

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Inebilizumab (Uplizna®)

Amgen GmbH

Modul 3 C

*Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von
Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia
gravis, die AChR-Antikörper- oder MuSK-
Antikörper-positiv sind*

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	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	11
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	15
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	15
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	18
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	18
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	27
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	37
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	42
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	50
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	51
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	53
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	61
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	61
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	65
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	69
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	73
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	80
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	82
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	83
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	84
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	87
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	87
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	97
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	97
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	98
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	102
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	103
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	103
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des EBM gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	104
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	105

3.6	Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer an den klinischen Prüfungen zu dem Arzneimittel, die an Prüfstellen im Geltungsbereich des SGB V teilgenommen haben	106
3.6.1.	Referenzliste für Abschnitt 3.6	107

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klinische Klassifikation der MG entsprechend der MGFA	25
Tabelle 3-2: Empfohlene Stufentherapie bei gMG	29
Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz für MG in den USA und in europäischen Ländern inklusive Deutschland	37
Tabelle 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	42
Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation.....	47
Tabelle 3-6: Patientenzahlen aus bisherigen G-BA Beschlüssen potenziell relevanter Nutzenbewertungsverfahren.....	48
Tabelle 3-7: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	51
Tabelle 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	66
Tabelle 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	70
Tabelle 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	73
Tabelle 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	77
Tabelle 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	79
Tabelle 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	81
Tabelle 3-15: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel	89
Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken	99
Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung	99
Tabelle 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	104
Tabelle 3-19: Angaben zur Anzahl der Prüfungsteilnehmer in zulassungsrelevanten und im Rahmen dieses Dokuments vorgelegten Studien zu dem zu bewertenden Arzneimittel in dem zu bewertenden Anwendungsgebiet.....	107

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Hauptmanifestationen der gMG	21
Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet	44

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
ACh	Acetylcholin
AChE	Acetylcholinesterase
AChE-I	Acetylcholinesterase-Inhibitor
AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AHSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation (autologous hematopoietic stem cell transplantation)
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AQP4	Aquaporin-4
AWG	Anwendungsgebiet
BCG	Bacillus-Calmette-Guérin
CBC	Großes Blutbild (complete blood count)
CD19	Cluster of differentiation 19
CD20	Cluster of differentiation 20
ChE-I	Cholinesterase-Inhibitor
COVID-19	Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019)
DNA	Desoxyribonukleinsäure (deoxyribonucleic acid)
DSF	Durchstechflasche
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EGB	Échantillon Généraliste des Bénéficiaires
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EU-Dossier	Europäische Dossiers sind die im nach Artikel 10 Absatz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282 zur Durchführung einer gemeinsamen klinischen Bewertung vorgelegten Dossier enthaltenen und die nach Artikel 10 Absatz 5 Satz 2 der Verordnung (EU) 2021/2282, auf Aufforderung nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 oder in Folge einer Information nach Artikel 11 Absatz 2 Satz 3 der Verordnung (EU) 2021/2282 nachgereichten Informationen, Daten, Analysen und sonstigen Nachweise.

Abkürzung	Bedeutung
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
FSP	Fertigspritze
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GC	Glukokortikoid (glucocorticoid)
Gemeinsame klinische Bewertung	Gemeinsame klinische Bewertung eines Arzneimittels im Sinne des Artikels 2 Nummer 6 der Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU (ABl. L 458 vom 22.12.2021, S. 1; L, 2024/90313, 28.5.2024) nach den Vorgaben der Verordnung (EU) 2021/2282
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
HBcAb	Hepatitis-B-Core-Antikörper (hepatitis-B-core-antibody)
HBsAg	Hepatitis-B-Oberflächenantigen (hepatitis-B-surface-antigen)
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG	Immunglobulin G
IgG4-RD	IgG4-assoziierte Erkrankung (IgG4-related disease)
InGef	Institut für angewandte Gesundheitsforschung
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
JCV	John-Cunningham-Virus
LRP4	Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandtes Protein 4
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (marketing authorisation holder)
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Abkürzung	Bedeutung
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL15	Myasthenia gravis Quality of Life 15
MRT	Magnetresonanztomographie
MuSK	Muskelspezifische Tyrosinkinase
NMOSD	Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders)
OLP	Open-Label-Phase (open-label period)
oMG	Okuläre Myasthenia gravis
PL	Packungsbeilage (package leaflet)
PML	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RCP	Randomisierte kontrollierte Phase (randomised controlled period)
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	Subkutan (subcutan)
SCIG	Subkutane Immunglobuline (subcutaneous immunoglobulin)
SF-EMG	Einzelnerfaser-Elektromyographie
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (summary of product characteristics)
STROSA	Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen
UK	Vereinigtes Königreich (United Kingdom)
US/USA	Vereinigte Staaten von Amerika (United States of America)
VerfO	Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses
Verordnung (EU) 2021/2282	Verordnung (EU) 2021/2282 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2021 über die Bewertung von Gesundheitstechnologien und zur Änderung der Richtlinie 2011/24/EU
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
ZVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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 GKV (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.

Im Falle einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 müssen pharmazeutische Unternehmen keine Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise vorlegen, die bereits auf Unionsebene vorgelegt wurden.

Wurde für ein Arzneimittel ein EU-Dossier vorgelegt und wurde die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nicht nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 der Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt, hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß dem 5. Kapitel § 9 Absatz 2a VerfO im Dossier anzugeben, ob und welche Nachweise aus dem EU-Dossier Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, indem er durch Verweise in den betroffenen Abschnitten des vorliegenden Dossiers auf diese Nachweise Bezug nimmt.

Hinsichtlich Modul 3 betrifft dies die Abschnitte 3.2.1, 3.2.2, 3.2.6, 3.2.7, 3.4.2, 3.4.3, 3.4.4, 3.4.5, 3.4.6 und 3.4.7.

Die Verweise sind dabei bis zur untersten vorhandenen Gliederungsebene zu spezifizieren. Bei Verweisen auf Tabellen oder Abbildungen ist zusätzlich die jeweilige Tabellenbeziehungsweise Abbildungsnummerierung anzugeben.

Sind in Fällen einer vorangegangenen gemeinsamen klinischen Bewertung nach der Verordnung (EU) 2021/2282 Angaben bisher teilweise oder vollständig nicht im EU-Dossier vorgelegt worden, so sind diese Angaben in den betroffenen Abschnitten des Moduls 3 jeweils zu ergänzen beziehungsweise die jeweilige Datei in Modul 5 vorzulegen.

Sofern für ein Arzneimittel bis zum für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt kein europäisches Dossier vorgelegt oder die gemeinsame klinische Bewertung des Arzneimittels nach Artikel 10 Absatz 6 Satz 1 Verordnung (EU) 2021/2282 eingestellt wurde, sind Verweise auf bereits im EU-Dossier vorgelegte Informationen, Daten, Analysen oder sonstige Nachweise nicht möglich. In diesem Fall hat der pharmazeutische Unternehmer alle erforderlichen Angaben in Modul 3 ohne Verweise auszufüllen und die zugehörigen Dateien in Modul 5 vorzulegen.

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 die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Bezogen auf das vorliegende Anwendungsgebiet, wird Inebilizumab (Uplizna[®]) zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (1).

Die zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT) für Inebilizumab für das vorliegende Anwendungsgebiet ist:

- a) Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Zilucoplan oder Rozanolixizumab
- b) Für Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen
 - Rozanolixizumab

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).

Am 30.07.2024 fand ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA), Beratungsanforderung 2024-B-126, statt (2).

Der G-BA hat folgende ZVT bestimmt:

- a) Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommen
 - Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab
- b) Erwachsene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommen
 - Rozanolixizumab

Der G-BA weist darauf hin, dass unter einer Standardtherapie im geplanten Anwendungsgebiet eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren (ChE-I) und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nicht-steroidale Immunsuppressiva) zu verstehen ist. Ferner wird davon ausgegangen, dass eine Thymektomie zum Zeitpunkt der Behandlung für die AChR-Antikörper-positive Patientengruppe nicht infrage kommt und diese bei MuSK-Antikörper-positiver gMG nicht indiziert ist.

Abweichend zum G-BA Beratungsgespräch wurde die ZVT an die Weiterentwicklung des Versorgungsstandards in der vorliegenden Indikation angepasst. Mit der Aufnahme von Zilucoplan und Rozanolixizumab in die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie sind diese Wirkstoffe nun Teil der etablierten Versorgung und wurden entsprechend berücksichtigt (3).

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.

Abweichend zur festgelegten ZVT des G-BA, ist für Teilpopulation a) aus Sicht von Amgen folgende ZVT adäquat:

Zusätzlich zu der vom G-BA festgelegten ZVT werden für Erwachsene mit AChR-Antikörperpositiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie infrage kommen, folgende Wirkstoffe inkludiert:

- Efgartigimod alfa oder Ravulizumab oder Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Zilucoplan oder Rozanolixizumab

Begründung gemäß den Kriterien zur Bestimmung der ZVT (5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung [VerfO] des G-BA) (4):

Kriterium 1: Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.

Zum Zeitpunkt der Dossiereinreichung sind zur Behandlung der gMG Azathioprin sowie zur Behandlung der MG die Wirkstoffe Pyridostigminbromid, Neostigminmetilsulfat, Distigminbromid sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen.

Teilpopulation a)

Als Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie sind für Erwachsene mit AChR-Antikörperpositiver gMG die Wirkstoffe Efgartigimod alfa, Ravulizumab, Zilucoplan, Rozanolixizumab und kürzlich auch Nipocalimab zugelassen (5-10). Zudem besitzt Eculizumab eine Zulassung für die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörperpositiver gMG (11). Zwar ist Eculizumab nicht explizit als Zusatz zur Standardtherapie zugelassen, jedoch wird es in Übereinstimmung mit der aktuellen S2k-Leitlinie sowie der Sichtweise des G-BA ergänzend zu einer Standardtherapie angewendet (3, 12).

Kriterium 2: Sofern als Vergleichstherapie eine nicht medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erbringbar sein.

Zur Behandlung der gMG kommt als nicht medikamentöse Behandlung eine Thymektomie grundsätzlich in Betracht. Es sind keine weiteren nicht medikamentösen Behandlungsoptionen zugelassen.

Teilpopulation a)

Laut aktueller S2k-Leitlinie ist die Thyrektomie bei Vorliegen eines Thymoms obligat und sollte bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG ohne Thymom, ergänzend zur medikamentösen Therapie, erwogen werden. Bei diesen Betroffenen kann sie im Alter zwischen 18 und 65 Jahren und bereits im frühen Krankheitsstadium (möglichst frühzeitig innerhalb von 2 Jahren und spätestens bis 5 Jahre nach Sicherung der Diagnose) durchgeführt werden (3, 13).

In Übereinstimmung mit dem G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG, für die eine Behandlung mit Inebilizumab angezeigt ist, eine Thyrektomie entweder nicht infrage kommt oder diese bereits erfolgt ist (2).

Kriterium 3: Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.

Teilpopulation a)

Zum Zeitpunkt des Beratungsgesprächs lagen für die Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie bei Erwachsenen mit AChR-Antikörper-positiver gMG Nutzenbewertungen nach § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V zu den oben genannten Therapien Efgartigimod alfa (Beschlüsse vom 19.09.2024 und 16.02.2023) (14, 15) und Ravulizumab (Beschluss vom 20.04.2023) (16) vor. Inzwischen bestehen zudem Nutzenbewertungen für die Wirkstoffe Zilucoplan (Beschluss vom 15.08.2024) (17) und Rozanolixizumab (Beschluss vom 15.08.2024) (18).

Für Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Zilucoplan sah der G-BA einen Zusatznutzen gegenüber der jeweiligen ZVT als nicht belegt an. Für Rozanolixizumab wurde im Verfahren für Arzneimittel gegen seltene Leiden ein beträchtlicher Zusatznutzen für die Subpopulation der AChR-Antikörper-positiven gMG festgestellt.

Des Weiteren liegen Beschlüsse zum off-label Gebrauch (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von Mycophenolat-Mofetil für die „Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit“ und von intravenösen Immunglobulinen bei „myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen“ vor. Gemäß S2k-Leitlinie und aus Sicht des G-BA ist Mycophenolat-Mofetil jedoch Bestandteil der Standardtherapie (3, 12) und somit nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets von Inebilizumab. Intravenöse Immunglobuline werden wiederum erst später in der Therapiekaskade im Falle eines Therapieversagens bzw. krisenhaften Verschlechterung und somit ebenfalls außerhalb des Anwendungsgebiets von Inebilizumab eingesetzt (3).

Kriterium 4: Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Im vorliegenden Anwendungsgebiet stellt die derzeit gültige deutsche S2k-Leitlinie zur „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ die Leitlinie mit dem höchsten Evidenzgrad

dar (3). Da die „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia gravis: 2020 Update“ veraltet ist, wird diese nicht weiter berücksichtigt (19).

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie erfolgen therapeutische Entscheidungen primär in Abhängigkeit von der Aktivität und dem Schweregrad der Erkrankung. Die Leitlinie differenziert dabei zwischen milder bis moderater und hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie einer Krise bzw. krisenhaften Verschlechterung. Eine therapie-refraktäre gMG wird der Kategorie einer hochaktiven Erkrankung zugeordnet. Darüber hinaus orientieren sich die Therapieempfehlungen am vorliegenden Antikörperstatus, wodurch sich die Behandlungsempfehlungen zwischen den verschiedenen serologischen Subtypen der gMG unterscheiden. Der Schwerpunkt liegt auf der Behandlung der AChR-Antikörper-positiven sowie der MuSK-Antikörper-positiven gMG (3, 19).

Den Empfehlungen der S2k-Leitlinie zufolge soll den Betroffenen neben einer symptomatischen Therapie eine verlaufsmodifizierende (Immun-)Therapie angeboten werden (Tabelle 3-2, Abschnitt 3.2.2). Als symptomatische Therapie wird dabei eine Behandlung mit einem Acetylcholinesterase-Inhibitor (AChE-I) empfohlen. Als Standardbehandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG wird folglich eine Therapie aus AChE-I und/oder einer immunsuppressiven Therapie, bestehend aus Glukokortikoiden und/oder nicht-steroidalen Immunsuppressiva verstanden, was entsprechend der S2k-Leitlinie der Therapieempfehlung bei einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere entspricht. Im Rahmen der Therapie werden zunächst Behandlungsansätze der ersten Wahl verfolgt, wozu insbesondere das Immunsuppressivum Azathioprin sowie bei geeigneter Indikation die Thymektomie zählen. Als Optionen der zweiten Wahl kommen weitere immunsuppressive Substanzen wie Mycophenolat-Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat oder Tacrolimus in Betracht.

Im Falle einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere oder auch bei therapie-refraktären Patientinnen und Patienten wird eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie, in erster Wahl in Form von Komplementinhibitoren (Ravulizumab, Eculizumab, Zilucoplan), neonataler Fc-Rezeptor (FcRn)-Modulatoren (Efgartigimod alfa, Rozanolixizumab), Cluster of differentiation 20 (CD20)-Antikörpern (z. B. Rituximab) und/oder bei geeigneter Indikation eine Thymektomie in Abhängigkeit des Antikörperstatus empfohlen. Rituximab wird trotz fehlender Zulassung in der Leitlinie berücksichtigt, da insbesondere für die MuSK-Antikörper-positiv gMG nur begrenzt zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen (2).

Die Therapieformen der zweiten Wahl werden erst bei Versagen der genannten Zusatzbehandlungsoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen und bilden somit eine andere Therapiesituation als das vorliegende Anwendungsgebiet von Inebilizumab ab.

Fazit zur ZVT im vorliegenden Anwendungsgebiet

Teilpopulation a)

Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver gMG bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere werden die zugelassenen Behandlungsoptionen Eculizumab, Ravulizumab,

Efgartigimod alfa, Zilucoplan und Rozanolixizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie empfohlen. Die Zulassung von Eculizumab ist allerdings auf die Behandlung therapie-refraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Subpopulation des Anwendungsgebietes als ZVT infrage. Die benannten Therapieansätze werden in der aktuellen S2k-Leitlinie als gleichwertig dargestellt (3, 20).

Unter Berücksichtigung der Empfehlungen der S2k-Leitlinie sowie des festgestellten patienten-relevanten Nutzens der zugelassenen Wirkstoffe lassen sich aus Sicht von Amgen als ZVT für erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG folgende Wirkstoffe als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie definieren: die Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab (ausschließlich bei refraktärem Verlauf) oder Zilucoplan sowie die FcRn-Modulatoren Efgartigimod alfa oder Rozanolixizumab. Diese werden als gleichwertige Behandlungsoptionen betrachtet.

Zilucoplan und Rozanolixizumab, werden bereits in der aktuellen S2k-Leitlinie als Therapieoptionen der ersten Wahl im vorliegenden Anwendungsgebiet aufgeführt sowie in der klinischen Praxis angewendet und sind daher als Teil der ZVT zu erachten.

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.

Die in Abschnitt 3.1 dargestellten Informationen basieren auf der Fachinformation von Inebilizumab und anderen im Anwendungsgebiet zugelassenen Wirkstoffen (1, 5-11), der finalen Niederschrift des G-BA Beratungsgesprächs (Vorgangsnummer 2024-B-126) (2), der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ (3) sowie der „International Consensus Guidance for Management of Myasthenia gravis: 2020 Update“ (19).

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. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna[®] (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift (finale Fassung) zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV – Beratungsanforderung 2024-B-126 – Inebilizumab zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Stand: 04.09.2024.

3. Wiendl H, Meisel A, Marx A 2024. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2024_Clean_1732794677869.pdf [Abgerufen am: 21.01.2025]
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2025. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008 veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009 in Kraft getreten am 1. April 2009 zuletzt geändert durch den Beschluss vom 17. Juli 2025 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 17.11.2025 B4 in Kraft getreten am 18. November 2025. URL: https://www.g-ba.de/downloads/62-492-3987/VerfO_2025-07-17_iK_2025-11-18.pdf [Abgerufen am: 09.12.2025]
5. argenx BV 2026. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023868> [Abgerufen am: 30.01.2026]
6. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024236> [Abgerufen am: 30.01.2026]
7. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024268/rystiggo-140-mg-ml-injektionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
8. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation ULTOMIRIS. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022477/ultomiris-300mg-3ml-1100mg-11ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
9. argenx BV 2025. Fachinformation Vyvgart 1000 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024238> [Abgerufen am: 15.12.2025]
10. Janssen-Cilag International NV 2025. Fachinformation Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung. Stand: November 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
11. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/010559> [Abgerufen am: 15.12.2025]
12. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
13. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. 2016. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 375(6): 511-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
14. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
15. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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 (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
 16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
 17. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
 18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
 19. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, et al. 2021. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 96(3): 114-22. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.00000000000011124>
 20. Rivner MH, Quarles BM, Pan JX, et al. 2020. Clinical features of LRP4/agrin-antibody-positive myasthenia gravis: A multicenter study. *Muscle Nerve*. 62(3): 333-43. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.26985>

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.

Sofern Informationen zur Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Myasthenia gravis (MG) ist eine chronische, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, bei der Autoantikörper die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigen und so eine belastungsabhängige Muskelschwäche hervorrufen (1, 2). MG tritt weltweit auf und betrifft Menschen aller Ethnien und Altersgruppen. Für Deutschland wird die jährliche Inzidenzrate mit 2,8 bis 4,6 Fällen pro 100.000 Personen und die Prävalenzrate mit 29,6 bis 39,3 Fällen pro 100.000 Personen angegeben (3, 4). Damit zählt die MG zu den seltenen Erkrankungen.

Ätiologie und Pathogenese

Die Erkrankung wird durch eine fehlgeleitete Immunreaktion verursacht, bei der Autoantikörper gegen Proteine der neuromuskulären Endplatte gebildet werden, was die Signalübertragung beeinträchtigt (5). Die neuromuskuläre Endplatte verbindet eine motorische Nervenzelle (präsynaptische Nervenendigung) über den synaptischen Spalt mit einer Muskelzelle (postsynaptische Muskelmembran) und ist entscheidend für die Muskelkontraktion.

Bei der Erregungsübertragung wird der Neurotransmitter Acetylcholin (ACh) freigesetzt und bindet an den AChR, was eine Muskelkontraktion auslöst. Die Erregungsbeendigung erfolgt durch den Abbau von ACh durch das Enzym Acetylcholinesterase (AChE). Die Abbauprodukte können in die präsynaptische Zelle aufgenommen werden und ermöglichen dort eine erneute Synthese von ACh. Durch die schnelle Inaktivierung wird die Erregungsdauer begrenzt und verhindert so eine anhaltende oder unkontrollierte Muskelkontraktion. Neben der AChE sind auch die Proteine Agrin, Rapsyn, das Low-Density-Lipoprotein-Rezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4) und die MuSK an der postsynaptischen Membran lokalisiert. Sie spielen eine wichtige Rolle bei der Clusterbildung von AChR und tragen so zur Bildung, Stabilisierung sowie zum Erhalt der strukturellen Integrität der postsynaptischen Membran bei (6-8).

Die genaue Ursache für die Entstehung der MG ist noch nicht aufgeklärt, aber verschiedene Risikofaktoren, wie bereits bestehende Autoimmunerkrankungen, genetische Prädispositionen oder das Vorliegen eines Thymoms werden als begünstigend angesehen (1, 5, 9). An der Krankheitsentstehung sind insbesondere von Plasmazellen und Plasmablasten produzierte, pathologische Autoantikörper beteiligt, welche gegen die funktionell bedeutsamen Proteine AChR, MuSK und LRP4 an der postsynaptischen Membran gerichtet sind (10-13). Die Pathogenese der Erkrankung ist dabei vom serologischen Subtyp der Autoantikörper abhängig (5, 14). Darüber hinaus tragen Immunzellen, wie autoreaktive T- und B-Zellen, sowie das Komplementsystem zur Schädigung oder Blockierung der Rezeptoren bei, was zu einer Störung der neuromuskulären Signaltransduktion und damit zu einer Muskelschwäche führt (1, 6). Insbesondere bei der AChR-Antikörper-positiven MG scheint der Thymus eine zentrale Rolle zu spielen, da er häufig pathologische Veränderungen aufweist und durch gestörte T-Zell-Selektion sowie lokale Autoantikörperproduktion zur Entstehung und Aufrechterhaltung der Autoimmunreaktion beitragen kann (5, 14).

Bei etwa 10 % bis 15 % der Patientinnen und Patienten bleibt die MG auf eine rein okuläre Symptomatik beschränkt. Ein Großteil der Erkrankten, etwa 70 % bis 80 %, ist im Verlauf von einer Ausweitung der Erkrankung auf weitere Muskelgruppen betroffen und nimmt dadurch eine generalisierte Form an. Bei der MG bzw. gMG sind die Autoantikörper in den meisten Fällen gegen den AChR gerichtet (ca. 80 % bis 87 %) (5, 15, 16), gefolgt von MuSK (ca. 5 % bis 10 %) (17, 18) und LRP4 (ca. 1 % bis 2 %) (5, 19). Etwa 15 % der Patientinnen und Patienten weisen keine Antikörper gegen diese Zielproteine auf, sie werden als seronegativ bezeichnet (5, 20). Der Angriff dieser Autoantikörper verringert die Anzahl oder Funktion der AChR, was zur Abnahme der Nervensignalübertragung führt. Während die Signalübertragung anfänglich noch aufrechterhalten werden kann, reicht sie bei wiederholter Anstrengung nicht mehr für eine Muskelkontraktion aus. Dies führt zu einer neuromuskulären Ermüdung und äußert sich klinisch durch eine belastungsabhängige Muskelschwäche (1, 6).

Pathophysiologische Mechanismen in Abhängigkeit des serologischen Subtyps

Autoantikörper gegen den AChR

Gegen AChR-gerichtete Antikörper sind Immunglobulin G (IgG)1- und IgG3-Antikörper, die sich größtenteils im Gewebe des Thymus befinden (21). Die synaptische Reizweiterleitung an der motorischen Endplatte wird dabei durch 3 Hauptmechanismen reduziert (1, 6, 10, 22):

1. Direkte Blockade der AChR-Funktion: Die Antikörper binden an die ACh-Bindungsstellen des AChR, wodurch die Bindung von ACh blockiert und die Signalübertragung unterbrochen wird.
2. Antigene Modulation (Crosslinking): AChR wird durch die Antikörper auf der postsynaptischen Membran vernetzt, was zu einem verstärkten Abbau der Rezeptoren führt und somit die Anzahl der AChR-Moleküle auf der postsynaptischen Membran verringert.
3. Komplementaktivierung: Die Bindung von AChR-Antikörpern an den AChR aktiviert die Komplementkaskade und führt somit zur strukturellen Schädigung der neuromuskulären Endplatte durch Abbau des AChR.

