirkung von Nipocalimab auf ein T-Zell-abhängiges (Tdap) oder ein T-Zell-unabhängiges (PPSV23) Impfstoffansprechen beurteilt. Die Studienteilnehmer waren in der Lage, eine IgG-Antwort auf diese Impfstoffe zu entwickeln, aber die impfstoffspezifischen IgG-Antikörperspiegel waren während der Behandlung mit Nipocalimab reduziert und erholten sich nach Behandlungsende auf ein Niveau, das dem der Kontrollgruppe ähnlich war (siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.4 und „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

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.

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit [gemäß Abschnitt 4.6 der Fachinformation]

Schwangerschaft

Bisher liegen nur begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Nipocalimab bei Schwangeren vor. Es liegen keine Daten zur Anwendung von Nipocalimab bei schwangeren Frauen mit gMG vor und nur begrenzte Daten aus einer offenen klinischen Phase-II-Studie mit 13 schwangeren Frauen mit hohem Risiko für hämolytische Erkrankungen des Fötus und des Neugeborenen, in der Nipocalimab im zweiten und dritten Schwangerschaftstrimester untersucht wurde. In dieser Studie führte die Behandlung der Mütter mit Nipocalimab nicht zu pharmakologisch aktiven Konzentrationen bei Neugeborenen oder Säuglingen, da Nipocalimab eine hohe Affinität bei neutralem (extrazellulärem) pH-Wert aufweist (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

In einer tierexperimentellen Studie, in der Nipocalimab trächtigen Cynomolgus-Affen im späten ersten, zweiten und dritten Trächtigkeitstrimester verabreicht wurde, traten große, zentrale Plazentainfarkte und Thrombosen in Spiralarterien der Muttertiere auf. In einigen Fällen waren die Befunde mit einem Verlust des Fötus verbunden. Diese Studie lässt jedoch keine Anzeichen für eine maternale Toxizität oder direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Auswirkungen auf die prä- oder postnatale Entwicklung erkennen. Es wurden reversible, Nipocalimab-induzierte Reduktionen der IgG-Spiegel bei jungen Affen nachgewiesen (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“ Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Die Behandlung von schwangeren Frauen mit Imaavy soll nur in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Da zu erwarten ist, dass Nipocalimab die mütterlichen IgG-Antikörperspiegel senkt, wird eine Verringerung des passiven Schutzes für das Neugeborene erwartet. Risiken und Nutzen sollen vor der Verabreichung von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen an Säuglinge, die Nipocalimab *in utero* ausgesetzt waren, abgewogen werden.

Stillzeit

Es liegen nur begrenzte Daten vor, die zeigen, dass während der Schwangerschaft verabreichtes Nipocalimab in niedrigen Konzentrationen bis zu 8 Tage nach der Entbindung in Kolostrum und Muttermilch übergeht.

Es ist bekannt, dass maternales IgG in den ersten Tagen nach der Entbindung in der Muttermilch vorhanden ist und bald danach auf niedrige Werte absinkt. Folglich kann während dieses kurzen Zeitraums ein Risiko für gestillte Säuglinge nicht ausgeschlossen werden. Danach könnte die Behandlung von stillenden Frauen mit Imaavy in Betracht gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Nipocalimab auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ergeben keine Hinweise auf schädliche Auswirkungen in Bezug auf die Fertilität (siehe „Präklinische Daten zur Sicherheit“ Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen [gemäß Abschnitt 4.7 der Fachinformation]

Imaavy hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Nebenwirkungen [gemäß Abschnitt 4.8 der Fachinformation]

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen waren Muskelspasmen (12 %) und periphere Ödeme (12 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Insgesamt wurden 250 erwachsene Patienten mit gMG in Phase-II- und Phase-III-Studien mit Nipocalimab behandelt. Von diesen wurden 205 Patienten in der Phase-III-Studie behandelt, davon 98 in der doppelblinden Phase. Insgesamt erhielten 178 Patienten die empfohlene Erhaltungsdosis (15 mg/kg alle 2 Wochen, siehe „Dosierung und Art der Anwendung“ Abschnitt 4.2 der Fachinformation) mindestens 6 Monate lang und 132 Patienten erhielten diese mindestens 12 Monate lang.

In der nachstehenden Tabelle 3-30 sind Nebenwirkungen nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC) gelistet. Innerhalb jeder SOC sind die Nebenwirkungen nach Häufigkeit geordnet, wobei die häufigsten Reaktionen zuerst genannt sind.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) oder selten ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$). Innerhalb der einzelnen Häufigkeitsgruppen sind die Nebenwirkungen nach ihrer Schwere in absteigender Reihenfolge aufgeführt.

