



# Zusammenfassende Dokumentation

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

Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 15. August 2024

## Inhalt

<b>A.</b>	<b>Tragende Gründe und Beschluss .....</b>	<b>3</b>
1.	Rechtsgrundlage .....	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung .....	3
3.	Bürokratiekostenermittlung .....	15
4.	Verfahrensablauf .....	16
5.	Beschluss .....	18
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger.....	23
<b>B.</b>	<b>Bewertungsverfahren.....</b>	<b>24</b>
1.	Bewertungsgrundlagen .....	24
2.	Bewertungsentscheidung .....	24
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie .....	24
2.2	Nutzenbewertung .....	24
<b>C.</b>	<b>Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....</b>	<b>25</b>
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	26
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung .....	30
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen .....	31
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung .....	31
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	33
5.1	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	33
5.2	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	48
5.3	Stellungnahme der Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold .....	52

5.4	Stellungnahme der Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH) .....	68
5.5	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	74
5.6	Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer .....	80
5.7	Stellungnahme der argenx Germany GmbH.....	89
5.8	Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	96
D.	Anlagen .....	102
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung .....	102
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	111

## **A. Tragende Gründe und Beschluss**

### **1. Rechtsgrundlage**

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

### **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Zilucoplan am 1. März 2024 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 29. Februar 2024 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des

Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragene(n) Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Verfo festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden<sup>1</sup> wurde in der Nutzenbewertung von Zilucoplan nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Zilucoplan (Zilbrysq) gemäß Fachinformation**

Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

#### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15.08.2024):**

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie**

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

#### **Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zilucoplan als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:**

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

#### Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo 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 nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

<sup>1</sup> Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse 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 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 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.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- zu 1. Neben Zilucoplan sind im Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis die Wirkstoffe Azathioprin, Distigminbromid, Efgartigimod alfa, Neostigminmetilsulfat, Pyridostigminbromid, Ravulizumab, Rozanolixizumab sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen. Der Antikörper Eculizumab ist für die refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten zugelassen.
- zu 2. Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Thymektomie in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Efgartigimod alfa vom 16. Februar 2023 und zu Ravulizumab vom 20. April 2023 vor.

Außerdem liegen Beschlüsse zum Off-Label-Use (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.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die identifizierte Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst drei systematische Reviews und zwei ergänzend dargestellte Leitlinien, unter anderem die deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“<sup>2</sup>.

Empfehlungen der genannten Leitlinien beinhalten für Patientinnen und Patienten mit AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus), die Thymektomie, Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab), einen Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors (Efgartigimod alfa) und einen CD-20 Antikörper (Rituximab). Darüber hinaus können intravenöse Immunglobuline sowie Plasmapherese/Immunabsorption bei Versagen der vorher genannten Optionen zum Einsatz kommen.

Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus, Rituximab und intravenöse Immunglobuline sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Nach Anlage VI der AM-RL sind jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit, sowie intravenöse Immunglobuline bei myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen erstattungsfähig.

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre generalisierte Myasthenia gravis wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert.

Unter einer „Standardbehandlung“ wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Zilucoplan benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesteraseinhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei AChR-AK-positiver generalisierter Myasthenia gravis wird bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Rituximab genannt.

Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.

<sup>2</sup> Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien) (abgerufen am 25.06.2024)

Für das Orphan Drug Efgartigimod alfa wurde mit dem Beschluss vom 16. Februar 2023 ein beträchtlicher Zusatznutzen festgestellt. Für den Wirkstoff Ravulizumab ist mit Beschluss vom 20. April 2023 ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.

Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten Therapieoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen und bilden somit eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Zilucoplan ab.

Auch wenn die akute Behandlung myasthener Krisen und/oder Exazerbationen nicht konkret vom Anwendungsgebiet umfasst sind, ist im Rahmen einer Studie sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt werden.

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der AChR-AK-positiven generalisierten Myasthenia gravis. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Zilucoplan angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht infrage kommt oder diese bereits durchgeführt wurde.