Autoantikörper gegen MuSK

Im Gegensatz zu AChR-Antikörpern gehören die gegen MuSK gerichteten Antikörper überwiegend zur IgG4-Subklasse (22-24). Im Vergleich zu anderen IgG-Subklassen haben IgG4-Antikörper eine geringe bis keine Fähigkeit, das Komplementsystem zu aktivieren (25). MuSK spielt eine zentrale Rolle bei der Clusterbildung von AChR an der postsynaptischen Membran der neuromuskulären Endplatte. Die Bindung pathogener MuSK-Antikörper verhindert die Interaktion von MuSK mit LRP4, wodurch das Clustering der AChR auf der postsynaptischen Muskelfibrille reduziert wird. In Folge werden die Stabilität und Integrität der postsynaptischen Membran beeinträchtigt und die neuromuskuläre Signalübertragung gestört (6, 8, 22, 23, 26).

Eine besondere Eigenschaft der IgG4-Antikörper ist ihre Fähigkeit zum sogenannten Fab-Arm-Austausch, bei dem sie einen ihrer beiden antigenbindenden Arme mit einem Fab-Arm eines anderen IgG4-Moleküls austauschen können. Dieser Prozess führt zur Bildung funktionell bispezifischer Antikörper, die 2 unterschiedliche Antigene binden können. Gegen MuSK gerichtete IgG4-Antikörper sind somit in der Lage ihren Fab-Arm mit nicht-MuSK-spezifischen IgG4-Antikörpern auszutauschen, wodurch sich die Konzentration an zirkulierenden pathogenen MuSK-spezifischen IgG4-Antikörpern erhöht (21, 23, 24).

Krankheitsverlauf und Symptome

Der natürliche Krankheitsverlauf der MG zeigt typische Muster hinsichtlich Symptomatik und Progression (1). Die Symptome betreffen zunächst bevorzugt die Augenmuskulatur. Typische Erstmanifestationen sind hängende Augenlider (Ptosis) und Doppelbilder (Diplopie), verursacht durch eine Schwäche der äußeren Augenmuskeln. Bleibt die Myasthenie auf die Augenmuskulatur beschränkt, so wird sie als okuläre MG (oMG) bezeichnet (27). Bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten weiten sich die Symptome jedoch innerhalb von 2 bis 3 Jahren nach Diagnose auf weitere Teile des Körpers aus, sodass man von einer gMG spricht (5, 27). Betroffen sind dabei insbesondere alle quergestreiften Muskelgruppen wie die bulbäre Muskulatur (Zungen-, Schlund- und Kehlkopfmuskulatur), die Kopfhalt- und Rumpfmuskulatur und die Muskeln der Extremitäten sowie die Atemmuskulatur (5). Patientinnen und Patienten mit generalisierter Muskelschwäche leiden überwiegend an Schluck- und Sprechproblemen (Dysphagie und Dysarthrie), Problemen den Kopf zu halten, Atembeschwerden sowie Schwäche- und Ermüdungserscheinungen der Arm- und Beinmuskulatur, die häufig von Muskelkrämpfen begleitet werden (28). Aufgrund der multifaktoriellen Erkrankung, sind nahezu alle Patientinnen und Patienten von einer schweren Fatigue betroffen, die einen negativen Einfluss auf die Lebensqualität hat (29, 30). Eine Übersicht der häufigsten Manifestationen der gMG ist in Abbildung 3-1 dargestellt.

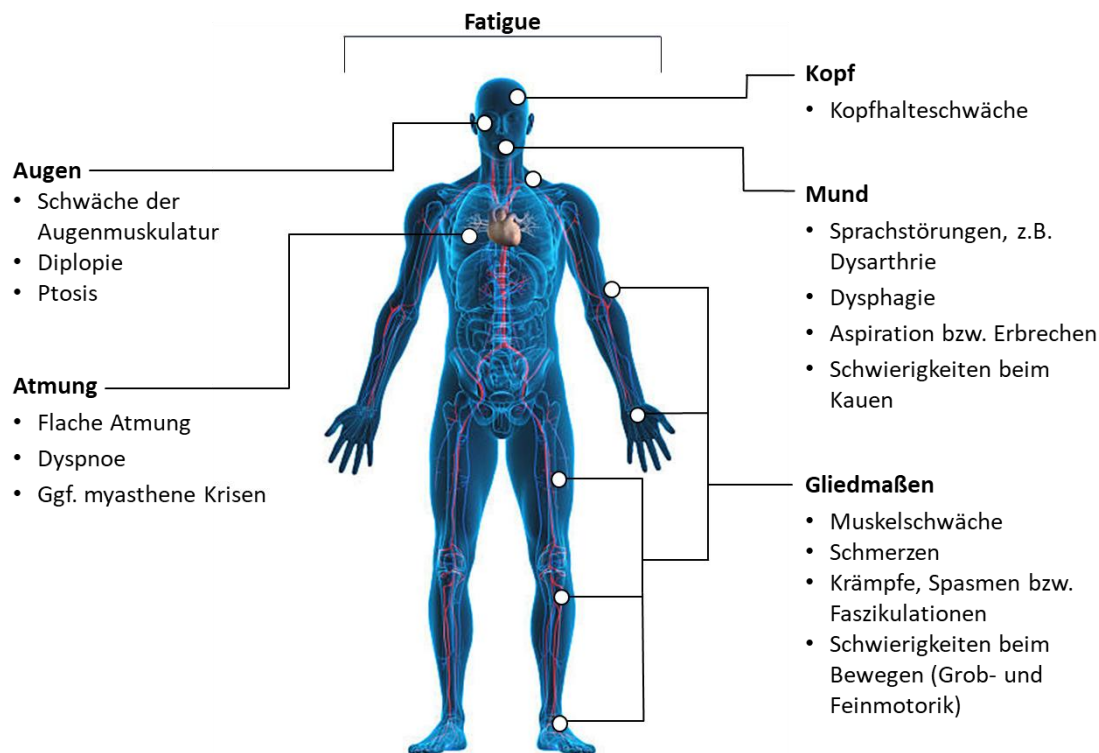


Abbildung 3-1: Hauptmanifestationen der gMG

Quellen: Eigene Darstellung in Anlehnung an (5, 18, 27, 28)

Das Leitsymptom der Erkrankung ist die belastungsabhängige Muskelschwäche mit einer typischen Verschlechterung der Symptome bei körperlicher Anstrengung im Tagesverlauf und Besserung nach Ruhephasen (31, 32). Ohne adäquate Therapie progredieren die Symptome schrittweise und entwickeln sich in der Regel innerhalb von wenigen Jahren zu schweren Symptomen (5, 28). Die reduzierte Muskelkraft führt zu erheblichen körperlichen Einschränkungen im Alltag, da sie die Mobilität sowie die Grob- und Feinmotorik beeinträchtigt und die Ausführung jeglicher alltäglichen Tätigkeiten wie bspw. Sport oder Körperpflege erschwert (28, 30, 33). Okuläre Symptome können das Sehvermögen deutlich einschränken und so die visuelle Orientierung erschweren. Eine Schwäche der Muskulatur im Mund- und Rachenraum kann zudem zu Dysarthrie führen, die sich in einer verwaschenen oder nasalen Sprache äußert. Eine Beteiligung der Atem- und Schlundmuskulatur kann Dyspnoe bzw. Dysphagie verursachen (5, 28).

Eine besonders schwere Komplikation der gMG ist die myasthene Krise (5, 14, 34). Sie stellt die schwerste Verlaufsform der Erkrankung dar und ist durch eine akute und lebensbedrohliche Verschlechterung der Muskelschwäche gekennzeichnet, die vor allem die Atem- und Schlundmuskulatur betrifft. Klinisch äußert sich dies in einer respiratorischen Insuffizienz, die meist eine intensivmedizinische Behandlung und Beatmung erfordert. Oft treten zudem schwere Schluckstörungen auf, die eine künstliche Ernährung notwendig machen und mit einer akuten Aspirationsgefahr verbunden sind. Sowohl Exazerbationen als auch myasthene Krisen werden durch bestimmte Auslöser hervorgerufen, wie Infektionen, bestimmte Arzneimittel oder

Änderungen in der Medikation, operative Eingriffe, schwere körperliche oder psychische Belastungen sowie Stress. Auch eine unzureichende Immuntherapie oder deren vorzeitige Beendigung kann das Risiko für Exazerbationen und Krisen erhöhen. Myasthene Krisen treten bei etwa 15 % bis 20 % der Patientinnen und Patienten mit MG auf, wobei das Risiko in den ersten 2 bis 3 Jahren nach Erkrankungsbeginn am höchsten ist. Trotz intensivmedizinischer Versorgung liegt die Krankenhaussterblichkeit im Rahmen einer myasthenen Krise bei bis zu 12 % (5, 18, 34). Insgesamt hat sich die Mortalität von Patientinnen und Patienten mit MG in den letzten Jahrzehnten durch Fortschritte in Diagnostik und Therapie jedoch verringert und liegt heute meist darunter (5, 35, 36). Eine schnelle Diagnose und Einleitung adäquater therapeutischer Maßnahmen sind entscheidend, um Komplikationen und eine erhöhte Mortalität zu vermeiden.

Klinische Manifestationen in Abhängigkeit des serologischen Subtyps

AChR-Antikörper-positive MG

Bei der Mehrzahl der Patientinnen und Patienten mit MG lassen sich pathogene Autoantikörper gegen den AChR nachweisen (5, 15, 16). Die AChR-Antikörper-positive MG äußert sich typischerweise durch eine belastungsabhängige, im Tagesverlauf zunehmende Muskelschwäche. Erste Symptome betreffen häufig die Augenmuskulatur und zeigen sich in Form von Ptosis und Diplopie (5). Bei etwa 15 % der Betroffenen stehen initial bulbäre Symptome im Vordergrund, die sich durch verwaschene oder nasale Sprache, Stimmveränderungen sowie Schwierigkeiten beim Kauen oder Schlucken äußern (37). Darüber hinaus entwickeln viele Patientinnen und Patienten eine generalisierte Schwäche der proximalen Extremitätenmuskulatur, wodurch es zu Einschränkungen bei alltäglichen Aktivitäten kommen kann. Bei schweren Verläufen kann auch die Atemmuskulatur betroffen sein, was eine potenziell lebensbedrohliche myasthene Krise zur Folge haben kann (5).

Die AChR-Antikörper-positive Form der Erkrankung ist häufig mit Thymusveränderungen assoziiert. Eine Thymushyperplasie – eine gutartige Vergrößerung des Thymusgewebes – tritt vor allem bei jüngeren Betroffenen auf und ist häufig mit einem frühen Krankheitsbeginn sowie ausgeprägten Symptomen verbunden (5, 27). In etwa 15 % der Fälle liegt ein Thymom vor. Dieses kann die Symptomatik aufgrund zusätzlicher Fehlregulierung von T- und B-Zellen deutlich verstärken und mit einem schwereren Krankheitsverlauf einhergehen (5).

MuSK-Antikörper-positive MG

Die Symptomatik der deutlich selteneren MuSK-Antikörper-positiven MG ist jener der AChR-Antikörper-positiven MG relativ ähnlich – betroffen sind jedoch häufig bereits junge Erwachsene (18). Typischerweise beginnt die Erkrankung bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten akut, wobei der rein okuläre Beginn oft innerhalb von 2 bis 3 Wochen in eine gMG übergeht. Über 40 % der Patientinnen und Patienten weisen eine Schwäche der bulbären Muskulatur auf, häufig sind auch die Nacken-, Schulter- und Gesichtsmuskulatur betroffen (18, 38, 39). Ein generelles Schwächegefühl und Fatigue können ebenfalls als Erstsymptome auftreten. Eine Schwäche der Extremitäten ist zwar selten, tritt sie jedoch auf, so ist sie in der Regel stark ausgeprägt und häufig mit einer Atrophie der Muskeln

assoziiert. Auch tageszeitliche Schwankungen der Muskelschwäche sind vergleichsweise weniger häufig (18).

Das Vorliegen von MuSK-Antikörpern ist mit einem gesteigerten Risiko für eine hochaktive und schwer verlaufende Form der MG assoziiert; bis zu 50 % dieser Patientinnen und Patienten entwickeln im Verlauf ihrer Erkrankung eine myasthene Krise (40, 41). Darüber hinaus zeigen Betroffene mit MuSK-Antikörper-positiver gMG eine geringere Wahrscheinlichkeit für eine klinisch stabile Remission sowie eine ungünstigere Prognose im Rahmen einer myasthenen Krise, einschließlich einer erhöhten Mortalität (41). Die Mehrheit der Betroffenen mit MuSK-Antikörpern weist keine klinisch relevanten Veränderungen des Thymus auf (5, 38).

Auswirkungen auf die Lebensqualität

Die gMG hat einen großen Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen in den verschiedensten Lebensbereichen (28, 30). Die teils stark ausgeprägten Symptome führen bei den Patientinnen und Patienten zu vielfältigen funktionellen Beeinträchtigungen. Diese betreffen nicht nur die körperliche Funktionsfähigkeit, sondern besitzen auch negative psychosoziale Auswirkungen wie auf das psychische Wohlbefinden, die soziale Teilhabe und die berufliche Stabilität (28, 30, 33, 42). Patientinnen und Patienten berichten aufgrund der unvorhersehbaren und fluktuierenden Symptome der gMG von einem Rückzug aus dem sozialen Leben und einer dauerhaften Anpassung ihres Lebensstils an die Symptome. Die reduzierte Teilnahme an sozialen Aktivitäten wiederum verstärkt die soziale Isolation. Zudem stellen die kontinuierliche Arzneimittelaufnahme und mögliche Nebenwirkungen sowie die Notwendigkeit häufiger Krankenhausaufenthalte eine zusätzliche Belastung dar, die die Lebensqualität der Betroffenen weiter einschränkt (42-44). Der Verlust an Eigenständigkeit führt oft zu Ängsten und Depressionen. Vor allem die generelle Muskelschwäche, Fatigue und daraus resultierende Antriebslosigkeit schränken die Patientinnen und Patienten sowohl im familiären als auch im beruflichen Bereich teilweise stark ein. Eine verminderte Arbeitsfähigkeit bis hin zur Erwerbsunfähigkeit kann die Folge sein (30, 43). Mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung verstärken sich diese Beeinträchtigungen und führen zu einer weiteren Reduktion der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (30).

Prognose

Die Prognose der gMG hat sich aufgrund der Fortschritte in der Diagnostik, der therapeutischen Versorgung und im Krankheitsmanagement verbessert. Es stehen heutzutage u. a. Behandlungsoptionen wie AChE-I, konventionelle Immunsuppressiva und moderne Immuntherapien sowie intensivmedizinische Behandlungsmöglichkeiten zur Verfügung. Unter adäquater Behandlung können viele Patientinnen und Patienten eine Remission erreichen (5, 45). Es kann jedoch zu einer Reaktivierung der gMG kommen, u. a. aufgrund von Infektionen, chirurgischen Eingriffen, einer Schwangerschaft sowie bestimmter Arzneimittel. Obwohl die Mortalität seit Anfang des 20. Jahrhunderts durch verbesserte Therapiemöglichkeiten deutlich gesunken ist, bleibt sie im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung nach wie vor erhöht (5, 34-36). Insbesondere zu Krankheitsbeginn ist das Risiko eine myasthene Krise zu erleiden oder zu versterben am höchsten (5, 34).

Betroffene mit einem hochaktiven und schweren Krankheitsverlauf weisen insgesamt eine ungünstigere Prognose mit einem erhöhten Risiko für myasthene Krisen und einer geringeren Wahrscheinlichkeit einer stabilen Remission auf (5, 41). Zu den Risikofaktoren hierfür zählen das weibliche Geschlecht, ein früher Erkrankungsbeginn, eine Thymom-assoziierte MG sowie ein positiver MuSK-Antikörperstatus (46). Auch sprechen etwa 10 % der Patientinnen und Patienten auf die derzeit verfügbaren Therapien nur unzureichend an und gelten als therapie-refraktär (5, 15, 16). Somit leiden viele Patientinnen und Patienten mit gMG weiterhin unter erheblichen Einschränkungen (28, 30).

Klassifikation der Myasthenia gravis

Die klinische Einteilung der MG erfolgt international nach den Kriterien der amerikanischen Myasthenia gravis Gesellschaft (Myasthenia gravis Foundation of America, MGFA), wie in Tabelle 3-1 dargestellt. Grundlage ist dabei der höchste im Krankheitsverlauf aufgetretene Schweregrad (5, 47). Auch die aktuelle S2k-Leitlinie orientiert sich an dieser Klassifikation (5). Anhand charakteristischer klinischer Merkmale werden die Betroffenen verschiedenen MGFA-Klassen zugeordnet. Dabei wird zunächst zwischen Patientinnen und Patienten mit ausschließlich okulären Symptomen, die der MGFA-Klasse I zugeordnet werden, und solchen mit generalisierter Symptomatik (MGFA-Klassen II bis V) unterschieden. Innerhalb der gMG wird anhand der Verteilung der Muskelsymptome eine weitere Unterteilung vorgenommen. Hierbei wird unterschieden zwischen einer vorwiegend die Extremitäten betreffenden Verlaufsform (MGFA-Klasse II bis IVa) und einer oropharyngeal betonten Verlaufsform, die vor allem die Schlund- und Rachenmuskulatur betrifft (MGFA-Klasse II bis IVb). Patientinnen und Patienten, die im Krankheitsverlauf eine myasthene Krise erlitten haben, werden der MGFA-Klasse V zugeordnet (5, 47).

Neben der Klassifizierung der MG anhand des Schweregrads der klinischen Manifestationen erfolgt eine weitere Einteilung basierend auf dem Antikörperstatus (serologische Subtypen) und ggf. dem Alter bei Symptombeginn oder der begleitenden Thymuspathologie (5).

Tabelle 3-1: Klinische Klassifikation der MG entsprechend der MGFA

MGFA-Klasse	Charakteristika
I	Rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	Leichte gMG mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, oft einschließlich der Augenmuskeln
III	Mäßiggradige gMG, oft einschließlich der Augenmuskeln
IV	Schwere gMG
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (myasthene Krise)
Unterteilung der Klassen II bis IV	
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
Quelle: (5)	

Diagnosestellung

Gemäß S2k-Leitlinie basiert die Diagnosestellung der gMG auf einer Kombination klinischer Untersuchungen, serologischer und elektrophysiologischer Tests sowie bildgebender Verfahren (5). Zunächst steht eine detaillierte Anamnese der Patientin bzw. des Patienten im Vordergrund, wobei typische Symptome wie die belastungsabhängige Muskelschwäche, insbesondere der okulären, bulbären und proximalen Extremitätenmuskulatur, richtungsweisend sind. Mit Hilfe körperlicher Untersuchungen können okuläre oder bulbäre Symptome bestätigt und quantifiziert werden.

Von zentraler Bedeutung ist die nachfolgende serologische Labordiagnostik, die im Anschluss an den initialen klinischen Verdacht erfolgt. Der Nachweis von Myasthenie-spezifischen Autoantikörpern, insbesondere gegen AChR oder MuSK, besitzt eine hohe diagnostische Aussagekraft. In Kombination mit der charakteristischen Symptomatik – vor allem einer belastungsabhängigen, fluktuierenden Muskelschwäche – kann bei einem positiven Antikörperbefund von einer gesicherten gMG-Diagnose ausgegangen werden. Der Nachweis spezifischer Autoantikörper ist jedoch nicht nur für die Diagnosestellung relevant, sondern auch für die Einschätzung des Krankheitsverlaufs und die Wahl der Therapie von entscheidender Bedeutung.

Zudem stellen elektrophysiologische Verfahren, insbesondere die repetitive Nervenstimulation und die Einzelnervenfaser-Elektromyographie (SF-EMG), wichtige Instrumente zur objektiven Bestätigung der neuromuskulären Signalübertragungsstörung dar. Die SF-EMG gilt hierbei als die sensitivste Methode. Die Durchführung einer Bildgebung des Thorax mittels Computertomographie oder Magnetresonanztomographie (MRT) sollte bei allen Patientinnen und Patienten durchgeführt werden, um eine Thymushyperplasie oder ein Thymom nachzuweisen bzw. auszuschließen, welches insbesondere bei jüngeren Betroffenen eine wichtige Rolle spielt.

Ein weiterer Bestandteil der Diagnosestellung sind auch pharmakologische Tests, die insbesondere in unklaren Fällen zur diagnostischen Absicherung beitragen können. Ein diagnostischer Therapievorschlag mit einem AChE-I (z. B. Edrophonium-Test oder Pyridostigmin-Therapie) kann bei einer klinisch relevanten Besserung der Symptome – besonders bei okulärer oder bulbärer Symptomatik – den Verdacht auf eine gMG bestätigen (5).

Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere

Zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie des Ansprechens auf Myasthenie-spezifische Arzneimittel sollten in regelmäßigen Abständen Untersuchungen durchgeführt werden, einschließlich der Erhebung MG-spezifischer, klinischer Scores. Dafür stehen verschiedene etablierte Skalen und Instrumente zur Verfügung, wie z. B. der Quantitative Myasthenia gravis Score (QMG), der Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) und der Myasthenia gravis Quality of Life 15 (MG-QoL15) (5, 48-50).

Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie kann die gMG anhand ihrer Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere in mild bis moderat und in hochaktiv (inkl. therapierefraktärer Fälle) eingeteilt werden. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte dabei anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, dem zeitlichen Verlauf der Erkrankung, dem Ansprechen auf die symptomatische und verlaufsmodifizierende Therapie (inklusive Thymektomie) sowie dem Vorhandensein bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen bzw. Krisen erfolgen. Dabei handelt es sich bei der gMG um eine Erkrankung mit teils kurz- als auch langfristiger Fluktuation. Auch initial als mild oder moderat eingestufte Fälle können früh im Verlauf eine hohe Krankheitsaktivität entwickeln (5).

Bei milder bis moderater Krankheitsaktivität erfolgt die Behandlung in der Regel mit einer Standardtherapie aus AChE-I und/oder Immunsuppressiva. Bei hoher Krankheitsaktivität ist dagegen meist eine zusätzliche Therapie erforderlich. gMG-Patientinnen und -Patienten, deren Erkrankung unter einer Standardtherapie ausreichend kontrolliert ist, gehören nicht zur Zielpopulation von Inebilizumab.

Hohe Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapierefraktärer gMG)

Eine hochaktive gMG, einschließlich therapierefraktärer gMG, wird gemäß S2k-Leitlinie über verschiedene Kriterien definiert (5):

1. Moderater/hoher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (intravenöse Immunglobuline [IVIG], Plasmapherese, Immunadsorption) 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 Symptomatik auch vom milden/moderaten Verlaufstyp (\geq MGFA IIa) über mehr als 2 Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Bei etwa 10 % der MG-Patientinnen und -Patienten bleibt trotz der verfügbaren Therapieoptionen eine zufriedenstellende Therapieantwort aus (5, 16), d. h. es liegt eine therapieresistente Myasthenie vor. Betroffene weisen häufig eine klinisch schwere Ausprägung der Erkrankung auf. Charakteristisch sind das nicht-Ansprechen auf eine adäquate Immuntherapie sowie Therapieabbrüche aufgrund von Nebenwirkungen. Auch benötigen therapieresistente Patientinnen und Patienten vermehrt eskalierende Rescue-Therapiemaßnahmen wie IVIG oder Plasmapherese und eine intensivmedizinische Behandlung etwa im Rahmen einer myasthenen Krise (5, 15, 16).

Insbesondere für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheits-schwere oder therapieresistentem Verlauf reicht die Standardtherapie zur adäquaten Krankheitskontrolle häufig nicht aus. Sie stellen daher die Zielpopulation für den Einsatz einer Zusatzbehandlung dar.

Krisenhafte Verschlechterungen und Exazerbationen bezeichnen akute Verschlechterungen der myasthenen Symptome und gehen mit einer deutlichen Zunahme der Muskelschwäche einher. Patientinnen und Patienten in einer myasthenen Krise benötigen eine sofortige intensivmedizinische Versorgung im Sinne einer Rescue-Therapie und gehören während dieser Behandlungsphase nicht zur Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet.

Identifikation der Zielpopulation

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Antimuskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (51). Bei der Zielpopulation von Inebilizumab handelt es sich somit um gMG-Patientinnen und -Patienten ab 18 Jahren mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheits-schwere (inkl. therapieresistenter Fälle) und einem positiven Antikörperstatus für AChR oder MuSK, bei denen trotz bestehender Standardtherapie keine ausreichende Krankheitskontrolle erreicht wird (5).

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.