Tabelle 3-30: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Nebenwirkung	Häufigkeitskategorie
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Herpes zoster ¹	Häufig
	Harnwegsinfektion*	Häufig
	Infektion der unteren Atemwege* ²	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Lipide erhöht* ³	Sehr häufig
	Albumin im Serum erniedrigt*	Sehr häufig
Psychiatrische Erkrankungen	Schlaflosigkeit	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems	Schwindelgefühl	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Diarrhoe	Häufig
	Abdominalschmerz ⁴	Häufig
	Übelkeit	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	Muskelspasmen	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Peripheres Ödem ⁵	Sehr häufig
	Fieber	Häufig
* Siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“ 1 Einschließlich Herpes zoster und Herpes zoster oticus; Bewertung und Häufigkeit basieren auf abgeschlossenen, placebokontrollierten Phase-II- und Phase-III-Studien bei mehreren untersuchten Indikationen. 2 Einschließlich Pneumonie und Bronchitis. 3 Einschließlich Hypercholesterinämie, Low-Density-Lipoprotein erhöht, Cholesterin im Blut erhöht und Hyperlipidämie. 4 Einschließlich Abdominalschmerz und Schmerzen im Oberbauch. 5 Einschließlich peripheres Ödem, Ödem und periphere Schwellung.		

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Infektionen

In der doppelblinden placebokontrollierten klinischen Phase-III-Studie bei gMG war die Gesamtrate der Infektionen bei Patienten in der Nipocalimab-Gruppe und bei Patienten in der Placebogruppe gleich (42 [42,9 %] in jeder Gruppe). Die meisten Fälle waren leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung mit Nipocalimab. Harnwegsinfektionen wurden bei 5 Patienten (5,1 %) in der Nipocalimab-Gruppe gegenüber 0 Patienten (0 %) in der Placebogruppe berichtet. Die Ausprägung der Harnwegsinfektionen war leicht (3 [3,1 %]) und mittelschwer (2 [2,0 %]). Bei 5 Patienten (5,1 %) in der Nipocalimab-Gruppe wurde eine Pneumonie oder eine Bronchitis berichtet, verglichen mit 2 Patienten (2,0 %) in der Placebo-Gruppe.

Lipide erhöht

Bei erwachsenen und jugendlichen Patienten mit gMG, die Nipocalimab erhielten, wurden bei den meisten Patienten Erhöhungen der Lipidwerte beobachtet. Bei den Erwachsenen wiesen 30 % behandlungsbedingte, deutlich auffällige Gesamtcholesterinwerte ($\geq 6,2$ mmol/l) auf, verglichen mit 4 % in der Placebogruppe. Die durchschnittliche Veränderung der Nüchternwerte für Gesamtcholesterin, HDL und LDL gegenüber Baseline war in Woche 4 am höchsten, nahm dann ab und stagnierte in Woche 24 auf einem Plateau mit mittleren erhöhten Werten von 0,37 mmol/l, 0,12 mmol/l bzw. 0,19 mmol/l. Von den Patienten mit LDL-Werten $< 4,1$ mmol/l vor Behandlungsbeginn hatten 11,3 % unter Behandlung mit Nipocalimab in Woche 24 LDL-Werte $\geq 4,1$ mmol/l im Vergleich zu 4,6 % der Patienten in der Placebogruppe. Siehe „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ Abschnitt 4.4 der Fachinformation.

Serumalbuminwerte erniedrigt

In der doppelblinden, placebokontrollierten Phase-III-Studie bei generalisierter Myasthenia gravis (gMG) betrug die mittlere Standardabweichung (SD; engl. standard deviation) der prozentualen Veränderung des Serumalbuminwerts gegenüber dem Ausgangswert während der doppelblinden Phase bei mit Nipocalimab behandelten Patienten -8,4 % (5,27 %) in Woche 2 und -7,2 % (5,37 %) in Woche 24, verglichen mit -0,5 % (6,29 %) in Woche 2 und -2,1 % (7,08 %) in Woche 24 bei Patienten unter Placebo. Kein Patient wies in der doppelblinden Phase Serumalbuminwerte unterhalb der unteren Normgrenze (*laboratory lower limit of normal*, LLN = 33 g/l) oder deutlich niedrige Serumalbuminwerte (≤ 20 g/l) in der doppelblinden oder offenen Phase auf.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit von Nipocalimab wurde in einer offenen Studie mit jugendlichen Patienten mit gMG im Alter ab 12 Jahren (n=8) bis zu 24 Wochen untersucht (siehe „Pharmakodynamische Eigenschaften“ Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Es wurden keine wesentlichen Unterschiede im Sicherheitsprofil zwischen erwachsenen und jugendlichen Patienten festgestellt. Bei Jugendlichen zeigten sich erhöhte Lipidspiegel mit einem ähnlichen Muster wie bei Erwachsenen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Straße 51-59, 63225 Langen, Telefon +49 6103 77 0, Telefax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de, anzuzeigen.