Bei dem Wirkstoff Rozanolixizumab handelt es sich um eine neue Behandlungsoption im vorliegenden Anwendungsgebiet. Der Wirkstoff wurde erst vor kurzem zugelassen (Zulassung am 5. Januar 2024). Auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse wird Rozanolixizumab für den vorliegenden Beschluss nicht als eine zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

### **2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zilucoplan wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens von Zilucoplan die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser

Studien vor. Zusätzlich legt er ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo vor.

Bei den Studien MG0009 und MG0010 handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien, welche Zilucoplan jeweils gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen vergleichen. Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vorgelegten Metaanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.

Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht.

Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.

Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

#### **2.1.4 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels Zilbrysq mit dem Wirkstoff Zilucoplan.

Zilucoplan wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab bestimmt.

Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor, in denen Zilucoplan jeweils mit Placebo verglichen wurde. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab vorgelegt.

Der Placebo-Vergleich in den Studien MG0009 und MG0010 stellt keine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht. Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.

Ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.

#### **2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen**

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des zum Zeitpunkt der Beschlussfassung laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod alfa zugrunde gelegt.



Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis anzusehen.

In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis wurde mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eine deutlich höhere (ca. 14 000 - 16 800) bzw. mit Beschluss vom 20. April 2023 zum Wirkstoff Ravulizumab eine deutlich niedrigere (800 - 1 200) Anzahl an Patientinnen und Patienten ermittelt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Efgartigimod alfa beziehen sich auf alle Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Ravulizumab hingegen beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten und stellen somit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar.

### **2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zilbrysq (Wirkstoff: Zilucoplan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zilucoplan ist durch in der Therapie von neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu dem unter Zilucoplan erhöhten Risiko einer Meningokokken-Infektion.

### **2.4 Therapiekosten**

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 15. Juli 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Behandlungsdauer:

Es wurde die in den Fachinformationen empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen.

Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>				
Zilucoplan	kontinuierlich, 1 x täglich	365,0	1	365,0
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>				
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochenzyklus	1 - 7,4	4	4 - 29,6
Ravulizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z. B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“<sup>3</sup> zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

<sup>3</sup> Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zilucoplan	32,4 mg	32,4 mg	1 x 32,4 mg	365,0	365 x 32,4 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 - 121,6 x 300 mg
Efgartigimod alfa	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	4 - 29,6	4 - 29,6 x 1000 mg
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	3 x 1100 mg	6,5	19,5 x 1100 mg

#### Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130 a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

#### **Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Zilucoplan 32,4 mg	28 ILO	27 448,16 €	2,00 €	1 566,98 €	25 879,18 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 877,85 €	2,00 €	335,09 €	5 540,76 €
Efgartigimod alfa 1000 mg	1 ILO	17 710,60 €	2,00 €	1 008,16 €	16 700,44 €
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	18 004,15 €	2,00 €	1 027,63 €	16 974,52 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024

### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z. B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

### Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

## **2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können**

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

### Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

### Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß

§ 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel Verfo des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

### Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

### Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem

Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

### Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 S. 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

### Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

#### Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

#### Referenzen:

Fachinformation zu Zilucoplan (Zilbrysq); Zilbrysq 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand: Dezember 2023

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel Verfo und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

#### 4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 23. Februar 2021 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Es fand eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie statt. Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 9. Januar 2024 die zweckmäßige Vergleichstherapie neu bestimmt.

Am 29. Februar 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Zilucoplan beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 1. März 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Zilucoplan beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 29. Mai 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 24. Juni 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 8. Juli 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 6. August 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

#### Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	23. Februar 2021	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2024	Neubestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	3. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	8. Juli 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	17. Juli 2024 31. Juli 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	6. August 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage



Plenum	15. August 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL
--------	-----------------	--

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. **Beschluss**

**Beschluss**

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie:

Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V)

Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 15. August 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 15. August 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 06.09.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

- I. **Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Zilucoplan wie folgt ergänzt:**

## **Zilucoplan**

Beschluss vom: 15. August 2024  
In Kraft getreten am: 15. August 2024  
BAnz AT 17.09.2024 B3

### **Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 1. Dezember 2023):**

Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

### **Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 15. August 2024):**

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

### **1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

**Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zilucoplan als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:**

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

**Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:**

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

**Studienergebnisse nach Endpunkten:<sup>4</sup>**

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

<sup>4</sup> Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-26), sofern nicht anders indiziert.

## Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

## 2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

ca. 6 300 - 19 000 Patientinnen und Patienten

## 3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Zilbrysq (Wirkstoff: Zilucoplan) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. Juni 2024):

[https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_de.pdf)

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Zilucoplan ist durch in der Therapie von neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzte vorgesehen.

Gemäß den Vorgaben der Europäischen Zulassungsbehörde (EMA) hinsichtlich zusätzlicher Maßnahmen zur Risikominimierung ist seitens des pharmazeutischen Unternehmers Schulungsmaterial, welches Informationen für medizinisches Fachpersonal und für Patientinnen und Patienten (inkl. Patientenausweis) enthält, zur Verfügung zu stellen. Das Schulungsmaterial enthält insbesondere Informationen und Warnhinweise zu dem unter Zilucoplan erhöhten Risiko einer Meningokokken-Infektion.

#### 4. Therapiekosten

##### Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zilucoplan	337 353,60 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	505 317,31 € - 673 756,42 €
Efgartigimod alfa	66 801,76 € - 494 333,02 €
Ravulizumab	331 003,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 15. Juli 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

##### Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient / Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient / Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	6,5	650 €
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100 €	1	22,8 - 30,4	2 280 € - 3 040 €

#### 5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

**II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 15. August 2024 in Kraft.**

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) veröffentlicht.

Berlin, den 15. August 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

## **6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger**

BAnz AT 17.09.2024 B3

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

## **B. Bewertungsverfahren**

### **1. Bewertungsgrundlagen**

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 29. Februar 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Zilucoplan eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 3. Juni 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter [www.g-ba.de](http://www.g-ba.de) zur Stellungnahme veröffentlicht.

### **2. Bewertungsentscheidung**

#### **2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

#### **2.2 Nutzenbewertung**

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

##### **2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

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

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

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

##### **2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

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

##### **2.2.4 Therapiekosten**

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



### **C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens**

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

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

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

## 1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens



### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

#### Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

##### Steckbrief

- **Wirkstoff:** Zilucoplan
- **Handelsname:** Zilbrysq
- **Therapeutisches Gebiet:** Myasthenia gravis (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** UCB Pharma GmbH

##### Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.03.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 03.06.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 24.06.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte August 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

### Bemerkungen

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

### Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-03-01-D-1041)

#### Modul 1

(PDF 407,65 kB)

#### Modul 2

(PDF 733,00 kB)

#### Modul 3

(PDF 1,09 MB)

#### Modul 4

(PDF 8,09 MB)

### Zweckmäßige Vergleichstherapie

#### Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,78 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Zilucoplan (Zilbrysq)

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1064/>

03.06.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Zilucoplan (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) - Gemeinsamer Bundesausschuss  
Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Patientenpopulation(en) der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

**Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen**

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Zilucoplan als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung:

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

Stand der Information: Januar 2024

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

## Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 03.06.2024 veröffentlicht:

### Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 788,13 kB)

### Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungnahmeverfahren

(PDF 238,69 kB)

## Stellungnahmen

### Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 24.06.2024
  - Mündliche Anhörung: 08.07.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 **per E-Mail** unter Angabe der Dossiernummer an.

### Stellungnahme abgeben

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

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

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

(Word 37,34 kB)

### Informationen

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

Ihre Stellungnahme ist bis zum **24.06.2024** elektronisch bevorzugt über das [Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V](#) einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich ([nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) mit Betreffzeile *Stellungnahme - Zilucoplan - 2024-03-01-D-104*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

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

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

Die mündliche Anhörung am 08.07.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 01.07.2024 unter [nutzenbewertung35a@g-ba.de](mailto:nutzenbewertung35a@g-ba.de) unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte August 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

### Beschlüsse

## Zugehörige Verfahren

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

## 2. Ablauf der mündlichen Anhörung



### Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 8. Juli 2024 um 09:59 Uhr beim Gemeinsamen Bundesausschuss

---

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

#### Ablauf

- 1) Allgemeine Aspekte
- 2) Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>1</sup>
- 3) Ausmaß und Wahrscheinlichkeit<sup>1</sup> des Zusatznutzens
- 4) Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen
- 5) Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung
- 6) Therapiekosten, auch im Vergleich<sup>1</sup> zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