Sofern Informationen zum therapeutischen Bedarf innerhalb der Erkrankung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Therapie der gMG

Das primäre Ziel der Behandlung der gMG ist eine bestmögliche Krankheitskontrolle mit weitgehender Remission bzw. minimaler Krankheitsaktivität. Besonderes Augenmerk gilt dabei der Vermeidung myasthener Krisen sowie der Erhaltung bzw. Wiederherstellung einer hohen Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (5).

Gemäß der aktuellen deutschen Sk2-Leitlinie werden leichte Verlaufsformen in der Regel zunächst rein symptomatisch mit AChE-I therapiert. Bei unzureichendem Ansprechen oder fortschreitend generalisierter Symptomatik erfolgt die Eskalation auf verlaufsmodifizierende immunsuppressive Therapien und bei geeigneter Indikation eine Thymektomie (5, 52). Bei der MuSK-Antikörper-positiven gMG ist eine Thymektomie nicht indiziert. Die Behandlung der gMG orientiert sich an einem mehrstufigen Therapiekonzept, das an den klinischen Verlauf, die Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie den Antikörperstatus angepasst wird. Unterschieden wird dabei zwischen Patientinnen und Patienten mit einer milden bis moderaten und solchen mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapieresistenter Fälle) (5).

Die Standardtherapie der gMG umfasst sowohl die symptomatische Behandlung als auch die Therapieoptionen für Patientinnen und Patienten mit milder bis moderater Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere – bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere wird die Standardtherapie um eine Zusatzbehandlung erweitert (5). Zudem werden Betroffene mit schwerer Exazerbation, krisenhafter Verschlechterung bzw. myasthener Krise gesondert betrachtet.

Eine Übersicht der empfohlenen Therapieoptionen für gMG ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Empfohlene Stufentherapie bei gMG

	AChR-Antikörper-positiv		MuSK-Antikörper-positiv	
	1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl
Symptomatische Therapien	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-I (Pyridostigmin) 	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-I (Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin)^a 	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-I (Pyridostigmin) 	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-I (Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin)^a
Milde/moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^b und/oder • Azathioprin • Thymektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^b und/oder • Mycophenolat-Mofetil^{a,c} • Ciclosporin A^a • Methotrexat^a • Tacrolimus^a 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^b und/oder • Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikoide^b und/oder • Mycophenolat-Mofetil^{a,c} • Ciclosporin A^a • Methotrexat^a • Tacrolimus^a
Hohe Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere (inkl. therapieresistent)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/Krankheitsschwere			
	<ul style="list-style-type: none"> • Komplement-inhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab, Zilucoplan) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod, Rozanolixizumab) • CD20-Antikörper (z. B. Rituximab)^a • Thymektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^{a,d} • Plasmapherese/Immunadsorption^a • AHSCT^a, Bortezomib^a, Cyclophosphamid^a 	<ul style="list-style-type: none"> • FcRn-Modulator (Rozanolixizumab) • CD20-Antikörper (z. B. Rituximab)^a 	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^{a,d} • Plasmapherese/Immunadsorption^a • AHSCT^a, Bortezomib^a, Cyclophosphamid^a
Myasthene Krise/ krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^d • Plasmapherese/Immunadsorption • Steroid-Pulstherapie^e 			
<p>a: Off-label Therapie</p> <p>b: Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden.</p> <p>c: Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA Beschluss im off-label Gebrauch erstattungsfähig.</p> <p>d: IVIG sind bei schweren myasthenen Exazerbationen nach G-BA Beschluss im off-label Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA Beschluss geregelt.</p> <p>e: Bei Therapiebeginn ist eine initiale Glukokortikoid-induzierte Verschlechterung der Symptomatik möglich.</p> <p>Quelle: Modifiziert nach (5)</p>				

Standardtherapie der gMG

Symptomatische Therapie mit AChE-I

AChE-I stellen die wichtigste symptomatische Basistherapie bei der MG dar und werden in der klinischen Praxis umfassend eingesetzt, wobei in Deutschland ausschließlich Pyridostigmin zugelassen ist (5). Sie wirken durch eine reversible Hemmung der AChE, wodurch die Konzentration von ACh im synaptischen Spalt erhöht und die neuromuskuläre Signalübertragung verbessert wird. In der initialen Therapie bleibt langfristig nur ein geringer Anteil der Patientinnen und Patienten mit gMG unter einer rein symptomatischen Behandlung klinisch stabil (53). Insbesondere bei MuSK-Antikörper-positiver gMG ist die Wirksamkeit von AChE-I häufig eingeschränkt (38). Für Patientinnen und Patienten, bei denen AChE-I keine ausreichende Wirkung zeigen, wird eine ergänzende immunsuppressive Therapie empfohlen (5, 38).

Verlaufsmodifizierende (Immun-)Therapie bei milder bis moderater Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere

Glukokortikoide nehmen in der S2k-Leitlinie eine zentrale Rolle zur Immunsuppression bei milder bis moderater Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere ein. Sie werden entweder allein oder als Therapieoption der ersten Wahl in Kombination mit dem nicht-steroidalen Immunsuppressivum Azathioprin eingesetzt. Der Antikörperstatus spielt hierbei eine untergeordnete Rolle (5).

Die bei MG zugelassenen Wirkstoffe Prednison und Prednisolon sowie der off-label verwendete Wirkstoff Methylprednisolon sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen (5, 27). Aufgrund der zahlreichen und teils schwerwiegenden Nebenwirkungen der Glukokortikoid-Behandlung, wie Gewichtszunahme, arterielle Hypertonie, Osteoporose, Diabetes mellitus, endokrine und psychiatrische Störungen, Steroid-Myopathie sowie einer erhöhten Infektanfälligkeit, werden sie bei gMG selten als Monotherapie eingesetzt, sondern meist mit Azathioprin kombiniert (5, 54). Zwar verursacht Azathioprin in der Regel weniger Nebenwirkungen als Glukokortikoide, dennoch besteht besonders zu Beginn der Behandlung ein erhöhtes Risiko für Knochenmarksdepression (z. B. Leukopenie, Thrombopenie), Leberfunktionsstörungen und Infektanfälligkeit (5, 14, 27). Sobald eine stabile Remission erreicht wurde, sollten die Glukokortikoide langsam reduziert werden (5).

Azathioprin ist derzeit das einzige in Deutschland für diese Indikation zugelassene nicht-steroidale Immunsuppressivum. Obwohl Azathioprin grundsätzlich für alle gMG-Subtypen als wirksam gilt, reicht es bei MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten teilweise nicht aus, um Glukokortikoide langfristig vollständig abzusetzen (14, 38). Bei unzureichendem Therapieansprechen, fehlender Verträglichkeit oder bestehenden Kontraindikationen gegenüber Azathioprin kann in der zweiten Wahl auf die Zytostatika Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus sowie Mycophenolat-Mofetil als off-label Therapien zurückgegriffen werden (5).

Thymektomie

Für die nicht Thymom-assoziierte MG solltet bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren eine Thymektomie erwogen und möglichst frühzeitig im Krankheitsverlauf durchgeführt werden, idealerweise innerhalb von 2 Jahren nach Diagnosestellung, spätestens jedoch innerhalb von 5 Jahren (5, 55). Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG ist eine Thymektomie nicht indiziert. Liegt ein Thymom vor, besteht unabhängig von der Ausprägung der gMG eine Indikation zur operativen Entfernung (5). Eine Thymektomie ist oft mit einer klinischen Verbesserung assoziiert, erfordert jedoch eine Fortführung der medikamentösen Therapie (5, 14).

Verlaufsmodifizierende (Immun-)Therapie bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapierefraktär)

Bei Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie bei unzureichender Kontrolle der Erkrankung unter Standardtherapie kommen zusätzliche Therapiemaßnahmen zum Einsatz (Tabelle 3-2). Hierzu werden bei Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG die Komplementinhibitoren Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan sowie die FcRn-Modulatoren Efgartigimod alfa und Rozanolixizumab als Therapien der ersten Wahl von der aktuellen S2k-Leitlinie empfohlen. Die benannten Therapieansätze werden in der S2k-Leitlinie als gleichwertig dargestellt. Ein Überlegenheitsnachweis hinsichtlich ihrer Wirksamkeit untereinander wurde nicht erbracht. Der CD20-Antikörper Rituximab kann im off-label Einsatz erwogen werden (5).

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG ist Rozanolixizumab als zugelassene Zusatzbehandlung zur Standardtherapie etabliert (5, 56). Der FcRn-Modulator Nipocalimab wurde kürzlich für die AChR-Antikörper-positive und MuSK-Antikörper-positiv gMG zugelassen, ist aber in den aktuellen Leitlinienempfehlungen noch nicht berücksichtigt (57).

Komplementinhibitoren

Eculizumab, Ravulizumab oder Zilucoplan inhibieren gezielt Teilbereiche des Komplementsystem, sodass die komplementvermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte reduziert wird. Durch die Blockade des Komplementsystems besteht jedoch ein deutlich erhöhtes Infektionsrisiko, insbesondere für Meningokokken-Infektionen, deren Auftreten bei behandelten Patientinnen und Patienten gesteigert ist (58). Vor Beginn einer Behandlung mit Komplementinhibitoren ist daher eine Impfung gegen Meningokokken erforderlich und eine engmaschige Überwachung auf frühe Anzeichen einer Meningokokken-Infektion essenziell. Allerdings können Impfungen wiederum das Komplementsystem aktivieren, wodurch es zu einer Verschlechterung myasthener Symptome kommen kann. Zu den weiteren potenziellen Nebenwirkungen einer Behandlung mit Komplementinhibitoren zählen infusionsbedingte Reaktionen, allergische Reaktionen sowie Überempfindlichkeitsreaktionen (5).

Eculizumab

Eculizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG-Antikörper, der als intravenöse Infusion für die Behandlung von Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver, therapie-refraktärer gMG zugelassen ist. Der Antikörper bindet spezifisch an das Komplementprotein C5 und hemmt dadurch die terminale Aktivierung des Komplementsystems, wodurch Schädigungen an der neuromuskulären Endplatte verhindert werden (59).

Ravulizumab

Bei dem Komplementinhibitor Ravulizumab handelt es sich um eine Weiterentwicklung von Eculizumab mit gleichem Wirkmechanismus. Der Wirkstoff ist als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung für die Behandlung der AChR-Antikörper-positiven gMG zugelassen (60). Ravulizumab bietet gegenüber Eculizumab den Vorteil eines deutlich verlängerten Infusionsintervalls von 8 Wochen, während bei Eculizumab eine Gabe alle 2 Wochen erforderlich ist (5, 60).

Zilucoplan

Zilucoplan ist ein zyklisches Peptid und ein Komplementfaktor-C5-Inhibitor, der im Gegensatz zu den monoklonalen Antikörpern Eculizumab und Ravulizumab zusätzlich die Interaktion von C5b mit C6 hemmt (5, 61, 62). Zilucoplan ist seit 2023 in der Europäischen Union (EU) als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG zugelassen und wird subkutan appliziert (62).

Modulatoren des neonatalen Fc-Rezeptors

Efgartigimod alfa und Rozanolixizumab inhibieren gezielt den FcRn, der auf Endothelzellen exprimiert wird und dort eine zentrale Rolle im Recycling der IgG spielt. Durch die Blockade des FcRn wird der Recyclingprozess von IgG unterbrochen, sodass diese vermehrt lysosomal abgebaut werden. Dies betrifft auch pathogene Autoantikörper und resultiert in einer Reduktion des IgG-Serumspiegels. Zu den häufig beobachteten Nebenwirkungen einer Therapie mit FcRn-Modulatoren zählen Reaktionen an der Infusionsstelle sowie Haut- und allergische Reaktionen. Auch Infektionen der oberen Atemwege, Fieber, Kopfschmerzen sowie gastro-intestinale Beschwerden sind typische Nebenwirkungen (5, 56, 63, 64).

Efgartigimod alfa

Efgartigimod alfa ist ein Fc-Fragment des humanen rekombinanten IgG1, das durch kompetitive Bindung den FcRn inhibiert (63, 64). Die Zulassung von Efgartigimod alfa umfasst die intravenöse sowie die subkutane Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG (5, 63, 64).

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab ist ein subkutan zu applizierender monoklonaler Antikörper, der ebenfalls als Antagonist des FcRn wirkt. Im Jahr 2024 wurde Rozanolixizumab in der EU als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG zugelassen, die entweder AChR- oder MuSK-Antikörper-positiv sind (56). Damit stellt es das

erste zugelassene Arzneimittel zur spezifischen Zusatzbehandlung der MuSK-Antikörperpositiven gMG dar (5).

Therapie bei krisenhafter Verschlechterung, Exazerbation und myasthener Krise

Im Falle einer krisenhaften Verschlechterung sowie bei mangelndem Ansprechen der zuvor diskutierten Zusatzbehandlungen bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere stehen weitere Maßnahmen zur Verfügung, wobei diese nicht Teil des vorliegenden Anwendungsgebiets sind. Hierbei zielt die Therapie auf die Stabilisierung der neuromuskulären Signalübertragung mittels Akutmaßnahmen (Rescue-Therapie) ab. Die S2k-Leitlinie empfiehlt unabhängig vom Antikörperstatus eine rasche intensivmedizinische Behandlung mit IVIG, Plasmapherese/Immunadsorption sowie einer hochdosierten Steroid-Pulstherapie (5).

Therapeutischer Bedarf

Patientinnen und Patienten mit gMG und hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere weisen trotz Fortschritten in den Behandlungsoptionen weiterhin einen ungedeckten medizinischen Bedarf an wirksamen sowie sicheren und zugelassenen Therapieoptionen auf.

Als Standardtherapie werden AChE-I und/oder Immunsuppressiva wie Glukokortikoide eingesetzt, doch ihr dauerhafter Einsatz ist aufgrund von Kontraindikationen und potenziell schwerwiegenden Nebenwirkungen limitiert. Für eine langfristige Krankheitskontrolle werden zusätzlich nicht-steroidale Immunsuppressiva eingesetzt. Ihre Wirkung beruht auf einer schrittweisen Modulation der Autoimmunantwort, sodass eine klinisch relevante Besserung meist erst nach mehreren Monaten eintritt und das Ansprechen individuell unterschiedlich ausfallen kann (5, 14, 54).

Moderne biologische Wirkstoffe haben die Behandlungsmöglichkeiten der gMG in den letzten Jahren deutlich erweitert. Sie stellen zusätzliche Optionen zu den konventionellen Immunsuppressiva dar, bieten jedoch bisher nicht allen Patientinnen und Patienten ein passendes Therapieregime (5). Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG können die etablierten Ansätze einer Zusatzbehandlung zur Standardtherapie an ihre Grenzen stoßen. Da eine hochaktive gMG jedoch in eine potenziell lebensbedrohliche Krise fortschreiten kann, sind schnell wirksame, sichere Therapieoptionen für die Patientinnen und Patienten von entscheidender Bedeutung (5, 46, 65).

Im Folgenden wird der bisher ungedeckte therapeutische Bedarf im vorliegenden Anwendungsgebiet erläutert.

Bestehende Therapien beeinflussen Ätiologie der gMG nur bedingt

Bisher verfügbare Therapien adressieren primär die Effekte der Autoantikörper, ohne die zugrundeliegende pathologische Antikörperproduktion zu reduzieren.

Zusatzbehandlungen wie Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren adressieren überwiegend die Effekte bereits gebildeter pathogener Autoantikörper, indem sie deren Wirkung blockieren oder deren Elimination fördern: Komplementinhibitoren wirken nur auf einen der

3 pathologischen Hauptmechanismen, die Aktivierung der Komplementkaskade, wodurch die komplementvermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte reduziert wird (1, 25). FcRn-Modulatoren hemmen den FcRn und unterbrechen so das Recycling von IgG. In der Folge werden pathogene Autoantikörper vermehrt abgebaut, was zu einer Senkung des IgG-Serumspiegels führt (1). Beide Strategien greifen jedoch nicht in die kontinuierliche Produktion der Autoantikörper ein, sondern mildern lediglich deren schädliche Wirkungen, sodass keine nachhaltige Krankheitskontrolle der gMG erreicht wird.

Inbesondere unzureichende Versorgung der MuSK-Antikörper-positiven gMG

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG stand bislang nur eine etablierte, zugelassene Therapie zur Verfügung.

Während bei der AChR-Antikörper-positiven gMG trotz bestehender Zusatzbehandlungen weiterhin ein medizinischer Bedarf vorliegt, ist der Bedarf bei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG besonders ausgeprägt. Komplementinhibitoren zeigen aufgrund des abweichenden pathophysiologischen Mechanismus keine Wirksamkeit (5, 14, 56). So stand diesen Patientinnen und Patienten bislang mit Rozanolixizumab nur eine etablierte, zugelassene zielgerichtete Therapie zur Verfügung. Der FcRn-Modulator Nipocalimab wurde kürzlich zugelassen, ist in den aktuellen Leitlinienempfehlungen jedoch noch nicht berücksichtigt (5, 46). Insgesamt fehlen dieser Subpopulation trotz neuer Optionen weiterhin individuelle Behandlungsstrategien zur wirksamen und nachhaltigen Krankheitskontrolle, was das Risiko akuter Verschlechterungen erhöht.

Therapierefraktäre Verläufe der gMG

Trotz verfügbarer Therapieoptionen spricht ein Teil der gMG-Patientinnen und -Patienten unzureichend auf die Behandlung an.

Etwa 10 % der Patientinnen und Patienten mit gMG gelten als therapierefraktär. Trotz vorhandener Behandlungsmöglichkeiten sprechen diese Patientinnen und Patienten nur unzureichend auf die Therapie an und leiden weiterhin unter einer hohen Symptomlast, die mit erheblichen Einschränkungen der Lebensqualität einhergeht und ein erhöhtes Risiko für myasthene Krisen darstellt (5, 15, 16). Besonders häufig betroffen sind hierbei Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die durch einen schweren Verlauf mit ausgeprägter bulbärer Symptomatik gekennzeichnet sind (18, 38).

Nebenwirkungsprofile bestehender Therapien

Die derzeit verfügbaren Therapien sind häufig mit relevanten Nebenwirkungen verbunden, die eine langfristige Anwendung einschränken.

Obwohl sie einen wichtigen Bestandteil der Behandlung der gMG darstellt, ist die Standardtherapie mit einem breiten Spektrum potenzieller Nebenwirkungen assoziiert. Glukokortikoide können verschiedene unerwünschte Effekte wie Stoffwechselstörungen, Hypertonie, Osteoporose, Hautveränderungen, Infektanfälligkeit und psychische Beeinträchtigungen verursachen, weshalb eine Dosisreduktion häufig erforderlich ist (5, 54). Azathioprin ist in der

Langzeitanwendung durch potenziell hepatotoxische, hämatologische und immunologische Nebenwirkungen limitiert (5, 14, 27).

Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren erweitern die therapeutischen Möglichkeiten bei gMG als Zusatz zur Standardtherapie, sie können jedoch ebenfalls Nebenwirkungen verursachen. Komplementinhibitoren erhöhen das Infektionsrisiko, insbesondere mit Meningokokken (58), während FcRn-Modulatoren häufiger Infekte der oberen Atemwege hervorrufen (5, 56, 63, 64). Zudem können bei beiden Wirkstoffklassen Kopfschmerzen und Infusionsreaktionen auftreten (5).

Kurze Dosierungsintervalle bestehender Therapien

Die Notwendigkeit häufiger Anwendungen durch kurze Behandlungsintervalle stellt für viele Patientinnen und Patienten eine Belastung dar.

Bei der Wahl einer Zusatzbehandlung zur Therapie der gMG spielen neben Wirksamkeit und Sicherheit auch eine geringe Belastung durch die Therapie für die Patientinnen und Patienten eine wichtige Rolle. Viele Betroffene bevorzugen Therapieoptionen mit seltener Anwendung, da diese den Alltag zeitlich sowie organisatorisch weniger beeinträchtigen und die Therapiebelastung reduzieren. Derzeit verfügbare Zusatzbehandlungen, wie Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren, erfordern unterschiedliche Behandlungsintervalle, die von täglich bis hin zu maximal alle 2 Monate reichen. Therapien mit verlängerten Dosierungsintervallen bieten dabei einen klaren Vorteil im Hinblick auf Lebensqualität und Adhärenz (66-68). Hinzu kommt, dass bei einigen Wirkstoffen patientenindividuelle Pausenintervalle erforderlich sind. Diese können zwar die Therapielast reduzieren, gehen jedoch mit Unsicherheiten in der Wirksamkeit sowie Planbarkeit einher. Ein neuer Behandlungszyklus wird in der Regel erst begonnen, wenn bereits eine klinische Verschlechterung aufgetreten ist (69).

Fazit

Für Betroffene mit gMG und einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie therapierefraktären Verläufen besteht weiterhin ein ungedeckter medizinischer Bedarf an zusätzlichen Behandlungsoptionen. Insbesondere für die Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG gibt es einen hohen ungedeckten Bedarf, da sie häufig durch schwere Verläufe und höhere Krisenraten gekennzeichnet sind. Zudem stand für diese Subpopulation bislang lediglich eine etablierte, zugelassene Option als Zusatzbehandlung zur Verfügung.

Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Inebilizumab

Inebilizumab ist ein humanisierter, affinitätsoptimierter, afucosylierter monoklonaler IgG1-Antikörper, der spezifisch an Cluster of differentiation 19 (CD19) bindet (51) und so eine umfassende und nachhaltige Depletion der CD19-positiven B-Zellen über verschiedene Entwicklungsstadien hinweg ermöglicht (70-72). Dies stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess der gMG eingreift (73). Im Gegensatz zu anderen Wirkstoffklassen, die lediglich die Effekte zirkulierender Autoantikörper hemmen, reduziert die Eliminierung der B-Zellen die Produktion

pathogener Autoantikörper. Inebilizumab bewirkt zudem keine Aktivierung des Komplementsystems (70, 74, 75).

Die Depletion der CD19-positiven B-Zell-Population eröffnet Patientinnen und Patienten mit gMG unabhängig vom serologischen Subtyp, insbesondere bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (inkl. therapierefraktärer Fälle), eine vielversprechende neue Option zur Deckung des Behandlungsbedarfs (70). Somit kann Inebilizumab eine große therapeutische Lücke insbesondere in der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen, schließen, da es eine dringend benötigte weitere Therapieoption bietet (5, 56).

Zur Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von Inebilizumab steht im vorliegenden Anwendungsgebiet die multizentrische, doppelblinde, placebokontrollierte Zulassungsstudie MINT zur Verfügung (70).

Die Wirksamkeit der Therapie für die Teilpopulation der AChR-Antikörper-positiven gMG spiegelt sich in den folgenden Ergebnissen wider:

- Deutliche Reduktion der Symptomlast und Verbesserung der funktionellen Beeinträchtigungen (76).
- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krisen um 60 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten (76).
- Wesentliche Risikoreduktion um 69 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu benötigen (76).
- Erhebliche Verringerung von Hospitalisierungen (76).

Für Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG lassen sich für Inebilizumab folgende Vorteile ableiten:

- Erhebliche Senkung des Risikos für Exazerbationen bzw. myasthene Krisen um 79 % bei wesentlicher Verlängerung der Zeit bis zu deren Auftreten (76).
- Deutlicher numerischer Vorteil für die Risikoreduktion um 83 %, eine Rescue-Therapie (IVIG oder Plasmapherese) zu erhalten (76).

Neben der Zulassung im vorliegenden Anwendungsgebiet, ist Inebilizumab seit 25.04.2022 als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit Neuromyelitis-optica-Spektrum-Erkrankungen (neuromyelitis optica spectrum disorders, NMOSD), die Anti-Aquaporin-4 (AQP4)-IgG-seropositiv sind, und seit 10.11.2025 zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit aktiver IgG4-assoziierte Erkrankung (IgG4-related disease, IgG4-RD) zugelassen (51). Durch die langjährige Anwendung ist das Sicherheitsprofil von Inebilizumab bekannt und gut kontrollierbar. Auch in der Studie MINT war Inebilizumab sicher und gut verträglich. Es wurden keine neuen Sicherheitssignale identifiziert (51, 70).

Inebilizumab bietet den Patientinnen und Patienten im Vergleich zu bestehenden Therapieoptionen eine geringe therapiebedingte Belastung. Die nur halbjährliche Anwendung verringert die Zahl notwendiger Arztbesuche.

Zusammenfassend kann Inebilizumab in der vorliegenden Indikation einen therapeutischen Bedarf decken. Die Depletion von CD19-positiven B-Zellen stellt einen innovativen Therapieansatz dar, der zielgerichtet und krankheitsmodifizierend in den immunpathologischen Krankheitsprozess eingreift. Die Ergebnisse der Studie MINT verdeutlichen die Bedeutung von Inebilizumab als wirksame und sichere Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für Patientinnen und Patienten mit hochaktiver gMG bei nur halbjährlichem Dosierungsschema.