Überdosierung [gemäß Abschnitt 4.9 der Fachinformation]

In klinischen Studien wurden Einzeldosen von bis zu 60 mg/kg intravenös ohne dosislimitierende Toxizität verabreicht. Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Nipocalimab bekannt. Im Falle einer Überdosierung wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Nebenwirkungen zu überwachen und umgehend eine geeignete symptomatische und supportive Behandlung einzuleiten.

Dauer der Haltbarkeit [gemäß Abschnitt 6.3 der Fachinformation]***Ungeöffnete Durchstechflasche***

2 Jahre.

Nach Verdünnung

Aus mikrobiologischer Sicht soll die zubereitete verdünnte Lösung (siehe „Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung“ Abschnitt 6.6 der Fachinformation) sofort verwendet werden, es sei denn, die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn das Arzneimittel nicht sofort verwendet wird, liegen die Lagerungszeiten und -bedingungen in der Verantwortung des Anwenders. Ist eine sofortige Anwendung nicht möglich, kann die verdünnte Lösung bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C gekühlt aufbewahrt werden, sowie weitere 12 Stunden bei Raumtemperatur, einschließlich der Infusionsdauer, bei 15 °C bis 30 °C. Nicht einfrieren.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung [gemäß Abschnitt 6.4 der Fachinformation]

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen. Aufbewahrungsbedingungen nach Verdünnung des Arzneimittels, siehe „Dauer der Haltbarkeit“ Abschnitt 6.3 der Fachinformation.

Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung [gemäß Abschnitt 6.6 der Fachinformation]

Vor der Anwendung muss Imaavy in Einzeldosis-Durchstechflaschen mit 0,9 %-iger Natriumchloridlösung (9 mg/ml) verdünnt werden.

Vorbereitung

Die Lösung für die intravenöse Infusion ist unter Anwendung aseptischer Techniken wie folgt vorzubereiten:

- Die Dosis (mg), das benötigte Gesamtvolumen (ml) des Konzentrats und die Anzahl der benötigten Durchstechflaschen ist basierend auf dem aktuellen Gewicht des Patienten für die empfohlene initiale Einzeldosis von 30 mg/kg bzw. 15 mg/kg für die nachfolgenden Dosierungen alle 2 Wochen zu berechnen. Die Konzentration in jeder Durchstechflasche beträgt 185 mg/ml.

- Es ist zu überprüfen, ob die Lösung in jeder Durchstechflasche farblos bis leicht bräunlich, klar bis leicht opaleszierend und frei von sichtbaren Partikeln ist. Nicht verwenden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind oder wenn die Lösung verfärbt ist (abgesehen von farblos bis leicht bräunlich). Nicht schütteln.
- Das berechnete Volumen des Konzentrats vorsichtig aus der/den Durchstechflasche(n) aufziehen. Den nicht verwendeten Teil, der sich noch in der Durchstechflasche befindet, verwerfen.
- Das Gesamtvolumen des entnommenen Konzentrats durch Zugabe zu einem 250 ml-Infusionsbeutel mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 40 kg bzw. einem 100 ml-Infusionsbeutel mit 0,9 %-iger Natriumchlorid-Infusionslösung (9 mg/ml) bei Patienten mit einem Körpergewicht < 40 kg verdünnen. Nur Infusionsbeutel aus Polyolefin, Polypropylen oder Polyvinylchlorid verwenden.
- Den Infusionsbeutel mindestens zehnmal vorsichtig schwenken, um die Lösung zu mischen. Nicht schütteln.
- Durch eine Sichtkontrolle ist zu überprüfen, ob eine homogene Lösung erreicht wurde. Nicht verwenden, wenn Partikel oder Verfärbungen vorhanden sind.

Anwendung

- Die verdünnte Lösung wird als intravenöse Infusion mit einem Infusionsset verabreicht, das mit einem sterilen, nicht-pyrogenen Inline- oder Zusatzfilter aus Polyethersulfon oder Polysulfon mit geringer Proteinbindung (Porengröße maximal 0,2 Mikrometer) ausgestattet ist. Die Anwendungssets müssen aus Polybutadien, Polyethylen, Polyurethan, Polypropylen oder Polyvinylchlorid bestehen.
- Das verdünnte Konzentrat darf nicht gleichzeitig mit anderen Wirkstoffen über denselben intravenösen Zugang verabreicht werden.
- Die Infusion wird über einen Zeitraum von ungefähr 30 Minuten bei der initialen Dosis (30 mg/kg) und etwa 15 Minuten bei nachfolgenden Dosierungen (15 mg/kg) intravenös verabreicht.
- Wenn während der Infusion eine Nebenwirkung auftritt, kann die Infusion nach Ermessen des medizinischen Fachpersonals verlangsamt oder abgebrochen werden.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex I Ib (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Anforderungen aus den Anhängen IIB (Bedingungen oder Einschränkungen für die Abgabe und den Gebrauch) und IIC (Sonstige Bedingungen und Auflagen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) der Produktinformation zu Imaavy:

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 „Dosierung und Art der Anwendung“).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im EPAR veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben in Tabelle 3-31 stammen aus dem Risk-Management-Plan und beziehen sich auf die Zusammenfassung der in Teil III („Pharmacovigilance Plan including Post-Authorisation Safety Studies“) enthaltenen Informationen sowie der in Teil V.3. angegebenen Zusammenfassung für risikominimierende Aktivitäten („Summary of Risk Minimisation Measures and Pharmacovigilance Activities by Safety Concern“) (1). Es erfolgt eine Auflistung wichtiger identifizierter Risiken. Soweit diese als ausreichend beschrieben in den produktspezifischen Informationstexten erachtet sind und somit unter die Kategorie „Routine risikominimierende Maßnahmen“ fallen, sind diese nicht Gegenstand weiterer Spezifizierung.

Tabelle 3-31: Zusammenfassung der risikominimierenden Maßnahmen und Pharmakovigilanz Aktivitäten

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Schwere Infektionen	Routine risikominimierende Hinweise - Fachinformation: Abschnitt 4.2 - Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Spezifische klinische Maßnahmen - Hinweis „Bei Patienten mit einer aktiven Infektion soll die Einleitung der Behandlung verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Während der Behandlung sollen die Patienten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Infektion überwacht werden.“: Fachinformation: Abschnitt 4.4. - Hinweis zum Management klinisch wichtiger aktiver Infektionen: Fachinformation: Abschnitt 4.4.	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten - OLE der Studie MOM-M281-011, Fälligkeit des Abschlussberichts: 31. Mai 2028 - LTE der Studie 80202135MYG2001, Fälligkeit des Abschlussberichts: 30. April 2029 - PASS 1 (USA), Fälligkeit des Abschlussberichts: Q3 2034

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
	- Hinweis für Patienten „Informieren Sie ihren Arzt, wenn bei Ihnen vor Behandlungsbeginn oder während der Behandlung mit diesem Arzneimittel Anzeichen einer Infektion auftreten“ Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Weitere Routine risikominimierende Maßnahmen - Verschreibungsstatus Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen - Keine	PASS 2 (Frankreich), Fälligkeit des Abschlussberichts: Q4 2036
Langfristiges kardiovaskuläres Risiko (long-term cardiovascular risk)	Routine risikominimierende Hinweise - Fachinformation: Abschnitte 4.4 und 4.8 - Gebrauchsinformation: Abschnitt 4 Spezifische klinische Maßnahmen - Empfehlung zur Bestimmung der Plasmalipidspiegel: Fachinformation: Abschnitt 4.4 - Hinweis zur Überwachung bei Jugendlichen und Patienten mit hohem Körpergewicht oder BMI Fachinformation: Abschnitt 4.4 - Hinweis zur kontinuierlichen Überwachung der Plasmalipidspiegel und alternative Behandlungsoptionen Fachinformation: Abschnitt 4.4 - Information zur Bestimmung der Blutfettwerte (Cholesterol): Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Weitere Routine risikominimierende Maßnahmen - Verschreibungsstatus Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen - Keine	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten - OLE der Studie MOM-M281-011, Fälligkeit des Abschlussberichts: 31 Mai 2028 - LTE der Studie 80202135MYG2001, Fälligkeit des Abschlussberichts: 30 April 2029 - PASS 1 (USA), Fälligkeit des Abschlussberichts: Q3 2034 - PASS 2 (Frankreich), Fälligkeit des Abschlussberichts: Q4 2036

Risiko	Risikominimierende Maßnahmen	Pharmakovigilanz Aktivitäten
Anwendung während der Schwangerschaft	Routine risikominimierende Hinweise - Fachinformation: Abschnitt 4.6 - Gebrauchsinformation: Abschnitt 2 Spezifische klinische Maßnahmen - Keine Weitere Routine risikominimierende Maßnahmen - Verschreibungsstatus Zusätzliche risikominimierende Maßnahmen - Keine	Routine Pharmakovigilanz Aktivitäten zusätzlich zur Meldung von Nebenwirkungen und Signaldetektion - Keine Zusätzliche Pharmakovigilanz Aktivitäten - Retrospektive Kohortenstudie bei Schwangeren, Fälligkeit des Abschlussberichts: Q4 2036
Abkürzungen: OLE: offene Erweiterungsphase der Studie (Open Label Extension), LTE: Langzeiterweiterung (Long Term Extension), PASS: Sicherheitsstudie nach Erteilung der Marktzulassung (Post Authorisation Safety Study), Q: Quartal; USA: Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America). Quelle: (1).		