---

<sup>1</sup>Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

### 3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
UCB Pharma GmbH	24.06.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	17.06.2024
Priv.-Doz. Dr. Wenninger (Klinikum München), Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum)	19.06.2024
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	21.06.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	24.06.2024
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer	24.06.2024
argenx Germany GmbH	24.06.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	24.06.2024

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

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Hinkelmann	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Biskup	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Dehmlow	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Brunnert	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Giesl	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Fr. Dr. Posevitz-Fejfar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Priv.-Doz. Dr. Wenninger (Klinikum München), Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum)						
Fr. Pro. Dr. Schneider-Gold	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein
Hr. PD. Dr. Wenniger	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)						
Fr. Dr. Thiemann	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Dr. Möller	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
argenx Germany GmbH						

Hr. Dr. Derwand	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Fr. Dr. Saber	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Alexion Pharma Germany GmbH						
Fr. Dr. Salmen	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Hr. Prager	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ), Fachausschuss der Bundesärztekammer						
Hr. Dr. Klinge	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Hr. Prof. Dr. Lempert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilliat	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein



## 5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

### 5.1 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan/Zilbrysq®
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>



Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Zilucoplan greift hemmend in das krankheitsvermittelnde Komplementsystem ein und blockiert die Spaltung des Komplement-Proteins C5 durch die C5-Konvertase in C5a und C5b. In der Folge wird die Bildung des Membranangriffskomplex (Membrane Attack Complex, MAC) verhindert und die Zerstörung der motorischen Endplatte gehemmt (2-4).</p> <p>Im Gegensatz zu den bereits zugelassenen C5-Inhibitoren verhindert Zilucoplan zudem nicht nur die Spaltung des Komplement-Proteins C5, sondern bindet zusätzlich auch an das bereits vorliegende (präformierte) C5b. Dadurch wird dessen Interaktion mit dem Komplement-Protein C6 sterisch blockiert und auch das präformierte C5b kann keine MAC mehr induzieren (5). Somit wirkt Zilucoplan der reduzierten neuromuskulären Übertragung und der charakteristischen fluktuierenden Muskelschwäche entgegen und blockiert gezielt den pathologischen Komplementsystem-abhängigen Mechanismus der gMG.</p> <p><u>Ungedeckter therapeutischer Bedarf für die Behandlung der gMG</u></p> <p>Die verfügbaren Therapieoptionen der Glukokortikoide und Immunsuppressiva können eine gMG in vielen Fällen nicht ausreichend kontrollieren und haben darüber hinaus teils starke Nebenwirkungen. Daher ist für einen Teil der Patientinnen und Patienten eine intensivierte Therapie notwendig.</p> <p>Für die intensivierte Therapie von AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten werden, gemäß der aktuellen deutschen S2k-Leitlinie, als erste Wahl Komplementinhibitoren und neonatale Fc-Rezeptor (FcRn)-Modulatoren für die Behandlung der gMG empfohlen (6). Die bisherigen empfohlenen intensivierten Therapien für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere werden überwiegend als intravenöse Infusion verabreicht, was mit diversen Nachteilen und Einschränkungen für die</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zum therapeutischen Bedarf innerhalb des vorliegenden Anwendungsgebietes werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Patientinnen und Patienten verbunden ist. So besteht bei der Gabe von Infusionen grundsätzlich die Gefahr von Infusionsreaktionen. Zudem sind Patientinnen und Patienten durch diese Art der Applikation an Infusionszentren gebunden, was für einen beträchtlichen Anteil der Patientinnen und Patienten längere Fahrtzeiten in Anspruch nimmt und damit eine hohe zeitliche, physische und mitunter auch psychische Belastung für diese und ihre Betreuungspersonen bedeutet (7). Die regelmäßigen Termine können darüber hinaus erhebliche Einschränkungen im Alltag, im Berufsleben sowie bei Reisen verursachen und damit eine Minderung der Lebensqualität bedeuten.</p> <p><u>Deckung des therapeutischen Bedarfs durch Zilucoplan</u></p> <p>Das Therapieziel bei gMG ist die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patientinnen und Patienten (6). Es besteht ein hoher Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, welche die Patientinnen und Patienten weniger stark durch Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen und die zudem eine stärkere Unabhängigkeit der Patientinnen und Patienten von Arzt- oder Klinikbesuchen ermöglichen.</p> <p>Zilucoplan deckt den therapeutischen Bedarf durch die folgenden Charakteristika:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Anerkennung für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms</li><li>• Innovativer dualer Wirkmechanismus</li><li>• Tägliche subkutane Gabe verbessert Symptomatik sowie Lebensqualität</li><li>• Schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab der ersten Woche</li><li>• Ggf. Reduktion von Notfallmaßnahmen</li></ul>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)							
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hohe Wirksamkeit bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil</li> <li>• Geringe Belastung für die Patientin bzw. den Patienten und die Pflegenden durch mobile Selbstanwendung</li> <li>• Mobile Selbstanwendung als neuartige Behandlungsoption</li> <li>• Vermeidung infusionsbedingter Reaktionen</li> <li>• Reduktion des Risikos von mit dem Gesundheitswesen assoziierten Infektionen durch die Heimtherapie</li> <li>• Verbesserung der Adhärenz je nach Patientenpräferenz</li> </ul> <p><u>Zusammenfassung der IQWiG Bewertung:</u> Das IQWiG bewertet das Ausmaß und die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Zilucoplan wie folgt:</p> <p>Tabelle 1: Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens gemäß IQWiG Nutzenbewertung</p> <table border="1" data-bbox="165 943 1111 1273"> <thead> <tr> <th data-bbox="165 943 564 1050">Indikation</th> <th data-bbox="564 943 808 1050">zVT</th> <th data-bbox="808 943 1111 1050">Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="165 1050 564 1273">Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.</td> <td data-bbox="564 1050 808 1273">Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab</td> <td data-bbox="808 1050 1111 1273">Zusatznutzen nicht belegt</td> </tr> </tbody> </table>	Indikation	zVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens	Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab	Zusatznutzen nicht belegt		
Indikation	zVT	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens						
Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab	Zusatznutzen nicht belegt						