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.

Die MG ist eine seltene Erkrankung und es liegen nur begrenzte und teils heterogene Angaben zur Prävalenz und Inzidenz vor. Im Folgenden wird zunächst eine Übersicht US-amerikanischer sowie europäischer bzw. deutscher Prävalenz- und Inzidenzdaten dargestellt (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Prävalenz und Inzidenz für MG in den USA und in europäischen Ländern inklusive Deutschland

Erstautor (Jahr), (Quelle)	Region	Erhebungszeitraum	Prävalenz pro 100.000 ^a	Inzidenz pro 100.000 ^b	Methodik
USA					
Ye (2024), (77)	USA	2016 – 2018	32,0	5,4	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten aus 3 US-amerikanischen Versorgungsdatenbanken
Rodrigues (2024), (78)	USA	2016 – 2021	37,0	3,1	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten aus dem Clarivate Real-World Data Repository

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

Erstautor (Jahr), (Quelle)	Region	Erhebungs- zeitraum	Prävalenz pro 100.000^a	Inzidenz pro 100.000^b	Methodik
Miller-Wilson (2025), (79)	USA	2016 – 2019	35,7	4,3	Retrospektive Kohortenstudie auf Basis einer großen US- amerikanischen Krankenversicherungs- Claims-Datenbank (Inovalon)
Europa					
Engbreitsen (2024), (80)	Norwegen	2008 – 2021	20,9 – 21,0	1,5 – 1,6	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf nationalen Registerdaten aus 5 gesundheits- und arbeitsbezogenen Registern
Westerberg (2020), (81)	Schweden	2006 – 2016	24,7 – 36,1	2,1 – 2,9	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten aus 4 schwedischen Gesundheitsregistern
Nielsen (2025), (82)	Dänemark	1985 – 2021	–	1,4	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten des Dänischen Nationalen Patientenregisters
Antonini (2023), (83)	Italien	2011 – 2018	29,3	–	Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Daten aus landesweiten administrativen Datenbanken von Gesundheitseinrichtungen
Perrone (2025), (84)	Italien	2012 – 2021	35,1	4,7	Retrospektive Beobachtungstudie basierend auf Verwaltungsdaten italienischer Gesundheitsbehörden aus 9 Regionen
Attarian (2025), (85)	Frankreich	2013 – 2020	23,4	–	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten der French National Health Insurance Database
Salort- Campana (2024), (86)	Frankreich	2008 – 2020	34,2	2,5	Retrospektive Kohortenanalyse basierend auf Daten der French National Health Data System Datenbank

Erstautor (Jahr), (Quelle)	Region	Erhebungszeitraum	Prävalenz pro 100.000 ^a	Inzidenz pro 100.000 ^b	Methodik
Keovilayhong (2024), (87)	Frankreich	2008 – 2018	46,5	5,0	Retrospektive Beobachtungsstudie basierend auf Daten der französischen EGB-Datenbank des nationalen Krankenversicherungssystems
Carey (2021), (88)	UK	2000 – 2019	33,7	2,5	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten der Clinical Practice Research Datalink Datenbank
Garcia-Estevez (2020), (89)	Spanien (Galicia)	2009 – 2018	26,0	1,5	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten der Datenbank für klinische neuromuskuläre Erkrankungen
Sobieszczuk (2021), (90)	Polen	2012 – 2018	22,7	2,4	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Daten der Datenbank des Nationalen Gesundheitsfonds
Deutschland					
Wartmann (2023) ^a , (3)	Deutschland	2011 – 2020	29,6	2,8	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Versorgungsdaten der GWQ mehrerer deutscher gesetzlicher Krankenkassen
Mevius (2023), (4)	Deutschland	2015 – 2019	39,3	4,6	Retrospektive Kohortenstudie basierend auf Versorgungsdaten der deutschen gesetzlichen Krankenkasse AOK PLUS
<p>a: Angegeben ist die Prävalenz pro 100.000 Personen.</p> <p>b: Angegeben ist in Bezug auf die jeweilige Quelle die Inzidenz pro 100.000 Personen oder die jährliche Inzidenz pro 100.000 Personenjahre.</p> <p>c: Wartmann et al. berichteten zudem für 2020 eine Prävalenzrate von 28,2 Fällen pro 100.000 Personen. Aufgrund der potenziellen Verzerrung durch die COVID-19-Pandemie wird dieser 1-jährige Erhebungszeitraum nicht herangezogen.</p>					

Prävalenz und Inzidenz für MG

USA und Europa

Wie Tabelle 3-3 zu entnehmen ist, berichten epidemiologische Studien zur MG in den Vereinigten Staaten von Amerika (United States of America, USA) sowie Europa von

Prävalenzraten zwischen 20,9 und 46,5 Fällen pro 100.000 Personen sowie jährlichen Inzidenzraten zwischen 1,4 und 5,4 Fällen pro 100.000 Personen (79-91). Die berichteten Werte variieren in Abhängigkeit vom jeweiligen Erhebungszeitraum, der verwendeten Methodik, der geographischen Region und ggf. dem Einfluss der Coronavirus-Krankheit-2019 (coronavirus disease 2019, COVID-19)-Pandemie.

Da die Übertragbarkeit dieser internationalen Studien auf den deutschen Versorgungskontext nur eingeschränkt möglich ist, werden im Folgenden die Erhebungen auf deutscher Datengrundlage von Wartmann et al. (2023) sowie Mevius et al. (2023) betrachtet und für die Schätzung der Zielpopulation innerhalb der GKV herangezogen (3, 4).

Deutschland

In der retrospektiven Kohortenstudie von Wartmann et al. (2023) wurden auf Basis der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ)-Datenbank Versorgungsdaten zu Prävalenz, Inzidenz und Therapien von Patientinnen und Patienten mit MG in Deutschland für den Zeitraum 2011 bis 2020 ausgewertet. Die Analyse erfolgte in einer Population von 6,1 Millionen Versicherten mehrerer gesetzlicher Krankenkassen. Eingeschlossen waren Personen mit mindestens 1 stationären oder 2 ambulanten MG-Diagnosen (International Classification of Diseases and Related Health Problems, [ICD]-10 Code G70.0) in 2 unterschiedlichen Quartalen und Verordnungen einer Standardtherapie (AChE-I, Glukokortikoide, Immunsuppressiva) in mindestens 4 Quartalen. Personen galten als inzident, wenn sie innerhalb eines Jahres vor der Erstdiagnose keine MG-Diagnose aufwiesen. Analysiert wurden nur Personen ≥ 18 Jahre mit mindestens einem Jahr Nachbeobachtungsdaten.

Für den Beobachtungszeitraum von 2011 bis 2020 berichteten Wartmann et al. eine in Bezug auf die deutsche Gesamtbevölkerung altersadjustierte mittlere Prävalenzrate der MG von 29,6 Fällen pro 100.000 Personen. Die entsprechende mittlere jährliche Inzidenzrate betrug 2,8 Fälle pro 100.000 Personenjahre.

Zu berücksichtigende Limitationen dieser Studie sind eine möglicherweise für die deutsche Gesamtbevölkerung nicht vollständig repräsentative Kohorte auf Basis der GWQ-Datenbank. Das Einschlusskriterium von mindestens 4 Quartalen mit Verordnungen einer Standardtherapie könnte die Zahl der Patientinnen und Patienten zudem unterschätzen, etwa bei Betroffenen ohne Folgeverordnung aufgrund von Nebenwirkungen oder klinischer Remission. Insgesamt liefert die Studie dennoch valide und belastbare Informationen zur Epidemiologie von MG-Patientinnen und Patienten in Deutschland.

In der Studie von Mevius et al. (2023) wurden Epidemiologie und Behandlungsmuster der MG anhand von Versorgungsdaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) PLUS aus Sachsen und Thüringen im Zeitraum von 2015 bis 2019 in einer Population von ca. 3,4 Millionen gesetzlich Versicherten analysiert. Eingeschlossen wurden Patientinnen und Patienten mit mindestens 1 stationären oder 2 ambulanten MG-Diagnosen in 2 verschiedenen Quartalen mit dem ICD-10-Code G70.0. Für inzidente Fälle wurden nur Personen berücksichtigt, die in den

12 Monaten vor dem Indexdatum keine MG-Diagnose erhalten hatten. Eine Altersbeschränkung wurde nicht festgelegt. Prävalenz und Inzidenz wurden auf Basis lebender, ununterbrochen Versicherter je Bezugsjahr geschätzt.

Für das Jahr 2019 wurde eine alters- und geschlechtsadjustierte MG-Prävalenzrate von 39,3 Fällen pro 100.000 Personen berichtet. Die entsprechende jährliche Inzidenzrate betrug 4,6 Fälle pro 100.000 Personen.

Limitationen der Studie ergeben sich durch die regionale Begrenzung auf Sachsen und Thüringen, sodass die Kohorte möglicherweise nicht repräsentativ für Deutschland ist. Trotz dieser Einschränkung bietet die Analyse eine valide Grundlage zur Einschätzung der Epidemiologie von MG-Patientinnen und -Patienten in Deutschland.

Alters- und geschlechtsspezifische Prävalenz und Inzidenz der MG

Die Inzidenz der MG steigt mit zunehmendem Alter und erreicht zwischen 60 und 80 Jahren ihren Häufigkeitsgipfel. Während die Erkrankung bei Männern häufiger ab einem Alter von über 50 Jahren auftritt, beginnt sie bei Frauen oft schon vor dem 40. Lebensjahr (5, 18). Zudem besteht eine altersabhängige Geschlechterverteilung. Während Frauen in jüngeren Altersgruppen etwa 2 bis 4-mal häufiger betroffen sind, weisen Männer in höherem Alter etwa doppelt so hohe Erkrankungsraten auf (3-5). Zur Abschätzung der alters- und geschlechtsspezifischen Prävalenz- und Inzidenzraten können insbesondere Mevius et al. (2023) (4) sowie Wartmann et al. (2023) (3) betrachtet werden. Beide Auswertungen zeigen, dass sowohl die Prävalenz als auch die Inzidenz der MG mit zunehmendem Alter deutlich ansteigen.

Analyse von aktuellen Versorgungsdaten der InGef

Zur Ermittlung der Prävalenz- und Inzidenzraten von Patientinnen und Patienten mit gMG wird zudem eine aktuelle Versorgungsdatenanalyse auf Basis der Datenbank des Instituts für angewandte Gesundheitsforschung (InGef) herangezogen (92). Grundlage ist eine retrospektive Kohortenstudie auf Basis einer Population von ca. 10 Millionen Versicherten aus über 50 gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland. In die Untersuchung eingeschlossen wurden erwachsene Patientinnen und Patienten, die mindestens 1 stationäre oder 2 ambulante MG-Diagnosen mit dem ICD-10-Code G70.0 und mindestens eine MG-Diagnose außerhalb der Augenheilkunde aufwiesen. Fälle wurden als inzident definiert, wenn innerhalb von 2 Jahren vor dem Indexdatum keine stationäre bzw. keine ambulante MG-Diagnose dokumentiert war. Die Prävalenz- und Inzidenzraten wurden alters- und geschlechtsadjustiert auf die deutsche Gesamtbevölkerung extrapoliert (92).

Für die Inzidenz- und Prävalenzraten der gMG wurde der Zeitraum von 2017 bis 2022 gemittelt herangezogen. Es ergab sich eine alters- und geschlechtsadjustierte mittlere Prävalenzrate von 53,1 Fällen pro 100.000 Personen. Die entsprechende mittlere jährliche Inzidenzrate lag bei 5,6 Fälle pro 100.000 Personenjahre (92).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-4 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 3-4: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Inebilizumab (Uplizna®) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR- Antikörper-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	7.130 bis 29.702	6.355 bis 26.473
Inebilizumab (Uplizna®) Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK- Antikörper-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	446 bis 3.433	397 bis 3.060

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-4 unter Nennung der verwendeten Quellen sowie der zugehörigen Seitenzahlen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz Erkrankung in Deutschland (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.

Der Aufbau des epidemiologischen Modells für das vorliegende Anwendungsgebiet orientiert sich am methodischen Vorgehen des Nutzenbewertungsverfahrens für Efgartigimod alfa (2024-04-01-D-1048) (93, 94), wobei teilweise ergänzende bzw. aktuelle Quellen und Daten Grundlagen herangezogen wurden. Insgesamt entspricht dieses Vorgehen der in vorherigen Nutzenbewertungsverfahren etablierten Methodik zur Bestimmung der Zielpopulation innerhalb der gMG.

Gemäß Fachinformation ist Inebilizumab zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind, zugelassen (51). Zur Zielpopulation gehören folglich Patientinnen und Patienten ab 18 Jahren mit diagnostizierter gMG, die eine hohe Krankheitsaktivität oder Krankheitschwere zeigen und einen positiven Antikörperstatus für AChR oder MuSK besitzen. Zur Herleitung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet wurden die in Abbildung 3-2 dargestellten Ableitungsschritte berücksichtigt.

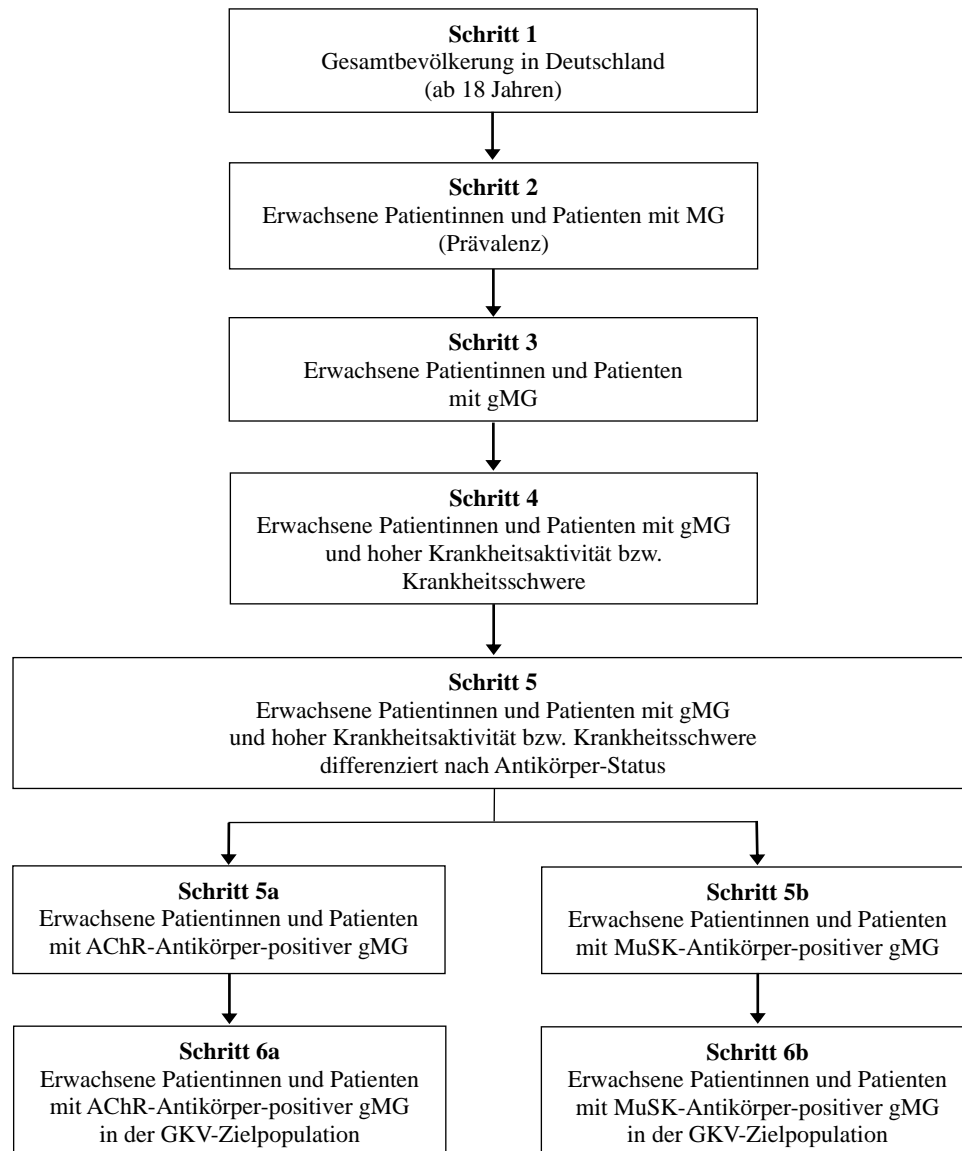


Abbildung 3-2: Flussdiagramm zur Bestimmung der Zielpopulation im vorliegenden Anwendungsgebiet

Quellen: Eigene Darstellung in Anlehnung an (93, 94)

Schritt 1: Erwachsene Gesamtbevölkerung in Deutschland

Die Ableitung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet basiert auf der Bevölkerungszahl für Deutschland auf Grundlage des Zensus 2022. Laut Statistischem Bundesamt betrug die erwachsene Gesamtbevölkerung (≥ 18 Jahren) 69.602.098 Personen (95).

Schritt 2: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MG

Um die Zahl der Patientinnen und Patienten in Deutschland zu ermitteln, die an einer MG erkrankt sind, werden die bereits in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Prävalenzraten aus Versorgungsdatenanalysen gesetzlicher Krankenversicherungen herangezogen, die sich direkt auf den deutschen Versorgungskontext beziehen. Da es sich bei der MG um eine chronische Erkrankung handelt, spielt die Inzidenz eine untergeordnete Rolle. Zur Festlegung der

Untergrenze wird die von Wartmann et al. (2023) geschätzte Prävalenzrate von 29,6 Fällen pro 100.000 Personen herangezogen (3). Bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Bevölkerungszahl ergeben sich daraus 20.602 Patientinnen und Patienten mit MG.

Es ist davon auszugehen, dass gewisse Unsicherheiten bezüglich der herangezogenen Prävalenzrate vorliegen. Die GWQ-Daten von Wartmann et al. könnten eine Unterschätzung darstellen, da sie auf engen Standardtherapie-Kriterien und einer möglicherweise nicht vollständig repräsentativen Stichprobe beruhen.

Schritt 3: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG

Aufgrund des Anwendungsgebiets wird im Folgenden eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten mit der generalisierten Form der MG vorgenommen. Laut S2k-Leitlinie entwickeln im gesamten Krankheitsverlauf etwa 70 % bis 80 % der Patientinnen und Patienten eine gMG (5). Damit errechnet sich auf Basis der in Schritt 2 ermittelten Patientenzahlen eine Spanne von 14.422 bis 16.482 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG.

Zudem werden in diesem Schritt die Ergebnisse der in Abschnitt 3.2.3 dargestellten InGef-Versorgungsdatenstudie hinzugezogen, da sie sich unmittelbar auf Erwachsene mit gMG beziehen (92). Unter Berücksichtigung der mittleren Prävalenzrate von 53,1 Fällen pro 100.000 Personen ergibt sich, bezogen auf die in Schritt 1 ermittelte Bevölkerungszahl, eine Gesamtzahl von 36.959 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG, die im Folgenden als Obergrenze herangezogen wird. Zusammenfassend ergibt sich eine Spanne von 14.422 bis 36.959 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit gMG.

Schritt 4: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG und hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (51). Laut der aktuellen S2k-Leitlinie wird eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere der gMG empfohlen (5). Zur Ableitung des Anteils an gMG-Patientinnen und -Patienten, die eine zusätzliche Behandlung benötigen, wird die S2k-Leitliniendefinition der hochaktiven gMG, einschließlich therapierefraktärer Verläufe, herangezogen (Abschnitt 3.2.1). Diese Definition berücksichtigt insbesondere die MGFA-Klassen II bis IV, anhand derer sich der Anteil, der für eine Zusatzbehandlung infrage kommenden Betroffenen, abschätzen lässt. Die Abschätzung geht mit einer gewissen Unsicherheit einher, da nicht alle Kriterien der Definition – etwa das Auftreten schwerer Exazerbationen oder myasthener Krisen – in die Berechnung einfließen. Patientinnen und Patienten der MGFA-Klasse V bleiben unberücksichtigt, da sie gemäß S2k-Leitlinie intubationspflichtige Verläufe einer myasthenen Krise umfassen und daher nicht für eine Therapie mit Inebilizumab infrage kommen (5).

Zur Abschätzung des Anteils an gMG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere werden die Studien von Rath et al. (2020) (15), Cortés-Vicente et al. (2022) (16) und Berrih-Aknin et al. (2023) (44) herangezogen. Die Angaben sind

mit Unsicherheiten behaftet, da die verfügbare Literatur zur Krankheitsaktivität und Krankheitsschwere bei gMG begrenzt ist und daher auch Studien zu MG berücksichtigt wurden.

In allen 3 Studien wurde die MGFA-Klassifikation erfasst, wobei bei Rath et al. (2020) und Cortés-Vicente et al. (2022) sowohl die Klasse bei Krankheitsbeginn als auch die maximale Klasse im Verlauf der Erkrankung dokumentiert wurden (15, 16), während bei Berrih-Aknin et al. (2023) die MGFA-Klasse zum Zeitpunkt der Befragung erhoben wurde (44). Die Berücksichtigung der höchsten, im Krankheitsverlauf erreichten MGFA-Klasse erlaubt die Einschätzung der maximalen Krankheitslast. So werden auch Patientinnen und Patienten erfasst, die erst im Verlauf eine höhere Krankheitslast aufwiesen und deshalb potenziell für eine die Standardtherapie ergänzende Behandlung infrage kommen.

Auf Grundlage der Angaben zu den MGFA-Klassen II bis IV des gesamten Studienkollektivs ergeben sich die folgenden Anteilswerte für das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere: In der Studie von Cortés-Vicente et al. (2022) erreichten 612 der insgesamt 990 Patientinnen und Patienten mit MG im Verlauf ihrer Erkrankung eine maximale MGFA-Klasse von II bis IV (61,8 %) (16). In der Untersuchung von Rath et al. (2020) lag dieser Anteil mit 117 von 126 Patientinnen und Patienten bei 92,9 % (15). In der Studie von Berrih-Aknin et al. (2023) wurde bei 1.222 der insgesamt 1520 Patientinnen und Patienten eine MGFA-Klasse zwischen II und IV dokumentiert, entsprechend einem Anteil von 72,2 % (44).

Aus diesen Ergebnissen ergibt sich für den Anteil der gMG-Patientinnen und -Patienten mit hoher Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere (MGFA-Klasse II bis IV) eine Spanne von 61,8 % bis 92,9 %. Übertragen auf die in Schritt 3 ermittelte Anzahl der Betroffenen liegt somit eine Anzahl von 8.913 bis 34.335 erwachsenen gMG-Patientinnen und -Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere vor.

Im folgenden Schritt erfolgt eine Differenzierung anhand des Antikörperstatus in AChR-Antikörper-positiv sowie MuSK-Antikörper-positiv gMG.

Schritt 5a: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG

Zur Abschätzung des Anteils AChR-Antikörper-positiver Patientinnen und Patienten mit gMG wurden erneut die Studien von Cortés-Vicente et al. (2022) und Rath et al. (2020) sowie die aktuelle deutsche S2k-Leitlinie herangezogen (5, 15, 16). Die Studien umfassen Angaben zum Antikörperstatus der untersuchten Patientenkohorten.

Basierend auf Cortés-Vicente et al. (2022) waren 842 von 990 Patientinnen und Patienten mit MG AChR-Antikörper-positiv (16). Dies entspricht einem Anteil von 85,1 %. In der Analyse von Rath et al. (2020) zeigte sich ein vergleichbarer Wert mit 109 von 126 Patientinnen und Patienten mit gMG (86,5 %) (15). Die S2k-Leitlinie gibt diesen Patientenanteil bei MG mit etwa 80 % an (5).

Basierend auf den Angaben der beiden Studien sowie der S2k-Leitlinie ergibt sich für den Anteil der Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG eine Spanne von

80 % bis 86,5 %. Dies entspricht basierend auf Schritt 4 einer Spanne zwischen 7.130 und 29.702 Betroffenen mit AChR-Antikörper-positiver gMG.

Schritt 5b: Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG

Angaben zum Anteil MuSK-Antikörper-positiver Patientinnen und Patienten mit MG wurden den Publikationen von Vakrakou et al. (2023) (17) und Dresser et al. (2021) (18) entnommen. Laut Vakrakou et al. (2023) können MuSK-Antikörper bei 5 % bis 8 % der Betroffenen nachgewiesen werden, während Dresser et al. (2021) einen entsprechenden Anteil von 7 % bis 10 % berichten.