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und gegebenenfalls notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Über die in Abschnitt 3.4 aufgeführten qualitätssichernden Informationen zur Anwendung hinaus ergeben sich keine weiteren Anforderungen.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen als die zuvor genannten für einzelne Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Zusammenstellung des Abschnittes 3.4 wurde unter Zugrundelegung der gültigen Fachinformation sowie des European Union Risk Management Plans (EU-RMP) erstellt (1, 2).

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Janssen-Cilag International NV. *European Union Risk Management Plan (EU-RMP) Imaavy® (Nipocalimab). Version 1.5. 2025.*
2. 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>.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-32 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies gegebenenfalls nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-32 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-32: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nummer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Applikation der Infusion	Die initiale Einzeldosis des Arzneimittels soll über einen Zeitraum von etwa 30 Minuten und die Erhaltungsdosis über einen Zeitraum von etwa 15 Minuten verabreicht werden.	Ja
2	Überwachung auf Infusionsreaktionen	Patienten sollen nach jeder Infusion 30 Minuten auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden.	Ja
Abkürzungen: etc.: und so weiter (et cetera).			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Fachinformation: November 2025 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-32, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-32 bei.

Durch die ambulante Behandlung und Verordnung von Nipocalimab wird die Abbildung der ärztlichen Leistungen im EBM-Katalog relevant. Eine allgemeine Beobachtungsziffer nach Medikamentenapplikation, über die Nipocalimab zur Überwachung auf Infektionsreaktionen abgerechnet werden könnte, ist im aktuell gültigen EBM nicht vorhanden. Daher ist die in Tabelle 3-32 genannte Leistung 2 im aktuell gültigen EBM nicht abgebildet.

Es existieren aber spezifische GOP zur Nachbeobachtung, wie die GOP 01543 bis 01545 „Zusatzpauschale für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken unmittelbar nach der Gabe eines Arzneimittels“. Obligater Leistungsbestandteil dieser 3 GOP ist „Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der oralen Gabe von Fingolimod oder Ozanimod oder Ponesimod oder Siponimod oder Etrasimod“. Zudem setzt die Abrechnung der GOP 01543 eine Dauer von mindestens 2 Stunden voraus, GOP 01544 eine Dauer von mindestens 4 Stunden und GOP 01545 eine Dauer von mindestens 6 Stunden voraus (2). Diese GOP sind daher für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Nipocalimab-Infusion nicht abrechenbar.

Darüber hinaus gibt es die GOP 01510 „Zusatzpauschalen für Beobachtung und Betreuung“ mit einer Dauer von mehr als 2 Stunden, bzw. die GOP 01511 für die Dauer von mehr als 4 Stunden oder die GOP 01512 für die Dauer von mehr als 6 Stunden. Obligater Leistungsbestandteil der GOP 01510-01512 ist (im Folgenden aus Lesbarkeitsgründen leicht verkürzt, für den vollständigen Wortlaut wird auf den EBM-Katalog verwiesen) (2):

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken mit konsumierender Erkrankung (fortgeschrittenes Malignom, HIV-Erkrankung im Stadium AIDS)

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter parenteraler intravasaler Behandlung mit Zytostatika und/oder monoklonalen Antikörpern und/oder einer Enzyersatztherapie bei Morbus Pompe gemäß der jeweils aktuell gültigen Fachinformation

und/oder

- Beobachtung und Betreuung eines kachektischen Patienten mit konsumierender Erkrankung während enteraler Ernährung über eine Magensonde oder perkutane endoskopische Gastrostomie (PEG)

und/oder

- Beobachtung und Betreuung einer Patientin, bei der ein i.v.-Zugang angelegt ist, am Tag der Follikelpunktion zur intendierten Eizellentnahme

und/oder
- Beobachtung und Betreuung eines Patienten nach einer Punktion an Niere, Leber, Milz oder Pankreas

und/oder
- Beobachtung und Betreuung eines Kranken unter intravenöser Infusionstherapie mit hochdosierten Immunglobulinen (IVIG) zur Behandlung von Patienten mit neurologischen Autoimmunerkrankungen (multifokale motorische Neuropathie und chronisch inflammatorische Polyneuropathie)

Da es sich bei Nipocalimab um einen monoklonalen Antikörper handelt, könnte die Leistung der Nachbeobachtung unter diese GOP fallen. Gemäß Fachinformation ist bei Patienten nach einer Infusion mit Nipocalimab eine Nachbeobachtung von 30 Minuten notwendig. Daher sind auch diese GOP für die Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach Nipocalimab-Gabe bislang nicht abrechenbar.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

Stand der EBM-Version: 4. Quartal 2025 (2).