Daraus ergibt sich eine geschätzte Spanne von 5 % bis 10 % für den Anteil an MuSK-Antikörper-positiven gMG-Patientinnen und -Patienten. Bezogen auf die in Schritt 4 ermittelten Patientenzahlen resultiert für die entsprechende Patientengruppe mit MuSK-Antikörper-positiver gMG eine Anzahl von 446 bis 3.433 Patientinnen und Patienten.

Die Angaben sind mit Unsicherheiten behaftet, da die verfügbare Literatur zu den Anteilswerten für AChR-Antikörper-positive und MuSK-Antikörper-positive gMG begrenzt ist und daher auch Studien zu MG berücksichtigt wurden. Auch können in Einzelfällen Mischformen im Antikörperprofil auftreten, bei denen bspw. sowohl AChR- als auch MuSK-Antikörper nachweisbar sind. Dies erschwert eine klare Zuordnung und kann die Genauigkeit der Schätzungen beeinflussen.

Schritt 6a/b: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im Jahr 2024 waren 74.489.400 Personen gesetzlich krankenversichert (96). Bei einer Gesamtbevölkerung von 83.577.140 Personen im Jahr 2024 ergibt sich somit ein Anteil an GKV-Versicherten in Deutschland von 89,1 % (95, 96).

Bezogen auf Schritt 5a bzw. 5b differenziert nach dem jeweiligem Antikörperstatus ist in der GKV-Zielpopulation von 6.355 bis 26.473 erwachsenen Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG sowie 397 bis 3.060 Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommen, auszugehen.

Die schrittweise Herleitung der GKV-Zielpopulation ist in Tabelle 3-5 zusammengefasst (97).

Tabelle 3-5: Herleitung der Zielpopulation

Schritt	Untergrenze		Obergrenze		Quellen
	Prävalenzrate ^a bzw. Anteil (%)	Anzahl	Prävalenzrate ^a bzw. Anteil (%)	Anzahl	
1. Gesamtbevölkerung in Deutschland (ab 18 Jahren; Berichtsjahr 2024)	–	69.602.098	–	69.602.098	(95, S.1)

Schritt	Untergrenze		Obergrenze		Quellen
	Prävalenzrate ^a bzw. Anteil (%)	Anzahl	Prävalenzrate ^a bzw. Anteil (%)	Anzahl	
2. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MG (Prävalenzrate pro 100.000 Personen)	29,6	20.602	–	–	(3, S.123)
3. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG	70 %	14.422	53,1	36.959	(5, S.15) (92, S.17)
4. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG und hoher Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	61,8 %	8.913	92,9 %	34.335	(15, S.1007) (16, S.126) (44, S.4)
5. Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG und hoher Krankheitsaktivität/Krankheitsschwere differenziert nach Antikörperstatus					
5a. AChR-Antikörper-positiv	80 %	7.130	86,5 %	29.702	(15, S. 1007) (5, S.20)
5b. MuSK-Antikörper-positiv	5 %	446	10 %	3.433	(17, S.2) (18, S.5)
6. Patientinnen und Patienten in der GKV differenziert nach Antikörperstatus (Berichtsjahr 2024)	89,1 %		89,1 %		(96, S.6) (95, S.1)
6a. AChR-Antikörper-positiv		6.355		26.473	
6b. MuSK-Antikörper-positiv		397		3.060	
a: Prävalenzrate pro 100.000 Personen					

Einordnung der Patientenzahlen in frühere Verfahren

Tabelle 3-6: Patientenzahlen aus bisherigen G-BA Beschlüssen potenziell relevanter Nutzenbewertungsverfahren

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	AWG gemäß G-BA Beschluss	GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungsfähigkeit innerhalb des vorliegenden AWG
AChR-Antikörper-positive gMG			
Efgartigimod alfa (2024-04-01-D-1048), (93)	„Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.“	ca. 6.300 bis 19.000	Ja

Wirkstoff (Vorgangsnummer)	AWG gemäß G-BA Beschluss	GKV-Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation gemäß G-BA Beschluss	Einordnungsfähig- keit innerhalb des vorliegenden AWG
Zilucoplan (2024-03-01-D-1041), (98)	„Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.“	ca. 6.300 bis 19.000	Ja
Rozanolixizumab (2024-03-01-D-1042), (99)	„Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK (Muskel-spezifische Tyrosinkinase) sind.“	ca. 6.300 bis 19.000	Ja
Ravulizumab (2022-11-01-D-878), (100)	„Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).“	ca. 800 bis 1.200	Ja
Efgartigimod alfa (2022-09-01-D-858), (101)	„Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.“	ca. 14.000 bis 16.800	Ja
MuSK-Antikörper-positiv gMG			
Rozanolixizumab (2024-03-01-D-1042), (99)	„Rystiggo wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR (Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK (Muskel-spezifische Tyrosinkinase) sind.“	ca. 170 bis 300	Ja

Für die AChR-Antikörper-positiv gMG liegen frühere Nutzenbewertungen zu Efgartigimod alfa (93, 101), Zilucoplan (98), Rozanolixizumab (99) und Ravulizumab (100) vor. Die Unterschiede zwischen den betrachteten Zielpopulationsgrößen ergeben sich im Wesentlichen aus Variationen der methodischen Ansätze bei der Definition und Operationalisierung zentraler Parameter des epidemiologischen Modells. Die Patientenzahlen für Ravulizumab beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG

und erfassen somit nur eine Subpopulation der vorliegenden Zielpopulation. Für Efgartigimod alfa wurde im früheren Verfahren (Beschluss vom 16.02.2023) eine geringere Prävalenzrate angenommen, jedoch ohne Einschränkung auf eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie. Dieser Ansatz von Efgartigimod alfa (Beschluss vom 19.09.2024) wurde vom pharmazeutischen Unternehmer selbst als veraltet bezeichnet.

Die Ableitungsschritte im aktuellen Nutzendossier zu Efgartigimod alfa entsprechen grundsätzlich dem hier dargestellten Vorgehen und unterscheiden sich lediglich geringfügig in der Operationalisierung des AChR-Antikörperstatus und der Krankheitsaktivität bzw. Krankheits schwere sowie der verwendeten Datenbasis. Demgegenüber weichen die Ableitungen in den Nutzendossiers zu Zilucoplan und Rozanolixizumab in mehreren Aspekten von dem vorliegenden Vorgehen ab. Methodische Unterschiede liegen vor allem in einer engeren Definition der Zielpopulation von Patientinnen und Patienten mit gMG, der Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität bzw. Krankheitsschwere sowie der verwendeten Datenbasis. In den Nutzendossiers zu Zilucoplan und Rozanolixizumab wurden rein symptomatisch behandelte Patientinnen und Patienten ausgeschlossen und MG-ADL-Schwellenwerte zur Abgrenzung einer hohen Krankheitsaktivität herangezogen.

Für die MuSK-Antikörper-positive gMG liegt bislang lediglich die Nutzenbewertung zu Rozanolixizumab vor (99). Auch hier ergeben sich die Abweichungen in den ausgewiesenen Patientenzahlen aus methodischen Festlegungen, insbesondere durch die Berücksichtigung des Behandlungsstatus, die Definition einer hoher Krankheitsaktivität sowie die Verwendung von Registerdaten zur Schätzung des Anteils an MuSK-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten, was zu einer engeren Abgrenzung der Zielpopulation führt.

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.

Eine Änderung der Patientenzahlen der Zielpopulation innerhalb der nächsten 5 Jahre ist möglich, kann jedoch aufgrund der gegebenen Unsicherheiten nicht bestimmt werden. In der Literatur wurde in der Vergangenheit bereits ein geringer Anstieg der Prävalenz beschrieben (3, 4). Demografische Entwicklungen – insbesondere der zunehmende Anteil älterer Personen in der Bevölkerung – könnten, ebenso wie eine gesteigerte Awareness für die Erkrankung, zu einem Anstieg der Fallzahlen führen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 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 3-7: 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
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörperpositiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar	6.355 bis 26.473
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-Antikörperpositiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Nicht quantifizierbar	397 bis 3.060

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zusatzbehandlung zur Standardtherapie erwachsener Patientinnen und Patienten mit gMG konnte sowohl in der AChR-Antikörper-positiven als auch der MuSK-Antikörper-positiven Teilpopulation jeweils ein Anhaltspunkt für einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen gegenüber der ZVT festgestellt werden.

Die begründenden Daten sind im Detail in Modul 4C dargestellt. Die Herleitung der Patientenzahl in der Zielpopulation erfolgte gemäß den Angaben in Abschnitt 3.2.3 und Abschnitt 3.2.4.

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 Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Im Falle einer (hier optionalen) systematischen bibliografischen Recherche soll das Datum der Recherche nicht mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des nationalen Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen. Wird auf die Recherche im EU-Dossier durch Verweis Bezug genommen und liegt die Recherche im EU-Dossier mehr als drei Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt, ist die Recherche zu aktualisieren. Die aktualisierte Recherche ist im Dossier darzustellen.

In den Fällen, in denen keine neuen Quellen identifiziert werden, kann auf das Rechercheergebnis im EU-Dossier verwiesen werden. Sofern neue Quellen identifiziert werden, sind die neuen Erkenntnisse entsprechend der Vorgaben aufzuarbeiten.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen im Rahmen einer orientierenden Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung der MG herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie und der International Consensus Guidance for Management of Myasthenia gravis: 2020 Update berücksichtigt.

Für die Abschnitte 3.2.3 und 3.2.4 wurden, neben bereits in anderen relevanten Nutzenbewertungsverfahren berücksichtigten Quellen, im Rahmen einer ergänzenden Freihandsuche weitere, für die Herleitung der Zielpopulation relevante Publikationen identifiziert. Zudem wurden die Ergebnisse der InGef-Versorgungsdatenstudie herangezogen. Das methodische Vorgehen zur Ermittlung der epidemiologischen Parameter aus der InGef-Ver-

sorgungsdatenstudie ist in einem STROSA (Standardisierte Berichtsroutine für Sekundärdatenanalysen) ausführlich dargelegt (92). Anhand der InGef-Datenbank lässt sich eine gegenüber der Gesamtzahl an deutschen Versicherten repräsentative Stichprobe ableiten, sodass sie eine geeignete Grundlage zur Bestimmung der Prävalenz und Inzidenz einer seltenen Erkrankung wie gMG darstellt.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Zahl der gesetzlich krankenversicherten Personen stammen aus den veröffentlichten Statistiken des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) sowie aus dem Bericht zu den gesetzlich Versicherten in Deutschland des Bundesministeriums für Gesundheit.

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.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier, die Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, in den Abschnitten 3.2.1 und 3.2.2 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Kaminski HJ, Sikorski P, Coronel SI, et al. 2024. Myasthenia gravis: the future is here. *Journal of Clinical Investigation*. 134(12). <http://dx.doi.org/10.1172/JCI1179742>
2. Phillips WD, Vincent A 2016. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*. 5. <http://dx.doi.org/10.12688/f1000research.8206.1>
3. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, et al. 2023. Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data. *Neuroepidemiology*. 57(2): 121-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000529583>
4. Mevius A, Jores L, Biskup J, et al. 2023. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders*. 33(4): 324-33. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.002>
5. Wiendl H, Meisel A, Marx A 2024. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. URL: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2024_Clean_1732794677869.pdf [Abgerufen am: 21.01.2025]
6. Howard JF, Jr. 2018. Myasthenia gravis: the role of complement at the neuromuscular junction. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1412(1): 113-28. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.13522>

7. Slater CR 2015. The functional organization of motor nerve terminals. *Progress in Neurobiology*. 134: 55-103. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pneurobio.2015.09.004>
8. Li L, Xiong WC, Mei L 2018. Neuromuscular Junction Formation, Aging, and Disorders. *Annual Review of Physiology*. 80: 159-88. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-physiol-022516-034255>
9. Wilson L, Davis H 2023. The Role of Thymoma and Thymic Hyperplasia as Prognostic Risk Factors for Secondary Generalisation in Adults with Ocular Myasthenia Gravis: A Systematic Narrative Review. *British and Irish Orthoptic Journal*. 19(1): 108-19. <http://dx.doi.org/10.22599/bioj.315>
10. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ 2006. Myasthenia gravis: past, present, and future. *Journal of Clinical Investigation*. 116(11): 2843-54. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI29894>
11. Stathopoulos P, Kumar A, Nowak RJ, et al. 2017. Autoantibody-producing plasmablasts after B cell depletion identified in muscle-specific kinase myasthenia gravis. *JCI insight*. 2(17). <http://dx.doi.org/10.1172/jci.insight.94263>
12. Tuzun E, Christadoss P 2013. Complement associated pathogenic mechanisms in myasthenia gravis. *Autoimmunity Reviews*. 12(9): 904-11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.autrev.2013.03.003>
13. Huijbers MG, Zhang W, Klooster R, et al. 2013. MuSK IgG4 autoantibodies cause myasthenia gravis by inhibiting binding between MuSK and Lrp4. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 110(51): 20783-8. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.1313944110>
14. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, et al. 2019. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*. 5(1): 30. <http://dx.doi.org/10.1038/s41572-019-0079-y>
15. Rath J, Brunner I, Tomschik M, et al. 2020. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *Journal of Neurology*. 267(4): 1004-11. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-019-09667-5>
16. Cortes-Vicente E, Alvarez-Velasco R, Pla-Junca F, et al. 2022. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol*. 9(2): 122-31. <http://dx.doi.org/10.1002/acn3.51492>
17. Vakrakou AG, Karachaliou E, Chroni E, et al. 2023. Immunotherapies in MuSK-positive Myasthenia Gravis; an IgG4 antibody-mediated disease. *Frontiers in Immunology*. 14: 1212757. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2023.1212757>
18. Dresser L, Wlodarski R, Rezania K, et al. 2021. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*. 10(11). <http://dx.doi.org/10.3390/jcm10112235>
19. Lazaridis K, Tzartos SJ 2020. Autoantibody Specificities in Myasthenia Gravis; Implications for Improved Diagnostics and Therapeutics. *Frontiers in Immunology*. 11: 212. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00212>
20. Lehnerer S, Stegherr R, Grittner U, et al. 2025. The burden of disease in seronegative myasthenia gravis: a patient-centered perspective. *Frontiers in Immunology*. 16: 1555075. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2025.1555075>
21. Fichtner ML, Jiang R, Bourke A, et al. 2020. Autoimmune Pathology in Myasthenia Gravis Disease Subtypes Is Governed by Divergent Mechanisms of Immunopathology. *Frontiers in Immunology*. 11: 776. <http://dx.doi.org/10.3389/fimmu.2020.00776>
22. Yi JS, Guptill JT, Stathopoulos P, et al. 2018. B cells in the pathophysiology of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 57(2): 172-84. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25973>

23. Vergoossen DLE, Plomp JJ, Gstottner C, et al. 2021. Functional monovalency amplifies the pathogenicity of anti-MuSK IgG4 in myasthenia gravis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 118(13). <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.2020635118>
24. Fichtner ML, Vieni C, Redler RL, et al. 2020. Affinity maturation is required for pathogenic monovalent IgG4 autoantibody development in myasthenia gravis. *Journal of Experimental Medicine*. 217(12). <http://dx.doi.org/10.1084/jem.20200513>
25. Martinez Salazar A, Mokhtari S, Peguero E, et al. 2025. The Role of Complement in the Pathogenesis and Treatment of Myasthenia Gravis. *Cells*. 14(10). <http://dx.doi.org/10.3390/cells14100739>
26. Vergoossen DLE, Augustinus R, Huijbers MG 2020. MuSK antibodies, lessons learned from poly- and monoclonality. *Journal of Autoimmunity*. 112: 102488. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102488>
27. Gilhus NE 2016. Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 375(26): 2570-81. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1602678>
28. Jackson K, Parthan A, Lauher-Charest M, et al. 2023. Understanding the Symptom Burden and Impact of Myasthenia Gravis from the Patient's Perspective: A Qualitative Study. *Neurol Ther*. 12(1): 107-28. <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-022-00408-x>
29. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, et al. 2016. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*. 6(10): e00538. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.538>
30. Dewilde S, Philips G, Paci S, et al. 2023. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ open*. 13(1): e066445. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-066445>
31. Mishra AK, Varma A 2023. Myasthenia Gravis: A Systematic Review. *Cureus*. 15(12): e50017. <http://dx.doi.org/10.7759/cureus.50017>
32. Gilhus NE, Verschuuren JJ 2015. Myasthenia gravis: subgroup classification and therapeutic strategies. *Lancet Neurology*. 14(10): 1023-36. [http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00145-3](http://dx.doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00145-3)
33. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, et al. 2019. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 20(4): 173-81. <http://dx.doi.org/10.1097/CND.0000000000000257>
34. Claytor B, Cho SM, Li Y 2023. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 68(1): 8-19. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.27832>
35. Shah AK 2023. Myasthenia Gravis - Prognosis. Stand: Updated: Dec 05, 2023. [online] URL: <https://emedicine.medscape.com/article/1171206-overview#a7> [Abgerufen am: 13.10.2025]
36. Brill V, Gilhus NE 2025. Aging and infectious diseases in myasthenia gravis. *Journal of the Neurological Sciences*. 468: 123314. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2024.123314>
37. Ojha PT, Gaikwad AM, Singh R, et al. 2023. The Clinical Outcome in AChR-Positive Generalized Myasthenia Gravis: A Retrospective Observational Study. *Annals of the Indian Academy of Neurology*. 26(4): 395-400. http://dx.doi.org/10.4103/aian.aian_186_23
38. Rodolico C, Bonanno C, Toscano A, et al. 2020. MuSK-Associated Myasthenia Gravis: Clinical Features and Management. *Frontiers in Neurology*. 11: 660. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2020.00660>

39. Ha JC, Richman DP 2015. Myasthenia gravis and related disorders: Pathology and molecular pathogenesis. *Biochim Biophys Acta*. 1852(4): 651-7. <http://dx.doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.11.022>
40. Pasnoor M, Wolfe GI, Nations S, et al. 2010. Clinical findings in MuSK-antibody positive myasthenia gravis: a U.S. experience. *Muscle Nerve*. 41(3): 370-4. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.21533>
41. König N, Stetefeld HR, Dohmen C, et al. 2021. MuSK-antibodies are associated with worse outcome in myasthenic crisis requiring mechanical ventilation. *Journal of Neurology*. 268(12): 4824-33. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-021-10603-9>
42. Law N, Davio K, Blunck M, et al. 2021. The Lived Experience of Myasthenia Gravis: A Patient-Led Analysis. *Neurol Ther*. 10(2): 1103-25. <http://dx.doi.org/10.1007/s40120-021-00285-w>
43. Pesa J, Choudhry Z, de Courcy J, et al. 2024. The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities. *Muscle Nerve*. 69(4): 428-39. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.28063>
44. Berrih-Aknin S, Palace J, Meisel A, et al. 2023. Patient-reported impact of myasthenia gravis in the real world: findings from a digital observational survey-based study (MyRealWorld MG). *BMJ open*. 13(5): e068104. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2022-068104>
45. Andersen JB, Gilhus NE, Sanders DB 2016. Factors affecting outcome in myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 54(6): 1041-9. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.25205>
46. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, et al. 2019. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*. 12: 1756286419832242. <http://dx.doi.org/10.1177/1756286419832242>
47. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 2024. MGFA Clinical Classification. URL: <https://myasthenia.org/wp-content/uploads/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf> [Abgerufen am: 09.04.2025]
48. Pane C, Di Stefano V, Cuomo N, et al. 2024. A real-life experience with eculizumab and efgartigimod in generalized myasthenia gravis patients. *Journal of Neurology*. 271(9): 6209-19. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-024-12588-7>
49. Scheiner CA, Masuda M, Hagenacker T, et al. 2025. Assessing the symptom control provided by ravulizumab or efgartigimod in myasthenia gravis: an evaluation of the patient experience of two different treatment approaches. *Current Medical Research and Opinion*. 41(5): 817-27. <http://dx.doi.org/10.1080/03007995.2025.2497906>
50. Vu TH, Mantegazza R, Annane D, et al. 2025. Long-Term Efficacy and Safety of Ravulizumab in Adults With Anti-Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: Final Results From the Phase 3 CHAMPION MG Open-Label Extension. *European Journal of Neurology*. 32(4): e70158. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.70158>
51. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna® (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
52. Gilhus NE, Andersen H, Andersen LK, et al. 2024. Generalized myasthenia gravis with acetylcholine receptor antibodies: A guidance for treatment. *European Journal of Neurology*. 31(5): e16229. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.16229>
53. Tomschik M, Hilger E, Rath J, et al. 2020. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology*. 95(10): e1426-e36. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000010209>

54. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T 2007. Immunosuppressive agents for myasthenia gravis. Cochrane Database of Systematic Reviews.(4): CD005224. <http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD005224.pub2>
55. Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, et al. 2016. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. New England Journal of Medicine. 375(6): 511-22. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1602489>
56. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024268/rystiggo-140-mg-ml-injektionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
57. Janssen-Cilag International NV 2025. Fachinformation Imaavy® 185 mg/ml Konz. z. Herst. e. Infusionslösung. Stand: November 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/025616/imaavy-185-mg-ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
58. McNamara LA, Topaz N, Wang X, et al. 2017. High Risk for Invasive Meningococcal Disease Among Patients Receiving Eculizumab (Soliris) Despite Receipt of Meningococcal Vaccine. MMWR: Morbidity and Mortality Weekly Report. 66(27): 734-7. <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6627e1>
59. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/010559> [Abgerufen am: 15.12.2025]
60. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation ULTOMIRIS. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022477/ultomiris-300mg-3ml-1100mg-11ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
61. Howard JF, Jr., Vissing J, Gilhus NE, et al. 2021. Zilucoplan: An Investigational Complement C5 Inhibitor for the Treatment of Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis. Expert Opin Investig Drugs. 30(5): 483-93. <http://dx.doi.org/10.1080/13543784.2021.1897567>
62. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024236> [Abgerufen am: 30.01.2026]
63. argenx BV 2026. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023868> [Abgerufen am: 30.01.2026]
64. argenx BV 2025. Fachinformation Vyvgart 1000 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024238> [Abgerufen am: 15.12.2025]
65. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Mündliche Anhörung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 2 SGB V hier: Wirkstoff Ravulizumab (D-878). URL: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-899/2023-03-06_Wortprotokoll_Ravulizumab_D-878.pdf [Abgerufen am: 20.04.2025]
66. Coleman CI, Limone B, Sobieraj DM, et al. 2012. Dosing frequency and medication adherence in chronic disease. Journal of Managed Care Pharmacy. 18(7): 527-39. <http://dx.doi.org/10.18553/jmcp.2012.18.7.527>
67. Srivastava K, Arora A, Kataria A, et al. 2013. Impact of reducing dosing frequency on adherence to oral therapies: a literature review and meta-analysis. Patient Prefer Adherence. 7: 419-34. <http://dx.doi.org/10.2147/PPA.S44646>
68. Religioni U, Barrios-Rodriguez R, Requena P, et al. 2025. Enhancing Therapy Adherence: Impact on Clinical Outcomes, Healthcare Costs, and Patient Quality of Life. Medicina (Kaunas, Lithuania). 61(1). <http://dx.doi.org/10.3390/medicina61010153>