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren Sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die gegebenenfalls notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

In der Fachinformation von Imaavy® (Stand: November 2025) ist die untrennbare Verbindung zwischen der Anwendung des Arzneimittels und der notwendigen Nachbeobachtung beschrieben: „Patienten sollen nach jeder Infusion 30 Minuten auf Anzeichen oder Symptome einer infusionsbedingten Reaktion oder einer Überempfindlichkeitsreaktion überwacht werden.“ Bei auftretenden Nebenwirkungen während der Infusion oder im Anschluss kann sich die Beobachtungs- bzw. Betreuungszeit patientenindividuell darüber hinaus verlängern (1).

Die dargestellte notwendige Beobachtung und Betreuung ist eine Leistung, die aktuell noch nicht im EBM berücksichtigt ist: Beobachtung und Betreuung eines Kranken nach der Gabe von Nipocalimab i.v., Dauer 30 Minuten. GOP mit ähnlichem Leistungsumfang finden sich wie oben bereits angegeben im EBM-Katalog abgebildet, sind jedoch aufgrund ihrer Zusatzbestimmungen und Dauer nicht für Nipocalimab abrechenbar (GOP 01510-01512 und GOP 01543-01545). Sie beschreiben ähnliche Leistungen zur Nachbeobachtung, wie sie für Nipocalimab nötig sind, daher ist eine Anpassung des EBM-Katalogs zur sachgerechten Abbildung der Leistungen nötig. Der Umfang der für Nipocalimab zu bildenden Ziffern sollte sich daher an diesen bestehenden Ziffern orientieren.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. 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>.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). *Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM); Stand: 4. Quartal 2025*. 2025 [abgerufen am: 04.11.2025]. Verfügbar unter: <https://ebm.kbv.de/>.

3.6 Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben

Für ab 1. Januar 2025 in Verkehr gebrachte Arzneimittel ist die Anzahl der Prüfungsteilnehmer an klinischen Prüfungen zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer anzugeben.

Die Angaben dienen der Feststellung, ob die klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet zu einem relevanten Anteil im Geltungsbereich des SGB V durchgeführt wurden. Das ist der Fall, wenn der Anteil der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen des zu bewertenden Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben, an der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer mindestens fünf Prozent beträgt.

Es sind alle Studien, welche nach § 35a Absatz 1 Satz 3 SGB V in Verbindung mit § 4 Absatz 6 AM-NutzenV als Teil des Nutzenbewertungsdossiers in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt werden, aufzuführen. Es sind solche Studien zu berücksichtigen, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Bezüglich der Zulassungsstudien werden alle Studien einbezogen, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden.

Einzubeziehen in die Ermittlung sind ausschließlich klinische Prüfungen, wie sie in Artikel 2 Absatz 2 Nummer 2 der Verordnung (EU) Nr. 536/2014 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. April 2014 über klinische Prüfungen mit Humanarzneimitteln und zur Aufhebung der Richtlinie 2001/20/EG (ABl. L 158 vom 27.5.2014, Satz 1) definiert werden. Sonstige, nichtinterventionelle klinische Studien wie etwa Anwendungsbeobachtungen sind nicht zu berücksichtigen.

Zudem sind nur klinischen Prüfungen einzubeziehen, die in einem Studienregister/einer Studienergebnisdatenbank registriert worden sind und bei denen die Rekrutierung der Studienteilnehmer abgeschlossen ist (last patient in (LPI) beziehungsweise last patient first visit (LPFV)).

Listen Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-33 alle im Rahmen dieses Dossiers (Modul 4, Abschnitt 4.3.1.1.1, 4.3.2.1.1, 4.3.2.2.1, 4.3.2.3.1) vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet sowie alle Studien, welche der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet übermittelt wurden. Jede Studie ist nur einmal einzubeziehen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein und nummerieren Sie die Studien fortlaufend. Setzen Sie die Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und die Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg ins Verhältnis. Geben Sie zu den herangezogenen Studien den Studienregistereintrag und den Status (abgeschlossen/laufend) an. Geben Sie bei laufenden Studien das Datum an, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (LPI/LPFV). Hinterlegen Sie als Quelle zu den herangezogenen Patientenzahlen den zugehörigen SAS-Auszug zur Zusammenfassung der Rekrutierung nach Land und Prüfstelle.