69. Zhong H, Li Z, Li X, et al. 2024. Initiation response, maximized therapeutic efficacy, and post-treatment effects of biological targeted therapies in myasthenia gravis: a systematic review and network meta-analysis. *Frontiers in Neurology*. 15: 1479685. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1479685>
70. Nowak RJ, Benatar M, Cifaloni E, et al. 2025. A Phase 3 Trial of Inebilizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *New England Journal of Medicine*. 392(23): 2309-20. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2501561>
71. Cree BAC, Bennett JL, Kim HJ, et al. 2019. Inebilizumab for the treatment of neuromyelitis optica spectrum disorder (N-MOMentum): a double-blind, randomised placebo-controlled phase 2/3 trial. *Lancet*. 394(10206): 1352-63. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31817-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31817-3)
72. Stone JH, Khosroshahi A, Zhang W, et al. 2024. Inebilizumab for Treatment of IgG4-Related Disease. *New England Journal of Medicine*. 392(12): 1168-77. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa2409712>
73. Crickx E, Weill JC, Reynaud CA, et al. 2020. Anti-CD20-mediated B-cell depletion in autoimmune diseases: successes, failures and future perspectives. *Kidney International*. 97(5): 885-93. <http://dx.doi.org/10.1016/j.kint.2019.12.025>
74. Herbst R, Wang Y, Gallagher S, et al. 2010. B-cell depletion in vitro and in vivo with an afucosylated anti-CD19 antibody. *J Pharmacol Exp Ther*. 335(1): 213-22. <http://dx.doi.org/10.1124/jpet.110.168062>
75. Matlawska-Wasowska K, Ward E, Stevens S, et al. 2013. Macrophage and NK-mediated killing of precursor-B acute lymphoblastic leukemia cells targeted with a-fucosylated anti-CD19 humanized antibodies. *Leukemia*. 27(6): 1263-74. <http://dx.doi.org/10.1038/leu.2013.5>
76. Amgen GmbH 2025. Clinical Study Report (CSR): A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Phase 3 Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adults With Myasthenia Gravis. Amendment 1. Stand: 03. September 2025 [unveröffentlicht].
77. Ye Y, Murdock DJ, Chen C, et al. 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Frontiers in Neurology*. 15: 1339167. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2024.1339167>
78. Rodrigues E, Umeh E, Aishwarya, et al. 2024. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis. *Muscle Nerve*. 69(2): 166-71. <http://dx.doi.org/10.1002/mus.28006>
79. Miller-Wilson LA, Arackal J, Edwards Y, et al. 2025. Epidemiology and patient characteristics of the US myasthenia gravis population: real-world evidence from a large insurance claims database. *BMJ Neurol Open*. 7(1): e001076. <http://dx.doi.org/10.1136/bmjno-2025-001076>
80. Engebretsen I, Gilhus NE, Kristiansen IS, et al. 2024. The epidemiology and societal costs of myasthenia gravis in Norway: A non-interventional study using national registry data. *European Journal of Neurology*. 31(5): e16233. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.16233>
81. Westerberg E, Punga AR 2020. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. *Brain Behav*. 10(11): e01819. <http://dx.doi.org/10.1002/brb3.1819>
82. Jul Jarbaek Nielsen J, Levison L, Andersen H 2025. Changes in Myasthenia Gravis Incidence in Denmark From 1985 to 2021: A Nationwide Population-Based Study. *Neurology*. 104(1): e210139. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000210139>

83. Antonini G, Habetswallner F, Inghilleri M, et al. 2023. Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy. *Heliyon*. 9(6): e16367. <http://dx.doi.org/10.1016/j.heliyon.2023.e16367>
84. Perrone V, Mazzoni S, Cappuccilli M, et al. 2025. Therapeutic Journey and Economic Burden of Patients with Myasthenia Gravis in Italy: Results of a Real-World Analysis. *Farmeconomia. Health economics and therapeutic pathways*. 26. <http://dx.doi.org/10.7175/fe.v26i1.1569>
85. Attarian S, Camdessanche JP, Echaniz-Laguna A, et al. 2025. Tracking myasthenia gravis severity over time: Insights from the French health insurance claims database. *European Journal of Neurology*. 32(1): e16518. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.16518>
86. Salort-Campana E, Laforet P, de Pouvourville G, et al. 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA). *Revue Neurologique*. 180(3): 202-10. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2023.09.004>
87. Keovilayhong S, Mulliez A, Feral L, et al. 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in France: Incidence, prevalence, and comorbidities based on national healthcare insurance claims data. *Revue Neurologique*. 180(5): 451-8. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2024.02.392>
88. Carey IM, Banchoff E, Nirmalanathan N, et al. 2021. Prevalence and incidence of neuromuscular conditions in the UK between 2000 and 2019: A retrospective study using primary care data. *PloS One*. 16(12): e0261983. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0261983>
89. Garcia Estevez DA, Lopez Diaz LM, Pardo Parrado M, et al. 2020. Epidemiology of myasthenia gravis in the province of Ourense (Galicia, Spain). *Neurologia (Engl Ed)*. 38(2): 75-81. <http://dx.doi.org/10.1016/j.nrleng.2020.06.013>
90. Sobieszczuk E, Napiorkowski L, Szczudlik P, et al. 2021. Myasthenia Gravis in Poland: National Healthcare Database Epidemiological Study. *Neuroepidemiology*. 1-8. <http://dx.doi.org/10.1159/000512973>
91. Vissing J, Atula S, Savolainen M, et al. 2024. Epidemiology of myasthenia gravis in Denmark, Finland and Sweden: a population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 95(10): 919-26. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2023-333097>
92. Amgen GmbH 2026. STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdatenanalysen (STROSA) zur InGef-Datenauswertung Prävalenz und Inzidenz – Krankheitslast bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) in Deutschland. Data on file.
93. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+)). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6795/2024-09-19_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-1048_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
94. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7580/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1048.pdf [Abgerufen am: 25.05.2025]
95. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025. Bevölkerung nach Altersgruppen 2011 bis 2024. Datenstand: 20. Juni 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft->

- Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/bevoelkerung-altergruppen-deutschland-absolut-basis-2022.html#:~:text=Table title:%20Seite%20teilen%20Table content:%20header:%20%7C%20Berichts%2D,684%20%7C%20nachrichtlich::%2013%20325%20677%20%7C [Abgerufen am: 10.11.2025]
96. Bundesministerium für Gesundheit (BMG) 2025. Gesetzliche Krankenversicherung – Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand – Jahresdurchschnitt 2024 (Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/13). Stand: 26. März 2025 URL: https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2024.pdf [Abgerufen am: 12.01.2026]
97. Amgen GmbH 2026. Berechnung der Größe der Zielpopulation von Inebilizumab (Uplizna®). Data on file.
98. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6771/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]
99. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-6774/2024-08-15_AM-RL-XII_Rozanolixizumab_D-1042_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
100. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf [Abgerufen am: 29.04.2025]
101. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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 (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf [Abgerufen am: 28.04.2025]

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 3-10 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 3-8 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 versus 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 3-8: Angaben zum Behandlungsmodus (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 (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inebilizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	kontinuierlich: 1x 300 mg alle 6 Monate i.v.	2,0	1,0	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
AChR-Antikörper-positiv					
Efgartigimod alfa i.v.	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	in Zyklen: körpergewichtsabhängig 1x 10 mg/kg Körpergewicht 1x wöchentlich pro 4 Wochenzyklus i.v.	1,0 bis 7,4	4,0	4,0 bis 29,6
Efgartigimod alfa s.c.	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	in Zyklen: 1x 1.000 mg 1x wöchentlich pro 4 Wochenzyklus s.c.	1,0 bis 7,4	4,0	4,0 bis 29,6
Ravulizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	kontinuierlich: körpergewichtsabhängig 1x 3.000 mg bis 3.600 mg alle 8 Wochen i.v.	6,5	1,0	6,5
Eculizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie ^a	kontinuierlich: 1x 1.200 mg alle 12 bis 16 Tage i.v.	22,8 bis 30,4	1,0	22,8 bis 30,4

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (gegebenenfalls Spanne)	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)
Zilucoplan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	kontinuierlich: körpergewichtsabhängig 1x täglich 16,6 mg bis 32,4 mg s.c.	365,0	1,0	365,0
Rozanolixizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	in Zyklen: körpergewichtsabhängig 1x 280 mg bis 840 mg 1x wöchentlich pro 6 Wochenzyklus s.c.	2,7 bis 5,2	6,0	16,2 bis 31,2
MuSK-Antikörper-positiv					
Rozanolixizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	in Zyklen: körpergewichtsabhängig 1x 280 mg bis 840 mg 1x wöchentlich pro 6 Wochenzyklus s.c.	2,7 bis 5,2	6,0	16,2 bis 31,2
<p>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.</p> <p>a: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1).</p>					

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-8 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi von Inebilizumab und der Wirkstoffe der ZVT in Tabelle 3-8 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen.

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskelspezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind (2).

Efgartigimod alfa, Ravulizumab, Zilucoplan und Rozanolixizumab sind indiziert als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit gMG, die AChR-Antikörper positiv sind (3-6). Rozanolixizumab ist zusätzlich indiziert als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit gMG, die MuSK-Antikörper positiv sind (6). Eculizumab ist indiziert für die Behandlung von Patienten mit refraktärer gMG ab 6 Jahren, die AChR-Antikörper positiv sind (7). Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1). Somit fallen sowohl für Inebilizumab als auch für die Wirkstoffe der ZVT gleichermaßen Kosten für eine Standardtherapie an, weshalb diese nicht separat aufgeführt werden.

Da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung handelt, liegt ein kontinuierlicher Therapiebedarf vor. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA werden initiale Induktionsschemata nicht in die Kostenberechnung einbezogen, da diese nur einmal zu Beginn der Behandlung anfallen. Für die langfristige Betrachtung der Jahrestherapiekosten ist allein die Erhaltungstherapie relevant, da nach Behandlungsbeginn in der Regel keine wiederholte Induktion oder Dosisanpassung erforderlich ist (8). Daher werden bei der Berechnung der Jahrestherapiekosten ausschließlich Dosierungen der Erhaltungsphase berücksichtigt. Eine maximale Therapiedauer ist in den Fachinformationen nicht angegeben. In diesen Fällen wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Inebilizumab

Die empfohlene Erhaltungsdosis von Inebilizumab entspricht laut Fachinformation 300 mg (3 Durchstechflaschen [DSF] je 100 mg) als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Die Infusion erfolgt über ca. 90 Minuten. Inebilizumab ist für die kontinuierliche Behandlung bestimmt.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efgartigimod alfa (i.v./s.c.)

Die empfohlene Dosis von Efgartigimod alfa beträgt 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion oder 1.000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen (1 Zyklus). Nachfolgende Behandlungszyklen erfolgen patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von 120 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 1.200 mg (3 DSF) je Infusion.

Ravulizumab

Ravulizumab wird als intravenöse Infusion angewendet und abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten dosiert. Bei erwachsenen Patientinnen und Patienten (im Alter von ≥ 18 Jahren) beträgt die Erhaltungsdosis 3.000 mg bis 3.600 mg pro Gabe und sollte jeweils im Abstand von 8 Wochen gegeben werden. Die Infusionsdauer von Ravulizumab beträgt körpergewichtsabhängig für jede Erhaltungsdosis mindestens 30 bis 55 Minuten.

Eculizumab

Bei Eculizumab beträgt die empfohlene Erhaltungsdosis 1.200 mg als intravenöse Infusion. Die Infusion erfolgt über 25 bis 45 Minuten alle 14 ± 2 Tage (12 bis 16 Tage).

Zilucoplan

Die empfohlene Dosis von Zilucoplan beträgt körperlsgewichtsabhängig 16,6 mg bis 32,4 mg als subkutane Injektion. Die Injektionen erfolgen einmal täglich und jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab wird als subkutane Infusion einmal wöchentlich über einen Behandlungszyklus von 6 Wochen gegeben. Die Dosierung beträgt körperlsgewichtsabhängig 280 mg bis 840 mg. Nachfolgende Behandlungszyklen erfolgen patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung. Im klinischen Entwicklungsprogramm von Rozanolixizumab hatten die meisten Patientinnen und Patienten behandlungsfreie Intervalle von 4 bis 13 Wochen zwischen den Behandlungszyklen.

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

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-9 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 3-9: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	2,0 Tage	300 mg	600 mg 6,0 DSF à 100 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
AChR-Antikörper-positiv				
Efgartigimod alfa i.v.	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	4,0 bis 29,6 Tage	777 mg	Unter Berücksichtigung verfügbarer Wirkstärken: 3.200 mg^b 8,0 DSF à 400 mg bis 23.680 mg^b 59,2 DSF à 400 mg
Efgartigimod alfa s.c.	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	4,0 bis 29,6 Tage	1.000 mg	4.000 mg 4,0 FSP à 1.000 mg bis 29.600 mg 29,6 FSP à 1.000 mg
Ravulizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	6,5 Tage	3.300 mg	21.450 mg 19,5 DSF à 1.100 mg

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

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (gegebenenfalls Spanne)	Verbrauch pro Gabe (gegebenenfalls Spanne) ^a	Jahresverbrauch pro Patient (gegebenenfalls Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Eculizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie ^c	22,8 bis 30,4 Tage	1.200 mg	27.360 mg 91,2 DSF à 300 mg bis 36.480 mg 121,6 DSF à 300 mg
Zilucoplan	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	365,0 Tage	32,4 mg	11.826 mg 365,0 FSP à 32,4 mg
Rozanolixizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	16,2 bis 31,2 Tage	560 mg	9.072 mg 16,2 DSF à 560 mg bis 17.472 mg 31,2 DSF à 560 mg
MuSK-Antikörper-positiv				
Rozanolixizumab	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	16,2 bis 31,2 Tage	560 mg	9.072 mg 16,2 DSF à 560 mg bis 17.472 mg 31,2 DSF à 560 mg
<p>a: Für körpergewichts-abhängige Therapien wird das durchschnittliche Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten gemäß Statistischem Bundesamt von 77,7 kg berücksichtigt (9).</p> <p>b: Unter Berücksichtigung der verfügbaren Wirkstärken ergibt sich für die Anwendung mit Efgartigimod alfa i.v. ein Verwurf pro Gabe und Patientin bzw. Patient und damit ein höherer Jahresdurchschnittsverbrauch.</p> <p>c: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-9 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).

Basis für die Berechnung des Jahresdurchschnittsverbrauchs pro Patientin bzw. Patient und Jahr waren die Angaben zur Dosierung in den Fachinformationen von Inebilizumab und den Wirkstoffen der ZVT sowie die anhand der angenommenen Behandlungsdauer abgeleiteten Behandlungstage pro Patientin bzw. Patient und Jahr (2-7, 10).

Zu bewertendes Arzneimittel

Inebilizumab

Inebilizumab wird als intravenöse Infusion in einer Dosierung von 300 mg alle 6 Monate angewandt. Dies entspricht 2 Behandlungstagen pro Jahr, an denen jeweils 3 DSF à 100 mg benötigt werden. Somit ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 600 mg.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efgartigimod alfa (i.v./s.c.)

Efgartigimod alfa kann sowohl als intravenöse Infusion als auch subkutane Injektion angewandt werden. Als intravenöse Infusion beträgt die Dosierung 10 mg/kg Körpergewicht. Das durchschnittliche Körpergewicht einer Patientin bzw. eines Patienten beträgt gemäß Statistischem Bundesamt 77,7 kg (9). Damit ergibt sich eine Dosierung von 777 mg je Gabe. Die Infusion wird einmal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus) und anschließend patientenindividuell bis zu 7,4 Zyklen gegeben. Pro Gabe werden 2 DSF à 400 mg benötigt. Bei jährlich 4,0 bis 29,6 Behandlungstagen ergibt sich somit ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 3.200 mg bis 23.680 mg als intravenöse Infusion. Als subkutane Injektion beträgt die Dosierung 1.000 mg an ebenfalls 4,0 bis 29,6 Tagen pro Jahr. Es werden hierfür 4,0 bis 29,6 Fertigspritzen Injektionslösung benötigt, was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 4.000 mg bis 29.600 mg entspricht.

Ravulizumab

Ravulizumab wird abhängig vom Körpergewicht alle 8 Wochen angewandt, was 6,5 Behandlungstagen pro Jahr entspricht. Patientinnen und Patienten von ≥ 40 kg bis < 60 kg Körpergewicht erhalten 3.000 mg Ravulizumab, bei einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg 3.300 mg und bei mehr als 100 kg 3.600 mg. Da das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen in Deutschland gemäß Statistischem Bundesamt bei 77,7 kg liegt, wird ausschließlich die Dosierung für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg berücksichtigt (9). Dies entspricht auch dem Vorgehen des G-BA in früheren Verfahren (8). Für die Dosierung von 3.300 mg werden je Gabe 3 DSF à 1.100 mg benötigt, was bei 6,5 Behandlungstagen pro Jahr einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 21.450 mg entspricht.

Eculizumab

Eculizumab wird in einer Dosierung von 1.200 mg alle 14 Tage \pm 2 Tage (12 bis 16 Tage) angewandt. An den 22,8 bis 30,4 Behandlungstagen pro Jahr werden 4 DSF à 300 mg benötigt. Entsprechend ergibt sich ein Jahresdurchschnittsverbrauch von 27.360 mg bis 36.480 mg.

Zilucoplan

Zilucoplan wird täglich als subkutane Injektion angewandt. Die Dosierung ist abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Bei einem Körpergewicht von < 56 kg entspricht die Dosierung 16,6 mg, bei ≥ 56 kg bis < 77 kg werden 23,0 mg genutzt und bei einem Körpergewicht ≥ 77 kg sind es 32,4 mg Zilucoplan. Basierend auf dem statistischen Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen von 77,7 kg, wird ausschließlich die Dosierung von 32,4 mg berücksichtigt (9). Der G-BA folgt diesem Vorgehen in der Bewertung von Zilucoplan (8). Pro Behandlungstag wird eine Fertigspritze Injektionslösung à 32,4 mg benötigt, was bei 365 Behandlungstagen pro Jahr einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 11.826 mg entspricht.

Rozanolixizumab

Rozanolixizumab wird einmal wöchentlich über einen Behandlungszyklus von 6 Wochen gegeben. Bei 2,7 bis 5,2 Behandlungen pro Zyklus ergeben sich 16,2 bis 31,2 Behandlungstage pro Jahr. Die Dosierung erfolgt abhängig vom Körpergewicht der Patientinnen und Patienten. Die wöchentliche Dosis bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 35 kg bis < 50 kg beträgt 280 mg, bei ≥ 50 kg bis < 70 kg 420 mg, bei ≥ 70 kg bis < 100 kg werden 560 mg eingesetzt und bei Patientinnen und Patienten ≥ 100 kg Körpergewicht beträgt die Dosis 840 mg pro Gabe. Gemäß Statistischem Bundesamt entspricht das Durchschnittsgewicht eines Erwachsenen in Deutschland 77,7 kg (9). Daher wird ausschließlich die Dosierung von 560 mg (Patientinnen und Patienten mit ≥ 70 kg bis < 100 kg Körpergewicht) berücksichtigt. Pro Gabe wird 1 DSF à 560 mg benötigt, was einem Jahresdurchschnittsverbrauch von 9.072 mg bis 17.472 mg entspricht.

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

Geben Sie in Tabelle 3-10 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 3-10: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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		
Inebilizumab (Uplizna®)	100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 3 DSF 10 mg/ml 55.913,21 €	52.721,52 € (55.913,21 € - 3.189,92 € ^a - 1,77 € ^b)
Zweckmäßige Vergleichstherapie		
AChR-Antikörper-positiv		
Efgartigimod alfa (Vyvgart)	400 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF 20 mg/ml 7.437,15 €	7.013,94 € (7.437,15 € - 421,44 € ^a - 1,77 € ^b)
Efgartigimod alfa (Vyvgart)	1.000 mg Injektionslösung 1 FSP 200 mg/ml 14.816,64 €	13.971,98 € (14.816,64 € - 842,89 € ^a - 1,77 € ^b)
Ravulizumab (ULTOMIRIS)	1.100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF 100 mg/ml 16.418,81 €	15.479,95 € (16.418,81 € - 937,09 € ^a - 1,77 € ^b)
Eculizumab (Soliris)	300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung 1 DSF 10 mg/ml 5.877,85 €	5.540,99 € (5.877,85 € - 335,09 € ^a - 1,77 € ^b)
Zilucoplan (Zilbrysq®)	32,4 mg Injektionslösung 28 FSP 40 mg/ml 23.780,08 €	22.420,82 € (23.780,08 € - 1.357,49 € ^a - 1,77 € ^b)
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	560 mg Injektionslösung 1 DSF 140 mg/ml 17.311,85 €	16.324,69 € (17.311,85 € - 985,39 € ^a - 1,77 € ^b)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (zum Beispiel 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
MuSK-Antikörper-positiv		
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	560 mg Injektionslösung 1 DSF 140 mg/ml 17.311,85 €	16.324,69 € (17.311,85 € - 985,39 € ^a - 1,77 € ^b)
Stand Lauer Taxe: 15.12.2025 a: Rabatt nach § 130a Abs. 1 SGB V b: Rabatt nach § 130 Abs. 1 SGB V		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-10 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Maßgeblich für die Berechnung der Therapiekosten ist der Apothekenverkaufspreis, der sich aus der Arzneimittelpreisverordnung sowie der gesetzlichen Mehrwertsteuer von 19 % ergibt. Die Kostenberechnung erfolgte auf Grundlage der Angaben zum Verbrauch des zu bewertenden Arzneimittels und der ZVT in Abschnitt 3.3.2. Die Arzneimittelpreise wurden der Lauer-Taxe zum Stand 15.12.2025 entnommen. Zur Berechnung der entstehenden Kosten für die GKV wurden gemäß §§ 130 und 130a SGB V die gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte sowie der Apothekenabschlag berücksichtigt. Für alle Arzneimittel wurde ein Apothekenrabatt in Höhe von 1,77 € abgezogen.

Zu bewertendes Arzneimittel

Inebilizumab (Uplizna®)

Inebilizumab zur intravenösen Anwendung ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Packungsgröße von 3 DSF mit je 100 mg in 10 ml erhältlich (2). Nach Abzug des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis und des Apothekenrabatts ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

100 mg (Infusionslösungskonzentrat, 3 DSF): 55.913,21 € - 3.189,92 € - 1,77 € = 52.721,52 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efgartigimod alfa (Vyvgart) (i.v./s.c.)

Zur intravenösen Anwendung ist Efgartigimod alfa als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Konzentration von 20 mg/ml erhältlich. Jede Packung enthält 1 DSF mit 400 mg des Wirkstoffs (4). Als erstattungsrelevante Kosten für die GKV ergeben sich nach

Abzug des Apothekenrabatts und des Herstellerabschlags für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel:

400 mg (Infusionslösungskonzentrat, 1 DSF): $7.437,15 \text{ €} - 421,44 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 7.013,94 \text{ €}$

Die subkutane Applikationsform von Efgartigimod alfa ist in einer Fertigspritze mit 1.000 mg Injektionslösung pro Packung verfügbar (3). Unter Berücksichtigung des gesetzlichen Herstellerabschlags für patentgeschützte, nicht festbetragsgeregelte Arzneimittel sowie des Apothekenabschlags ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

1.000 mg (Injektionslösung, 1 Fertigspritze): $14.816,64 \text{ €} - 842,89 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 13.971,98 \text{ €}$

Ravulizumab (ULTOMIRIS)

Ravulizumab als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung zur intravenösen Anwendung ist in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Die wirtschaftlichste Packungsgröße enthält 1 DSF mit je 1.100 mg des Wirkstoffs in 11 ml (10). Nach Abzug des Apothekenrabatts und des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

1.100 mg (Infusionslösungskonzentrat, 1 DSF): $16.418,81 \text{ €} - 937,09 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 15.479,95 \text{ €}$

Eculizumab (Soliris)

Eculizumab zur intravenösen Anwendung ist als Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Konzentration von 10 mg/ml erhältlich. Jede Packung enthält 1 DSF mit 300 mg des Wirkstoffs (7). Als erstattungsrelevante Kosten für die GKV ergeben sich nach Abzug des Apothekenrabatts und des Herstellerabschlags nach § 130a Absatz (Abs.) 1 SGB V:

300 mg (Infusionslösungskonzentrat, 1 DSF): $5.877,85 \text{ €} - 335,09 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 5.540,99 \text{ €}$

Zilucoplan (Zilbrysq®)

Zilucoplan wird subkutan angewendet und ist als Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung in einer Konzentration von 40 mg/ml in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Die zur Berechnung herangezogene Packung enthält 28 Fertigspritzen mit jeweils 32,4 mg Injektionslösung des Wirkstoffs (5). Nach Abzug des Apothekenrabatts sowie des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

32,4 mg (Injektionslösung, 28 Fertigspritzen): $23.780,08 \text{ €} - 1.357,49 \text{ €} - 1,77 \text{ €} = 22.420,82 \text{ €}$

Rozanolixizumab (Rystiggo®)

Rozanolixizumab zur subkutanen Anwendung ist als Konzentrat zur Herstellung einer Injektionslösung in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich. Bei der Packungsgröße zu 560 mg enthält jede Einheit 1 DSF mit einer Konzentration von 140 mg/ml (6). Nach Abzug des Apothekenrabatts und des Rabatts für patentgeschützte, nicht festbetragsgebundene

Arzneimittel auf den Herstellerabgabepreis ergeben sich für die GKV folgende erstattungsrelevante Kosten:

560 mg (Injektionslösung, 1 DSF): 17.311,85 € - 985,39 € - 1,77 € = 16.324,69 €

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 3-11 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 3-11: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel 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 et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1,0	2,0
		Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	1,0	2,0

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

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 et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
		Prämedikation mit einem Kortikosteroid z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg intravenös	1,0	2,0
		Prämedikation mit einem Antihistaminikum z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	1,0	2,0
		Prämedikation mit einem Antipyretikum z. B. Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg oral ^a	1,0	2,0
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
AChR-Antikörper-positiv				
Efgartigimod alfa i.v. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	4,0	4,0 bis 29,6
		Infusion, Dauer mind. 60 min (EBM-Ziffer 02101)	4,0	4,0 bis 29,6
Efgartigimod alfa s.c. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	keine	–	–
Ravulizumab (ULTOMIRIS)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1,0	6,5
		Infusion (EBM-Ziffer 02100)	1,0	6,5
Eculizumab (Soliris)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie ^b	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	1,0	22,8 bis 30,4
		Infusion (EBM-Ziffer 02100)	1,0	22,8 bis 30,4

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 et cetera	Anzahl der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zilucoplan (Zilbrysq®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	keine	–	–
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	6,0	16,2 bis 31,2
MuSK-Antikörper-positiv				
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Zuschlag für die Herstellung parenteraler Lösungen mit monoklonalen Antikörpern	6,0	16,2 bis 31,2
<p>a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.</p> <p>b: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1).</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die in Tabelle 3-11 aufgeführten zusätzlichen GKV-Leistungen basieren auf den Fachinformationen von Inebilizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab, Eculizumab, Zilucoplan und Rozanolixizumab (2-7, 10), der Hilfstaxe (11) sowie dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog (Stand: 4. Quartal 2025) (12). Zusätzliche symptomatische und diagnostische Behandlungen sowie sonstige Pauschalen für die Behandlung einer Patientin bzw. eines Patienten fallen unabhängig von den gewählten Therapieoptionen für alle Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet an. Die damit verbundenen Kosten werden daher nicht berücksichtigt.

Zu bewertendes Arzneimittel

Inebilizumab

In der Erhaltungsphase wird Inebilizumab alle 6 Monate als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von ca. 90 Minuten angewandt. Pro Behandlungstag fallen Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an. Vor einer Infusion mit Inebilizumab wird eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg i.v.), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg oral) und einem Antipyretikum (z. B. Paracetamol 500 mg bis 650 mg oral) empfohlen. Nach Beendigung der Infusion mit Inebilizumab sollten die Patientinnen und Patienten für mindestens eine Stunde auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden.

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Efgartigimod alfa (i.v./s.c.)

Efgartigimod alfa wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von einer Stunde einmal wöchentlich innerhalb eines 4-Wochen-Zyklus angewandt. Die Herstellung einer parenteralen Efgartigimod-Lösung erfolgt analog zu der Herstellung einer parenteralen Lösung mit einem monoklonalen Antikörper und ist daher gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe einmal pro Behandlungstag abrechnungsfähig.

Für die subkutane Applikationsform von Efgartigimod alfa fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen an.

Ravulizumab

Ravulizumab wird als intravenöse Infusion über einen Zeitraum von mindestens 30 bis 55 Minuten alle 8 Wochen gegeben. Bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von ≥ 60 kg bis < 100 kg beträgt die Mindestdauer der Infusion 40 Minuten. Pro Behandlungstag fallen Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an.

Eculizumab

Bei der Behandlung mit Eculizumab handelt es sich um eine intravenöse Infusion über einen Zeitraum von 25 bis 45 Minuten, die in der Erhaltungsphase alle 14 Tage \pm 2 Tage (12 bis 16 Tage) gegeben wird. Pro Behandlungstag fallen Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an. Nach der Infusion mit Eculizumab sollten die Patientinnen und Patienten eine Stunde lang überwacht werden.

Zilucoplan

Für Zilucoplan fallen keine Kosten für zusätzlich notwendige oder sonstige GKV-Leistungen an.

Rozanolixizumab

Bei der Behandlung mit Rozanolixizumab handelt es sich um eine subkutane Infusion, die in der Erhaltungsphase einmal wöchentlich über einen Behandlungszyklus von 6 Wochen

gegeben wird. In klinischen Studien variierten die Infusionszeiten zwischen 1 und 30 Minuten. Die mediane Infusionsdauer beträgt 5 Minuten. Gemäß EBM-Gebührenkatalog kann die Dauer der Infusion erst ab einem Zeitraum von mindestens 10 Minuten abgerechnet werden, weshalb für Rozanolixizumab keine derartigen zusätzlichen GKV-Kosten anfallen. Pro Behandlungstag fallen Kosten zur Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern gemäß Anlage 3 der Hilfstaxe an.

Herstellung parenteraler Zubereitungen

Die Berechnung der Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen sind aufgrund von dynamischen Verhandlungen in Bezug auf die Hilfstaxe und aufgrund einer Vielzahl in der GKV-Versorgung bestehender und größtenteils nicht in öffentlichen Verträgen geregelter Abrechnungsmodalitäten mit hohen Unsicherheiten behaftet. Aus diesem Grund werden diese im Folgenden nicht berücksichtigt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-11 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 3-12: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Infusion (EBM-Ziffer 02100)	8,30 €
Infusion, Dauer mind. 60 min (EBM-Ziffer 02101)	20,45 €
Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	54,90 €
Intravenöse Gabe von Kortikosteroiden Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg	17,83 € bis 20,37 €
Orale Gabe von Antihistaminika Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	0,15 € bis 0,18 €
Orale Gabe von Antipyretika Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg ^a	0,17 € bis 0,33 €
Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.	
a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen wurden den jeweiligen Fachinformationen, der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2025) und dem EBM-Katalog der Kassenärztlichen Bundesvereinigung (Stand: 4. Quartal 2025) entnommen.

Prämedikation

Gemäß Fachinformation von Inebilizumab erfolgt eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg i.v.), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg oral) sowie einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500 mg bis 650 mg oral) etwa 30 bis 60 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion.

Kortikosteroid

Für die Berechnung wird Methylprednisolon (Methylprednisolut® 32 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Infusionslösung, 3 Stück = 17,83 € sowie Metypred® 125 mg GALEN Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions- oder Infusionslösung, 1 Stück = 20,37 €) als Glukokortikoid-Therapie angenommen. Bei den aus der Lauer-Taxe entnommenen Preisen wurden die Herstellerrabatte sowie Pflichtrabatte der Apotheke (1,77 €) berücksichtigt.

Antihistaminikum

Für die Berechnung wird Diphenhydramin (Vivinox Sleep Schlafdragees 25 mg, 20 Stück Packung = 2,98 €, Emesan® Tabletten 50 mg, 50 Stück Packung = 8,77 €) als Antihistaminika-Therapie mit den bestehenden Festbeträgen angenommen.

Antipyretikum

Für die Berechnung wird Paracetamol (Paracetamol Heumann 500 mg, 20 Stück Packung = 3,30 €) als Antipyretika-Therapie mit dem bestehenden Festbetrag angenommen.

Geben Sie in Tabelle 3-13 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-11 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-12 (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 3-13: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (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			
Inebilizumab (Uplizna®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Ambulante Betreuung 2h (EBM-Ziffer 01510)	109,80 €
		Methylprednisolon 80 mg bis 125 mg	35,66 € bis 40,74 €
		Diphenhydramin 25 mg bis 50 mg	0,30 € bis 0,35 €
		Paracetamol 500 mg bis 1.000 mg ^a	0,33 € bis 0,66 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie			
AChR-Antikörper-positiv			
Efgartigimod alfa i.v. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Infusion, Dauer mind. 60 min (EBM-Ziffer 02101)	81,80 € bis 605,32 €
Efgartigimod alfa s.c. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Keine	–
Ravulizumab (ULTOMIRIS)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Infusion (EBM-Ziffer 02100)	53,95 €
Eculizumab (Soliris)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie ^b	Infusion (EBM-Ziffer 02100)	189,24 € bis 252,32 €
Zilucoplan (Zilbrysq®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Keine	–

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
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Keine	–
MuSK-Antikörper-positiv			
Rozanolixizumab (Rystiggo®)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	Keine	–
<p>Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.</p> <p>a: Die in der Fachinformation angegebene Dosierung von maximal 650 mg Paracetamol in der Prämedikation kann durch Tabletten nicht erreicht werden. In Übereinstimmung mit der Vorgehensweise des G-BA wird daher eine Dosierung von 500 mg bis 1.000 mg verwendet.</p> <p>b: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1).</p> <p>Quellen: (2-6, 10, 12-17)</p>			

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-14 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 3-14: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patienten-Gruppe	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 ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Inebilizumab (Uplizna [®])	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	105.443,04 €	146,09 € bis 151,55 €	–	105.589,13 € bis 105.594,59 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
AChR-Antikörper-positiv					
Efgartigimod alfa i.v. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	56.111,52 € bis 415.225,25 €	81,80 € bis 605,32 €	–	56.193,32 € bis 415.830,57 €
Efgartigimod alfa s.c. (Vyvgart)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	55.887,92 € bis 413.570,61 €	–	–	55.887,92 € bis 413.570,61 €
Ravulizumab (ULTOMIRIS)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	301.859,03 €	53,95 €	–	301.912,98 €
Eculizumab (Soliris)	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie ^b	505.338,29 € bis 673.784,38 €	189,24 € bis 252,32 €	–	505.527,53 € bis 674.036,70 €

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 ^a	Jahres-therapiekosten pro Patient in Euro
Zilucoplan (Zilbrysq [®])	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	292.271,40 €	–	–	292.271,40 €
Rozanolixizumab (Rystiggo [®])	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	264.459,98 € bis 509.330,33 €	–	–	264.459,98 € bis 509.330,33 €
MuSK-Antikörper-positiv					
Rozanolixizumab (Rystiggo [®])	Erwachsene Patientinnen und Patienten mit MuSK-AK-positiver gMG, zusätzlich zur Standardtherapie	264.459,98 € bis 509.330,33 €	–	–	264.459,98 € bis 509.330,33 €
<p>a: Die Kosten für die Herstellung von parenteralen Zubereitungen mit monoklonalen Antikörpern und für die Herstellung sonstiger parenteraler Lösungen werden aufgrund der bestehenden Unsicherheit in Bezug auf die tatsächlichen Kosten bzw. Abrechnungsmodalitäten nicht berücksichtigt.</p> <p>b: Obwohl die Zulassung von Eculizumab nicht explizit einen Zusatz zur Standardtherapie beschreibt, geht der G-BA davon aus, dass auch Eculizumab als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie eingesetzt wird (1).</p> <p>Quelle: (18)</p>					

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland, 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.

Inebilizumab wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper- oder Anti-muskel-spezifische Tyrosinkinase (MuSK)-Antikörper-positiv sind. Eine umfassende quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile ist aufgrund neu verfügbarer Zusatztherapieoptionen und sich verändernder Behandlungsalgorithmen nicht möglich. Nachfolgend werden daher einige Aspekte, die Einfluss auf den Versorgungsanteil von Inebilizumab nehmen, qualitativ diskutiert.

Kontraindikation

Der Anteil an Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Inebilizumab kontraindiziert ist, ist gering und hat nur einen marginalen Einfluss auf die Versorgungsanteile (2, 19). Kontraindikationen können dem Abschnitt 3.4 entnommen werden (2).

Therapieabbrüche

In der Studie MINT wurden Patientinnen und Patienten im Inebilizumab-Arm mit einer medianen Dauer von 8,9 Monaten behandelt. Im Studienverlauf brachen ca. 2,1 % bzw. 4,2 % der Teilnehmerinnen und Teilnehmer mit AChR-Antikörper-positiver bzw. MuSK-Antikörper-positiver gMG die Behandlung mit Inebilizumab aufgrund von unerwünschten Ereignissen ab (20).

Patientenpräferenzen

Daten über Patientenpräferenzen, die einen Rückschluss auf die Versorgungsanteile zulassen, liegen nicht vor.

Ambulanter und stationärer Versorgungsbereich

Die Therapie mit Inebilizumab kann sowohl ambulant als auch stationär erfolgen. Es ist jedoch davon auszugehen, dass der Anteil an Patientinnen und Patienten, die stationär behandelt werden, gering ist.

Eine quantitative Einschätzung der zu erwartenden Versorgungsanteile von Inebilizumab ist auf Basis der oben beschriebenen Aspekte nicht möglich.

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 ergeben sich keine Änderungen.

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 Recherche 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 Recherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Recherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zu den Behandlungsmodi, der Dosierung und Dauer der Behandlung wurden den aktuellen Fachinformationen von Inebilizumab und den Wirkstoffen der ZVT entnommen (2-7).

Die Arzneimittelkosten wurden der Lauer-Taxe (Stand: 15.12.2025) entnommen und die Jahrestherapiekosten berechnet. Die Identifikation zusätzlicher GKV-Leistungen gemäß der Fachinformationen erfolgte auf Grundlage der in der Hilfstaxe sowie im EBM-Katalog beschriebenen abrechnungsfähigen Leistungen. Die monetäre Bewertung der zusätzlich berücksichtigten GKV-Leistungen erfolgte auf Basis des EBM-Katalogs (Stand: 4. Quartal 2025) sowie der Lauer-Taxe.

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. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: <https://www.g->

- [ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf) [Abgerufen am: 29.04.2025]
2. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna® (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
 3. argenx BV 2025. Fachinformation Vyvgart 1000 mg Injektionslösung. Stand: Juni 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024238> [Abgerufen am: 15.12.2025]
 4. argenx BV 2026. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Januar 2026. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/023868> [Abgerufen am: 30.01.2026]
 5. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand: November 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024236> [Abgerufen am: 30.01.2026]
 6. UCB Pharma S.A. 2025. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/024268/rystiggo-140-mg-ml-injektionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
 7. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation Soliris 300 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Juli 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/010559> [Abgerufen am: 15.12.2025]
 8. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. 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) Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-10739/2024-08-15_AM-RL-XII_Zilucoplan_D-1041_TrG.pdf [Abgerufen am: 25.04.2025]
 9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2025. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht. Ergebnisse auf Grundlage des Zensus 2021. Datenstand: 08. August 2025. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html#104708> [Abgerufen am: 13.01.2026]
 10. Alexion Europe SAS 2025. Fachinformation ULTOMIRIS. Stand: September 2025. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/022477/ultomiris-300mg-3ml-1100mg-11ml-konzentrat-zur-herstellung-einer-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
 11. GKV-Spitzenverband 2022. Hilfstaxe - Anlage 3 Preisbildung für parenterale Lösungen. Stand: 01. März 2022. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertr_aege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf [Abgerufen am: 05.06.2025]
 12. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2025. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). Stand: 4. Quartal 2025. URL: <https://ebm.kbv.de/> [Abgerufen am: 12.12.2025]
 13. Aristo Pharma GmbH 2017. Fachinformation Emesan® Tabletten. Stand: Mai 2017. URL: <https://fachinformation.srz.de/pdf/aristo/emesantabletten50mgtablette.pdf> [Abgerufen am: 15.12.2025]
 14. Dr. Gerhard Mann chem.-pharm. Fabrik GmbH 2021. Fachinformation Vivinox® Sleep Schlafdragees. Stand: März 2021. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/004429/vivinox-r-sleep-schlafdragees> [Abgerufen am: 15.12.2025]

15. GALENpharma GmbH 2024. Fachinformation Metypred[®] 125/250/forte 1000 mg. Stand: September 2024. URL: <https://galenpharma.de/produkt/metypred-forte-galen/> [Abgerufen am: 15.12.2025]
16. HEUMANN PHARMA GmbH & Co. Generica KG 2025. Fachinformation Paracetamol HEUMANN 500 mg Tabletten bei Schmerzen und Fieber. Stand: November 2025. URL: https://www.heumann.de/fileadmin/user_upload/produkte/infos/Fachinformation-Paracetamol-500-mg-Heumann-Tabletten.pdf [Abgerufen am: 30.01.2026]
17. mibe GmbH Arzneimittel 2024. Fachinformation Methylprednisolot[®] 16 mg / -32 mg Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektions-/Infusionslösung. Stand: Oktober 2024. URL: <https://www.fachinfo.de/fi/pdf/021777/methylprednisolot-r-16-mg-32-mg-pulver-und-loesungsmittel-zur-herstellung-einer-injektions-infusionsloesung> [Abgerufen am: 15.12.2025]
18. Amgen GmbH 2025. Berechnung der Jahrestherapiekosten. Data on file.
19. Amgen Europe B.V. 2025. Uplizna[®] (Inebilizumab) – European Union Risk Management Plan, Version 3.2. Stand: 31. Oktober 2025.
20. Amgen GmbH 2025. Clinical Study Report (CSR): A Randomized, Double-Blind, Multicenter, Placebo-Controlled Phase 3 Study with Open-label Period to Evaluate the Efficacy and Safety of Inebilizumab in Adults With Myasthenia Gravis. Amendment 1. Stand: 03. September 2025 [unveröffentlicht].

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.

Die Fachinformation von Inebilizumab (Uplizna[®]) benennt die folgenden Anforderungen (1):

Anforderungen an die Diagnostik

Es sind keine über die ärztliche Routine hinausgehenden Anforderungen bei der Behandlung von Patienten mit gMG erforderlich.

Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Die Behandlung sollte unter der Aufsicht eines in der Behandlung von NMOSD oder IgG4-RD oder gMG erfahrenen Arztes eingeleitet werden, der Zugang zu entsprechender medizinischer Versorgung hat, um mögliche schwerwiegende Reaktionen, wie z. B. schwere infusionsbedingte Reaktionen, unter Kontrolle zu bringen.

Der Patient sollte während und für mindestens eine Stunde nach Beendigung der Infusion auf Infusionsreaktionen hin überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Untersuchungen vor der ersten Dosis von Inebilizumab

Vor Beginn der Behandlung sollten folgende Tests durchgeführt werden:

- Quantitative Serumimmunglobuline, B-Zellzahl und großes Blutbild (complete blood count, CBC) einschließlich Differentialblutbild (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)
- Hepatitis-B-Virus (HBV)-Screening (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)
- Hepatitis-C-Virus (HCV)-Screening und -Behandlung, die vor Einleitung der Behandlung mit Inebilizumab begonnen wurde (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation)
- Untersuchung auf aktive Tuberkulose und Test auf latente Infektion (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation)

Sämtliche Impfungen mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen sollten mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab gemäß den Impfempfehlungen stattfinden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Wird vermutet, dass ein Verlust der Wirksamkeit auf Immunogenität zurückzuführen ist, sollte der Arzt die B-Zellzahl als direktes Maß für die klinischen Auswirkungen verfolgen (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Anforderung an die Infrastruktur

Es sind keine besonderen Erfordernisse notwendig.

Behandlung und Behandlungsdauer

Dosierung

Anfangsdosen

Die empfohlene Initialdosis ist eine intravenöse Infusion von 300 mg (3 Durchstechflaschen mit je 100 mg), gefolgt von einer zweiten intravenösen Infusion von 300 mg 2 Wochen später.

Erhaltungsdosen

Die empfohlene Erhaltungsdosis beträgt 300 mg als intravenöse Infusion alle 6 Monate. Inebilizumab ist für die langfristige Behandlung bestimmt.

Aufgrund des chronischen Verlaufs der IgG4-RD sollte sich eine Behandlung über 52 Wochen hinaus nach der Aktivität der Erkrankung richten sowie nach ärztlichem Ermessen und unter Berücksichtigung der Patientenpräferenz erfolgen.

Verspätete oder ausgelassene Dosen

Wurde eine Infusion von Inebilizumab versäumt, sollte sie so schnell wie möglich nachgeholt und nicht bis zur nächsten geplanten Dosis aufgeschoben werden.

Prämedikation gegen infusionsbedingte Reaktionen

Infektionsbewertung

Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu prüfen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion ist die Infusion von Inebilizumab bis zum Abklingen der Infektion zu verschieben.

Erforderliche Prämedikation

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 – 125 mg intravenös oder gleichwertig) wird etwa 30 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion angewendet, ein Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 – 50 mg oral oder gleichwertig) sowie ein fiebersenkendes Mittel (z. B. Paracetamol 500 – 650 mg oral oder gleichwertig) werden etwa 30 – 60 Minuten vor jeder Inebilizumab-Infusion angewendet (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Besondere Patientengruppen***Ältere Patienten***

Inebilizumab wurde in klinischen Studien bei 72 älteren Patienten (≥ 65 Jahre) angewendet. Auf Basis der verfügbaren Daten scheint eine Dosisanpassung bei Patienten über 65 Jahren nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nieren- und Leberfunktionsstörung

Inebilizumab wurde nicht an Patienten mit schweren Nieren- oder Leberfunktionsstörungen untersucht. Eine Dosisanpassung auf Grundlage der Nieren- oder Leberfunktion ist jedoch nicht erforderlich, da monoklonale Immunglobulin (Ig)-G-Antikörper nicht primär über die Nieren oder Leber abgebaut werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Inebilizumab bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 0 bis 18 Jahren sind noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zur intravenösen Anwendung.

Die Durchstechflaschen nicht schütteln.

Die Durchstechflaschen aufrecht lagern.

Die zubereitete Lösung wird intravenös über eine Infusionspumpe angewendet, und zwar über eine intravenöse Infusionsleitung mit einem sterilen 0,2- oder 0,22- μm -Inline-Filter mit geringer Proteinbindung gemäß dem Schema in Tabelle 3-15 mit ansteigender Infusionsrate bis zur vollständigen Gabe (ca. 90 Minuten).

Tabelle 3-15: Empfohlene Infusionsgeschwindigkeit für die Anwendung bei Verdünnung in einem 250-ml-Infusionsbeutel

Verstrichene Zeit (Minuten)	Infusionsrate (ml/Stunde)
0 – 30	42
31 – 60	125
61 – Abschluss der Infusion	333

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den (die) Wirkstoff(e) oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

- Schwere aktive Infektion, einschließlich aktiver chronischer Infektionen wie Hepatitis B
- Aktive oder unbehandelte latente Tuberkulose
- Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) in der Anamnese
- Stark immunsupprimierter Zustand
- Aktive Malignome

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Anweisungen für Patienten zum Zeitpunkt der Verordnung

Patienten, die mit Uplizna behandelt werden, sollten eine Patientenkarte erhalten, die Informationen darüber enthält, dass die Behandlung mit Inebilizumab das Risiko für Infektionen erhöhen kann, einschließlich schwerwiegender Infektionen, Virusreaktivierung, Infektionen durch opportunistische Erreger und progressiver multifokaler Leukoenzephalopathie (PML), und wie sie im Falle von Anzeichen und Symptomen einer Infektion und PML frühzeitig ärztliche Hilfe in Anspruch nehmen sollten.

Rückverfolgbarkeit

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

Infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeit

Inebilizumab kann infusionsbedingte Reaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen; diese können Kopfschmerzen, Übelkeit, Somnolenz, Dyspnoe, Fieber, Myalgie, Hautausschlag, Palpitationen und andere Symptome umfassen. Infusionsbedingte Reaktionen traten am häufigsten bei der ersten Infusion auf, wurden aber auch bei nachfolgenden Infusionen beobachtet. Obgleich selten, traten in klinischen Studien mit Inebilizumab schwere Infusionsreaktionen auf (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor der Infusion

Eine Prämedikation mit einem Kortikosteroid (z. B. Methylprednisolon 80 – 125 mg intravenös oder gleichwertig), einem Antihistaminikum (z. B. Diphenhydramin 25 – 50 mg oral oder gleichwertig) und einem fiebersenkenden Mittel (z. B. Paracetamol 500 – 650 mg oral oder gleichwertig) sollte angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Während der Infusion

Der Patient muss hinsichtlich infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Die Empfehlungen zur Behandlung von Infusionsreaktionen hängen von der Art und dem Schweregrad der Reaktion ab. Bei lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen muss die Behandlung unverzüglich und dauerhaft abgebrochen und eine entsprechende zusätzliche Behandlung eingeleitet

werden. Bei weniger schweren Infusionsreaktionen kann die Behandlung darin bestehen, die Infusion vorübergehend zu stoppen, die Infusionsrate zu verringern und/oder eine symptomatische Behandlung durchzuführen.

Nach der Infusion

Der Patient muss nach Beendigung der Infusion mindestens eine Stunde lang hinsichtlich Infusionsreaktionen überwacht werden.

Infektionen

Entsprechend dem Wirkmechanismus der B-Zell-Depletion führt Inebilizumab zu einer Verringerung der Lymphozytenzahl und der Ig-Spiegel im peripheren Blut. Auch über eine Verringerung der Neutrophilenzahl wurde berichtet. Daher kann Inebilizumab die Infektionsanfälligkeit erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab (d. h. innerhalb von 6 Monaten) müssen ein aktuelles großes Blutbild, einschließlich Differentialblutbild, gemacht und Immunglobuline bestimmt werden. Es wird empfohlen, das große Blutbild (einschließlich Differentialblutbild) und die Immunglobuline auch während und nach Absetzen der Behandlung bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen in regelmäßigen Abständen zu bestimmen. Vor jeder Infusion von Inebilizumab ist zu bewerten, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt. Im Falle einer Infektion muss die Infusion von Inebilizumab so lange verschoben werden, bis die Infektion abgeklungen ist. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass sie sich bei Symptomen einer Infektion unverzüglich an ihren Arzt wenden. Ein Behandlungsabbruch ist zu erwägen, wenn ein Patient eine schwere opportunistische Infektion oder wiederkehrende Infektionen entwickelt und die Ig-Werte auf eine geschwächte Immunabwehr hinweisen.