Im Rahmen des Zulassungsdossiers wurden der Zulassungsbehörde für die Beurteilung der klinischen Wirksamkeit und Sicherheit des Arzneimittels in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet verschiedene klinische Studien übermittelt. Zur Ermittlung der Anzahl der Teilnehmer an deutschen Prüfstellen und der Gesamtzahl der Prüfungsteilnehmer in den klinischen Studien über alle Prüfstellen hinweg erfolgte ein Abgleich aller klinischen Studien, die im Rahmen des Zulassungsdossiers in Abschnitt 2.7.3 (Summary of Clinical Efficacy) und Abschnitt 2.7.4 (Summary of Clinical Safety) für die Beurteilung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels in der vorgesehenen Patientenpopulation übermittelt wurden mit den folgenden Studienregistern:

- ClinicalTrials.gov
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR)
- Clinical Trials Information System (CTIS) der EMA
- WHO International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP)
- International Standard Randomised Controlled Trial Number (ISRCTN)
- Good Clinical Practice (GCP) Network
- Japan Primary Registry Network (JPRN)

Dabei konnten 5 der übermittelten Phase-1-Studien in keiner der Datenbanken identifiziert werden: MOM-M281-007, MOM-M281-008, MOM-M281-010, 80202135EDI1006 (Stand: Dezember 2025). In Tabelle 3-33 findet sich die Übersicht aller registrierten Studien mit den erforderlichen Angaben zu den Teilnehmerzahlen:

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Tabelle 3-33: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dossiers vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet

Num- mer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
1	Vivacity-MG3 (MOM-M281-011)	NCT04951622 (1)	doppelblinde Phase abgeschlossen; OLE laufend	/	ja	(2)	N=196	n=2
2	Vibrance-MG (80202135MYG2001) Kohorte 1	NCT05265273 (3)	laufend; Kohorte 1: Rekrutierung beendet Kohorte 2: Rekrutierung läuft	/	ja	(2)	N=8	n=0
3	Vivacity-MG (MOM-M281-004)	NCT03772587 (4)	abgeschlossen	/	ja, unterstützend	(2)	N=68	n=5
4	RA ARA2001 (80202135ARA2001)	NCT04991753 (5)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=53	n=14
5	SjD DAHLIAS (80202135SJS2001)	NCT04968912 (6)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=163	n=30
6	HDFN UNITY (MOM-M281-003)	NCT03842189 (7)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=25	n=4
7	wAIHA ENERGY (MOM-M281-006)	NCT04119050 (8)	laufend	22.08.2024	nein	(2)	N=118	n=5
8	SLE (80202135SLE2001)	NCT04882878 (9)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=228	n=3
9	IIM SPIREA (80202135IIM2001)	NCT05379634 (10)	laufend, nicht rekrutierend	11.09.2024	nein	(2)	N=36	n=0

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Num- mer	Studientitel	Name des Studienregisters/der Studienergebnis- datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs- studie [ja/nein]	Quelle SAS- Auszug	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer über alle Prüfstellen	Anzahl der Prüfungs- teilnehmer an deutschen Prüfstellen
10	RA DAISY (80202135ARA2002)	NCT06028438 (11)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=103	n=9
11	Healthy Volunteers MOM-M281-001	NCT02828046 (12)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=50	n=0
12	Healthy Participants 80202135EDI1001	NCT04848558 (13)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=89	n=0
13	Healthy Participants 80202135EDI1002	NCT05151692 (14)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=30	n=0
14	Healthy Participants 80202135EDI1003	NCT04973566 (15)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=48	n=0
15	Healthy Participants 80202135EDI1005	2023-504280-16-00 (16)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=60	n=0
16	Healthy Participants 80202135EDI1009	NCT05827874 (17)	abgeschlossen	/	nein	(2)	N=32	n=32
Gesamt							1.307	104
In Prozent (%)								7,96%
a: Zitat des Studienregistereintrags sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer) Abkürzungen: CTIS: Clinical Trials Information System; LPI: Datum, an dem der letzte Patient eingeschlossen wurde (last patient in); LPFV: Datum der ersten Visite des letzten Patienten (last patient first visit); MG: Myasthenia gravis; NCT: National Clinical Trials; OLE: Open Label Extension; SAS: Statistical Analysis Software.								

Die Studie 80202135CDP3001 im Indikationsgebiet chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie (CIDP) (NCT05327114) befindet zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung in der Rekrutierungsphase und ist daher nicht für die Ermittlung der Teilnehmer an deutschen Studienzentren heranzuziehen. Die Phase-2-Studie MOM-M281-005 wurde als Open-Label Extension (OLE)-Studie mit einem Teil der Patienten aus der vorangegangenen Studie MOM-281-004 durchgeführt und aufgrund der Corona-Pandemie abgebrochen. Auch diese Studie findet daher keine Berücksichtigung in der Berechnung.

In den an die Zulassungsbehörde übermittelten, registrierten und berücksichtigungsfähigen Studien nahmen insgesamt 1.307 Patienten teil. 104 Patienten, entsprechend 7,96 %, nahmen an Studienzentren in Deutschland teil. Damit ist das Kriterium des Medizinforschungsgesetzes nach Einschätzung von Johnson & Johnson erfüllt.