Zu den häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten NMOSD-Patienten während der randomisierten kontrollierten Phase (randomised controlled period, RCP) und der Open-Label-Phase (OLP) berichtet wurden, gehörten Harnwegsinfektion (26,2 %), Nasopharyngitis (20,9 %), Infektion der oberen Atemwege (15,6 %), Grippe (8,9 %) und Bronchitis (6,7 %). Bei IgG4-RD waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Infektion der oberen Atemwege (10,7 %), Nasopharyngitis (9,8 %), Harnwegsinfektion (8,9 %) und Grippe (6,3 %). Bei gMG waren in der RCP und OLP die häufigsten Infektionen, die von den mit Inebilizumab behandelten Patienten berichtet wurden, Nasopharyngitis (6,9 %) und Infektion der oberen Atemwege (6,9 %).

Hepatitis B-Virus-Reaktivierung

Das Risiko für eine HBV-Reaktivierung wurde auch bei anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern beobachtet. In der klinischen Studie zu gMG wurde bei einem mit Inebilizumab behandelten Patienten ein Fall von HBV-Reaktivierung beobachtet. Patienten mit einer chronischen HBV-Erkrankung wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Ein HBV-Screening sollte bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab durchgeführt werden. Inebilizumab darf nicht bei Patienten angewendet werden,

die an einer durch HBV ausgelösten aktiven Hepatitis leiden und bei denen das Hepatitis-B-Oberflächenantigen (HBsAg) oder die Hepatitis-B-Core-Antikörper (HBcAb) positiv sind. Patienten, die chronische HBV-Träger sind [HBsAg-positiv], sollten vor Beginn und während der Behandlung durch einen Facharzt für Lebererkrankungen betreut werden (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Hepatitis-C-Virus

HCV-positive Patienten wurden von klinischen Studien mit Inebilizumab ausgeschlossen. Vor Beginn der Inebilizumab-Behandlung ist ein Screening zum Ausgangszeitpunkt auf HCV erforderlich, damit eine Infektion erkannt und ggf. eine Behandlung eingeleitet werden kann.

Tuberkulose

Vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab sind die Patienten auf aktive Tuberkulose zu untersuchen und auf eine latente Infektion zu testen. Bei Patienten mit aktiver Tuberkulose oder positivem Tuberkulose-Screening ohne entsprechende Behandlung in der Anamnese ist ein Facharzt für Infektionskrankheiten zu konsultieren, bevor eine Behandlung mit Inebilizumab begonnen wird.

Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)

PML ist eine opportunistische Virusinfektion des Gehirns, die durch das John-Cunningham-Virus (JCV) verursacht wird und typischerweise bei Patienten mit geschwächter Immunabwehr auftritt. Sie kann zum Tod oder zu schwerer Behinderung führen. Eine JCV-Infektion, die zu PML führte, wurde bei Patienten beobachtet, die mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden.

Es wurden keine bestätigten Fälle von PML in den klinischen Studien mit Inebilizumab identifiziert. In den klinischen Studien mit Inebilizumab (NMOSD-Studie) verstarb ein Studienteilnehmer an der Entwicklung neuer Hirnläsionen, für die keine definitive Diagnose gestellt werden konnte. Die Differentialdiagnose lautete jedoch auf atypischen NMOSD-Schub, PML oder akute disseminierte Enzephalomyelitis.

Ärzte sollten auf klinische Symptome oder Magnetresonanztomographie (MRT)-Befunde achten, die auf eine PML hindeuten könnten. MRT-Befunde können schon vor dem Auftreten klinischer Anzeichen oder Symptome erkennbar sein. Die typischen Symptome im Zusammenhang mit PML sind vielfältig und können über Tage bis Wochen voranschreiten. Dazu gehören fortschreitende Schwäche auf einer Körperseite oder schwerfällige Bewegungen der Extremitäten, Sehstörungen sowie Veränderungen des Denkens, des Erinnerungsvermögens und der Orientierung, die zu Verwirrtheit und Persönlichkeitsveränderungen führen.

Bei den ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, ist die Behandlung mit Inebilizumab so lange auszusetzen, bis eine PML ausgeschlossen wurde. Weitere Untersuchungen sollten in Erwägung gezogen werden, einschließlich einer neurologischen Konsultation, einer MRT-Untersuchung, möglichst mit Kontrastmittel, einer Liquoruntersuchung auf JC-Virus-DNA sowie wiederholter neurologischer Tests. Bei Bestätigung ist die Behandlung mit Inebilizumab abzubrechen.

Späte Neutropenie

Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Obwohl einige Fälle mit Grad 3 eingestuft wurden, war die Mehrzahl der Fälle vom Grad 1 oder 2. Es wurde über Fälle von spät einsetzender Neutropenie berichtet, die mindestens 4 Wochen nach der letzten Infusion von Inebilizumab auftraten. Bei Patienten, die Anzeichen und Symptome einer Infektion aufweisen, wird eine Messung der neutrophilen Granulozyten im Blut empfohlen.

Behandlung von schwer immungeschwächten Patienten

Patienten mit einer stark eingeschränkten Immunabwehr dürfen so lange nicht behandelt werden, bis der Zustand abgeklungen ist (siehe Abschnitt 4.3 der Fachinformation).

Bei Kombination von Inebilizumab mit einer anderen immunsuppressiven Therapie ist das Risiko einer verstärkten immunsuppressiven Wirkung zu beachten.

Patienten mit einer bekannten angeborenen oder erworbenen Immunschwäche, einschließlich HIV-Infektion oder Splenektomie, wurden nicht untersucht.

Impfungen

Sämtliche Impfungen sollten gemäß den Impfpfehlungen mindestens 4 Wochen vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab stattfinden. Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen im Anschluss an eine Inebilizumab-Therapie wurden nicht untersucht. Eine Impfung mit abgeschwächten Lebendimpfstoffen oder Lebendimpfstoffen wird während der Behandlung und bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nicht empfohlen.

Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft Inebilizumab erhalten haben, dürfen keine Lebendimpfstoffe oder abgeschwächte Lebendimpfstoffe angewendet werden, bevor nicht die Erholung der B-Zellzahlen des Säuglings bestätigt wurde. Die B-Zell-Depletion bei diesen exponierten Säuglingen kann die Risiken von Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen erhöhen. Nicht-Lebendimpfstoffe können je nach Indikation auch vor der Erholung von der B-Zell- und Ig-Depletion angewendet werden. Es sollte jedoch ein qualifizierter Facharzt zu Rate gezogen werden, um zu beurteilen, ob eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde.

B-Zell-Repletionszeit

Die Zeit bis zur vollständigen Erholung der B-Zellen nach der Anwendung von Inebilizumab ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Schwangerschaft

Aus Vorsichtsgründen soll eine Anwendung von Inebilizumab während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, vermieden werden (siehe Abschnitt 4.6 der Fachinformation). Patientinnen sind darauf hinzuweisen, dass sie ihren Arzt informieren, falls sie schwanger sind oder planen, während der Anwendung von Inebilizumab

schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Anwendung von Uplizna eine wirksame Methode (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate unter 1 %) zur Empfängnisverhütung anwenden.

Malignome

Immunmodulatorische Arzneimittel können das Risiko einer malignen Erkrankung erhöhen. Die derzeitigen Daten scheinen nicht auf ein erhöhtes Risiko für Malignome hinzudeuten; Ein mögliches Risiko für die Entwicklung solider Tumoren kann jedoch derzeit nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation).

gMG-Patienten mit Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung

Inebilizumab wurde bei gMG-Patienten mit MGFA-Klasse V nicht untersucht.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 48,3 mg Natrium pro Dosis, entsprechend 2 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Polysorbat

Dieses Arzneimittel enthält 1 mg Polysorbat 80 pro Durchstechflasche, entsprechend 0,1 mg/ml.

Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Der primäre Ausscheidungsweg für therapeutische Antikörper ist die Elimination durch das retikuloendotheliale System. Cytochrom-P450-Enzyme, Efflux-Pumpen und Proteinbindungsmechanismen sind an der Ausscheidung therapeutischer Antikörper nicht beteiligt. Aus diesem Grund ist das potenzielle Risiko für pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Inebilizumab und anderen Arzneimitteln gering.

Impfungen

Die Wirksamkeit und Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder abgeschwächten Lebendimpfstoffen nach einer Inebilizumab-Therapie wurden nicht untersucht. Die Reaktion auf eine Impfung könnte beeinträchtigt sein, wenn die B-Zellen erschöpft sind. Es wird empfohlen, dass die Patienten erforderliche Impfungen vor Beginn der Inebilizumab-Therapie abschließen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Immunsuppressiva

In der NMOSD-Zulassungsstudie erhielten alle Teilnehmer während der RCP nach der ersten Anwendung von Inebilizumab eine zweiwöchige Behandlung mit oralen Kortikosteroiden (plus einer einwöchigen Ausschleichphase). In der IgG4-RD-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer während der RCP zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab eine gleichbleibende Dosis Glukokortikoide (GC) und begannen anschließend mit einer vordefinierten Ausschleichung bis zum Absetzen nach 8 Wochen. In der gMG-Zulassungsstudie erhielten die Teilnehmer zu Beginn der Behandlung mit Inebilizumab orale Kortikosteroide oder eine stabile Dosis anderer Immunsuppressiva. Die Teilnehmer begannen ab Woche 4 bis Woche 24 mit einem vordefinierten Ausschleichen der Kortikosteroide auf 5 mg/Tag, durften während der Behandlung mit Inebilizumab aber weiter andere Immunsuppressiva erhalten (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Die gleichzeitige Anwendung von Inebilizumab mit Immunsuppressiva, einschließlich systemischer Kortikosteroide, kann das Infektionsrisiko erhöhen. Die Auswirkungen von Inebilizumab auf B-Zellen und Immunglobuline können noch 6 Monate oder länger nach der Anwendung anhalten.

Bei der Einleitung von Inebilizumab im Anschluss an andere immunsuppressive Behandlungen mit verlängerten immunologischen Wirkungen oder bei der Einleitung anderer immunsuppressiver Therapien mit verlängerten immunologischen Wirkungen im Anschluss an Inebilizumab müssen die Wirkungsdauer und der Wirkmechanismus dieser Arzneimittel wegen der potenziellen zusätzlichen immunsuppressiven Wirkung berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit Uplizna und bis 6 Monate nach der letzten Anwendung von Uplizna eine wirksame Methode zur Empfängnisverhütung anwenden (d. h. eine Methode mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %).

Schwangerschaft

Es liegen nur begrenzte Daten über die Anwendung von Inebilizumab bei Schwangeren vor. Inebilizumab ist ein humanisierter monoklonaler IgG1-Antikörper, und es ist bekannt, dass Immunglobuline die Plazentaschranke passieren können. Bei Säuglingen von Müttern, die während der Schwangerschaft mit anderen B-Zell-depletierenden Antikörpern behandelt wurden, wurden eine vorübergehende periphere B-Zell-Depletion und Lymphozytopenie berichtet.

In Bezug auf eine Reproduktionstoxizität deuten tierexperimentelle Untersuchungen nicht auf eine direkte oder indirekte gesundheitsschädliche Wirkung hin. Sie haben jedoch eine Verminderung der B-Zellen in der fetalen Leber der Nachkommen gezeigt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Eine Behandlung mit Inebilizumab während der Schwangerschaft ist zu vermeiden, es sei denn, der voraussichtliche Nutzen für die Mutter überwiegt das potenzielle Risiko für den Fötus.

Im Falle einer Exposition während der Schwangerschaft ist aufgrund der pharmakologischen Eigenschaften des Präparats und der Ergebnisse aus tierexperimentellen Untersuchungen mit einer B-Zell-Depletion beim Neugeborenen zu rechnen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation). Die B-Zell-Spiegel bei Säuglingen nach mütterlicher Inebilizumab-Exposition wurden in klinischen Studien nicht untersucht. Die mögliche Dauer der B-Zell-Depletion bei Säuglingen, die Inebilizumab in utero ausgesetzt waren, ist nicht bekannt. Auch die Auswirkungen der B-Zell-Depletion auf die Sicherheit und Wirksamkeit von Impfstoffen sind nicht bekannt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1 der Fachinformation). Folglich sollten Neugeborene auf eine B-Zell-Depletion hin überwacht werden, und Impfungen mit Lebendvirus-Impfstoffen, wie z. B. Bacillus-Calmette-Guérin (BCG)-Impfstoff, sollten so lange verschoben werden, bis sich die B-Zellzahl des Säuglings erholt hat (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Stillen

Die Anwendung von Inebilizumab bei stillenden Frauen wurde nicht untersucht. Es ist nicht bekannt, ob Inebilizumab in die Muttermilch übertritt. Beim Menschen kommt es in den ersten Tagen nach der Geburt zur Ausscheidung von IgG-Antikörpern in die Muttermilch, die bald darauf auf geringe Konzentrationen zurückgeht.

Daher kann ein Risiko für das gestillte Kind während dieser kurzen Zeit nicht ausgeschlossen werden. Danach kann Uplizna auch während der Stillzeit angewendet werden, wenn dies aus klinischer Sicht notwendig ist. Wenn die Patientin jedoch bis in die letzten Monate der Schwangerschaft mit Uplizna behandelt wurde, kann unmittelbar nach der Geburt mit dem Stillen begonnen werden.

Fertilität

Es liegen nur begrenzte Daten über die Auswirkungen von Inebilizumab auf die Fortpflanzungsfähigkeit beim Menschen vor. Untersuchungen an Tieren haben jedoch eine verminderte Fruchtbarkeit gezeigt. Die klinische Bedeutung dieser präklinischen Befunde ist nicht bekannt (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die pharmakologische Wirkung und die bisher gemeldeten Nebenwirkungen deuten darauf hin, dass Inebilizumab keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hat.

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

Keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

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

Sofern Angaben zu den Bedingungen für das Inverkehrbringen im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die nachfolgende Information ist dem Anhang II Abschnitt B der Produktinformation von Inebilizumab entnommen worden:

„Arzneimittel mit eingeschränkter ärztlicher Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2 der Fachinformation).“

Darüber hinaus gelten die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG (2).

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Angaben zu den Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Nicht zutreffend, da kein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) vorliegt.

Die folgende Beschreibung wurde aus Anhang II Abschnitt D der Produktinformation von Inebilizumab (Uplizna®) entnommen (2):

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung

Vor dem Inverkehrbringen von Uplizna in den jeweiligen Mitgliedstaaten muss der MAH mit der zuständigen nationalen Behörde eine Einigung über den Inhalt und das Format des Schulungsprogramms erzielen, einschließlich Kommunikationsmedien, Verteilungsmodalitäten und jeglicher anderer Gesichtspunkte des Programms.

Der MAH muss sicherstellen, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem Uplizna in Verkehr gebracht wird, alle Angehörigen der Gesundheitsberufe und Patienten/Pflegepersonen, die Uplizna voraussichtlich verschreiben und anwenden werden, Zugang zu dem folgenden Schulungspaket haben bzw. dass ihnen dieses bereitgestellt wird:

- Ein **Patientenausweis**

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Informationen zum Risk-Management-Plan im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Der Risk-Management-Plan zu Inebilizumab (Uplizna[®]) enthält Informationen zu Sicherheitsbedenken, die im Zusammenhang mit einer Anwendung von Uplizna[®] identifiziert worden sind, und führt die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung auf. Tabelle 3-16 gibt einen Überblick über die wichtigen identifizierten Risiken, wichtigen potenziellen Risiken und fehlenden Informationen (3).

Tabelle 3-16: Zusammenfassung der Sicherheitsbedenken

Wichtige identifizierte Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Infusionsbedingte Reaktionen • Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen
Wichtige potenzielle Risiken	<ul style="list-style-type: none"> • Virale Reaktivierung und opportunistische Infektionen • Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML) • Malignität • Blutkrankheiten, insbesondere Abnahme der B-Zell-Werte bei Föten und Neugeborenen, die während der Schwangerschaft Inebilizumab ausgesetzt waren
Fehlende Informationen	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheit bei Patienten ≥ 65 Jahren • Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit • Patienten, die gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten
Quelle: (3)	

Die geplanten (routinemäßigen und zusätzlichen) Maßnahmen zur Risikominimierung, die sich aus diesen Sicherheitsbedenken ergeben, sind in Tabelle 3-17 aufgeführt (3).

Tabelle 3-17: Zusammenfassung der Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Wichtige identifizierte Risiken		
Infusionsbedingte Reaktionen	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 • PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4 • Die Empfehlung, die Behandlung unter der Aufsicht eines Arztes durchzuführen, der Erfahrung mit NMOSD, IgG4-RD oder gMG hat und Zugang zu geeigneter medizinischer Unterstützung zur Behandlung potenziell schwerwiegender Reaktionen wie schwerwiegender infusionsbedingter Reaktionen hat, ist in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten • Empfehlungen zur Verwendung von Prophylaxemedikamenten (Kortikosteroid, Antihistaminikum und Antipyretikum) vor jeder Inebilizumab-Infusion finden Sie in Abschnitt 4.2 und 4.4 der SmPC • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine
Infektionen, einschließlich schwerer Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8 • PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4 • Die Empfehlung, vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab und regelmäßig während der 	Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Behandlung sowie nach Absetzen des Arzneimittels bis zur Repletion der B-Zellen ein aktuelles (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Immunglobuline zu erstellen und vor der Behandlung festzustellen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt, ist in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung im Falle einer schweren opportunistischen Infektion sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	
Wichtige potenzielle Risiken		
Virale Reaktivierung und opportunistische Infektionen	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2, Abschnitt 4.3, Abschnitt 4.4, Abschnitt 4.5 und Abschnitt 4.8 • PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4 • Die Empfehlung, vor Beginn der Behandlung mit Inebilizumab und regelmäßig während der Behandlung sowie nach Absetzen des Arzneimittels bis zur Repletion der B-Zellen ein aktuelles (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) großes Blutbild einschließlich Differentialblutbild und Immunglobuline zu erstellen und vor der Behandlung festzustellen, ob eine klinisch signifikante Infektion vorliegt, ist in Abschnitt 4.2 und Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten. • Empfehlungen für HBV-Screening und die Untersuchung auf aktive Tuberkulose sowie Tests auf latente Infektionen vor der Gabe von Inebilizumab sind in Abschnitt 4.2 der SmPC enthalten. • Empfehlungen zum Abbruch der Behandlung im Falle einer schweren opportunistischen Infektion sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Patientenausweis
Progressive multifokale Leukoenzephalopathie (PML)	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.3 und 4.4 • PL Abschnitt 2 und Abschnitt 4 • Empfehlungen zur weiteren Abklärung bei ersten Anzeichen oder Symptomen, die auf eine PML hindeuten, einschließlich der Konsultation eines Neurologen, einer MRT-Untersuchung vorzugsweise mit Kontrastmittel, einer Untersuchung der Cerebrospinalflüssigkeit auf JCV-DNA sowie der 	Patientenausweis

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
	<p>Erwägung wiederholter neurologischer Untersuchungen sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Empfehlungen zur Unterbrechung der Behandlung bei Auftreten von Anzeichen und Symptomen einer PML und zum Abbruch der Behandlung bei Bestätigung einer PML sind in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	
Malignität	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.3 und 4.4 • PL Abschnitt 2 • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine
Blutkrankheiten, insbesondere Abnahme der B-Zell-Werte bei Föten und Neugeborenen, die während der Schwangerschaft Inebilizumab ausgesetzt waren	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4, 4.6 und 5.3 • Empfehlungen zur Überwachung von Neugeborenen hinsichtlich einer B-Zell-Depletion und zur Nichtgabe von Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen vor der Bestätigung der Erholung der B-Zell-Zahlen beim Säugling sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der SmPC enthalten. • Empfehlungen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inebilizumab und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode (mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %) anwenden sollten, sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. • Die Empfehlung, einen qualifizierten Spezialisten zu konsultieren, um zu beurteilen, ob eine schützende Immunantwort aufgebaut wurde, ist in Abschnitt 4.4 der SmPC enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine
Fehlende Informationen		
Sicherheit bei Patienten ≥ 65 Jahre	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitt 4.2 und Abschnitt 5.2 • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine

Sicherheitsbedenken	Routinemäßige Maßnahmen zur Risikominimierung	Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung
Anwendung während der Schwangerschaft und Stillzeit	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.6 • PL Abschnitt 2 • Empfehlungen, dass Frauen im gebärfähigen Alter während der Behandlung mit Inebilizumab und für einen Zeitraum von 6 Monaten nach der letzten Dosis der Behandlung eine wirksame Verhütungsmethode (mit einer Schwangerschaftsrate von weniger als 1 %) anwenden sollten, sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.6 der Fachinformation enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine
Patienten, die gleichzeitig andere Immunsuppressiva erhalten	<ul style="list-style-type: none"> • SmPC Abschnitte 4.4 und 4.5 • PL Abschnitt 2 • Empfehlungen zur Berücksichtigung des Potenzials für verstärkte immunsuppressive Wirkungen bei gleichzeitiger immunsuppressiver Therapie sind in Abschnitt 4.4 und Abschnitt 4.5 der SmPC enthalten. • Klinischer Kontext: i.v.-Produkt, das nur in einem Infusionszentrum oder Krankenhaus verabreicht werden kann. • Rechtsstatus: verschreibungspflichtig 	Keine
Quelle: (3)		

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

Keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Informationen zu weiteren Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Über die in Abschnitt 3.4.1 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.

Keine abweichenden Anforderungen.

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.

Sofern Informationen zum Vorgehen der Informationsbeschaffung für die Abschnitte 3.4.2 bis 3.4.5 im EU-Dossier hinterlegt sind und diese Grundlage der Nutzenbewertung nach § 35a SGB V sein sollen, ist auf die entsprechenden Abschnitte des EU-Dossiers zu verweisen.

Die Angaben in Abschnitt 3.4.1 bis 3.4.5 wurden der Fachinformation, der Produktinformation und dem RMP von Inebilizumab (Uplizna[®]) entnommen.

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.

Sollten zu den Nachweisen aus dem EU-Dossier für die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V in den Abschnitten 3.4.2 bis 3.4.5 Quellen im EU-Dossier hinterlegt sein, ist auf diese zu verweisen. Hierfür sind die Vorgaben zur Aufbereitung von Verweisen in Modul 5 in den Abschnitten 1.3 und 4.1 des Dokumentes zur Erstellung und Einreichung eines Dossiers (Anlage II.1) zu beachten.

1. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna[®] (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.
2. Amgen Europe B.V. 2026. Produktinformation Uplizna[®] (Inebilizumab). Anhang I bis III. Stand: 17.02.2026. URL: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/uplizna-epar-product-information_de.pdf [Abgerufen am: 03.03.2026]
3. Amgen Europe B.V. 2025. Uplizna[®] (Inebilizumab) – European Union Risk Management Plan, Version 3.2. Stand: 31. Oktober 2025.

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 3-18 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 3-18 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 3-18: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Num- mer	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann/sollte/soll/muss/ist et cetera) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
Nicht zutreffend.			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Der Stand der Fachinformation ist der Februar 2026 (1).

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-18, 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 3-18 bei.

Nicht zutreffend.

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

Nicht zutreffend.

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.

Nicht zutreffend.

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. Amgen Europe B.V. 2026. Fachinformation Uplizna[®] (Inebilizumab) 100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung. Stand: Februar 2026.

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) 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 3-19 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.

Tabelle 3-19: 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	Studien-titel	Name des Studienreg-isters/der Studien-ergebnis-datenbank und Angabe der Zitate ^a	Status	Bei laufenden Studien: Datum LPI/LPFV	Zulassungs-studie [ja/nein]	Quelle SAS-Auszug	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer über alle Prüf-stellen	Anzahl der Prüfungs-teil-nehmer an deutschen Prüf-stellen
	<Studie 1>							
	<Studie 2>							
Gesamt								
In Prozent (%)								
^a Zitat des Studienregistereintrags, sowie die Studienregisternummer (NCT-Nummer, CTIS-Nummer)								

Nicht zutreffend, da die Markteinführung von Inebilizumab (Uplizna[®]) bereits vor dem maßgeblichen Zeitpunkt (01.01.2025) erfolgte.

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.

Nicht zutreffend.