3.6.1. Referenzliste für Abschnitt 3.6

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (zum Beispiel EPAR, Publikationen), die Sie im Abschnitt 3.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (zum Beispiel Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04951622): A Study of Nipocalimab Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04951622>.
2. Janssen Research & Development, LLC. *SAS-Auszug Rekrutierung nach Land und Prüfstelle*. 2025.
3. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT05265273): A Study of Nipocalimab in Children Aged 2 to Less Than 18 Years With Generalized Myasthenia Gravis*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05265273>.
4. Momenta Pharmaceuticals, Inc. *ClinicalTrials.gov (NCT03772587): A Study to Evaluate the Safety, Tolerability, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Adults With Generalized Myasthenia Gravis*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03772587>.
5. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04991753): A Proof-of-concept Study of the Efficacy and Safety of Nipocalimab in Participants With Active Rheumatoid Arthritis*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04991753>.
6. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04968912): A Study of Nipocalimab in Adults With Primary Sjogren's Syndrome (pSS)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04968912>.
7. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT03842189): A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of M281 Administered to Pregnant Women at High Risk for Early Onset Severe Hemolytic Disease of the Fetus and Newborn (HDFN)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03842189>.
8. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04119050): Efficacy and Safety of M281 in Adults With Warm Autoimmune Hemolytic Anemia (ENERGY)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04119050>.

9. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04882878): A Study of Nipocalimab in Adult Participants With Active Systemic Lupus Erythematosus*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04882878>.
10. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT05379634): A Study of Nipocalimab in Participants With Active Idiopathic Inflammatory Myopathies (SPIREA)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05379634>.
11. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT06028438): A Study to Evaluate the Nipocalimab and Certolizumab Combination Therapy in Participants With Active Rheumatoid Arthritis (DAISY)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06028438>.
12. Momenta Pharmaceuticals, Inc. *ClinicalTrials.gov (NCT02828046): An Ascending Dose Study to Evaluate M281 Safety, Tolerability, Pharmacokinetics (PK) and Pharmacodynamics (PD)*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT02828046>.
13. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04848558): A Study of Nipocalimab in Healthy Male and Female Participants*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04848558>.
14. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT05151692): A Study of JNJ-80202135 in Healthy Chinese Adult Participants*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05151692>.
15. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT04973566): A Study of Nipocalimab With Co-administration of Etanercept or Hydroxychloroquine in Healthy Participants*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04973566>.
16. Janssen-Cilag International. *Clinical Trials Information System (CTIS) (2023-504280-16-00): A study to investigate JNJ-80202135 (nipocalimab) delivered subcutaneously via prefilled syringe autoinjector and via normal syringe*. 2023. <https://euclinicaltrials.eu/search-for-clinical-trials/?lang=en&EUCT=2023-504280-16-00>.
17. Janssen Research & Development, LLC. *ClinicalTrials.gov (NCT05827874): A Study on the Effect of Nipocalimab on Vaccine Responses in Healthy Participants*. 2025. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05827874>.

Anhang 3-A: Suchstrategien – systematische Literaturrecherche nach epidemiologischen Kennzahlen für MG

Anhang 3A Tabelle 3-34: Dokumentation der Suchstrategien nach epidemiologischen Kennzahlen für MG in MEDLINE

Datenbankname		MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions) 1946 to November 14, 2025
Suchoberfläche		OVID
Datum der Suche		17.11.2025
Zeitsegment		1946 bis Datum der Suche
Suchfilter		Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (61)
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Myasthenia Gravis/	16960
2	myasthenia gravis.ti,ab.	18067
3	1 or 2	22000
4	exp Epidemiology/	29471
5	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	2485267
6	4 or 5	2496663
7	3 and 6	1395
8	exp Europe/	1641695
9	(german* or deutsch*).mp.	318977
10	8 or 9	1809643
11	7 and 10	152
12	limit 11 to (english or german)	139
13	limit 12 to yr="2015 -Current"	61
15	remove duplicates from 13	61

Anhang 3A Tabelle 3-35: Dokumentation der Suchstrategien nach epidemiologischen Kennzahlen für MG in EMBASE

Datenbankname	EMBASE 1974 to 2025 November 13	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	17.11.2025	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Orphanet Suchfilter zur Minimierung der Differenz zwischen Sensitivität und Präzision (61), angepasst auf EMBASE	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	myasthenia gravis/	30153
2	myasthenia gravis.ti,ab.	24125
3	1 or 2	32270
4	epidemiology/	338585
5	prevalence/	1176817
6	incidence/	726146
7	(epidemiolog* or prevalen* or incidence*).ti,ab.	3555719
8	4 or 5 or 6 or 7	4096561
9	3 and 8	3490
10	exp Europe/	1955777
11	(german* or deutsch*).mp.	742918
12	10 or 11	2458123
13	9 and 12	301
14	limit 13 to (english or german)	283
15	limit 14 to yr="2015 -Current"	164
16	remove duplicates from 15	164