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH hat für Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) einen <b>nicht quantifizierbaren Zusatznutzen</b> abgeleitet, da die wissenschaftliche Datenlage eine Quantifizierung nicht zulässt. Das IQWiG kommt somit in der Gesamtschau zu einem mit der Position der UCB Pharma GmbH nicht übereinstimmenden Ergebnis.</p> <p><u>Übersicht zur Stellungnahme:</u> Die UCB Pharma GmbH nimmt zur IQWiG-Nutzenbewertung nachfolgend Stellung, da die folgenden Aspekte aus Sicht der UCB Pharma GmbH nicht adäquat adressiert wurden:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</li> <li>• Berücksichtigung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) in der GKV-Routinedatenanalyse</li> </ul>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor, in denen Zilucoplan jeweils mit Placebo verglichen wurde. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab vorgelegt.</p> <p>Der Placebo-Vergleich in den Studien MG0009 und MG0010 stellt keine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht. Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S I.6, Zeilen 29–31 und S I.7, Zeilen 4–5, 13–16  S. I.12, Zeilen 1–7 und S. I.13, Tab.5</p>	<p><b>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></b></p> <p><b>„Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet</b></p> <p><i>Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vom pU vorgelegten Metanalysen zu diesen Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, [...].</i></p> <p><i>Der vom pU ergänzend dargestellte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet.</i></p> <p><b>Ergebnisse zum Zusatznutzen</b></p> <p><i>Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.“</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Für Zilucoplan liegt ein Zusatznutzen gegenüber der zVT vor, der nicht quantifizierbar ist, weil die wissenschaftliche Datenlage dies nicht zulässt.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Stellungnahme UCB:</b> Da zur Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zVT keine randomisierten aktiv-kontrollierten Studien vorliegen, wurden die randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten, multizentrischen Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 von Zilucoplan metaanalytisch zusammengefasst, als bestverfügbare Evidenz im Nutzendossier vollumfänglich dargestellt und der Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet.</p> <p>Zur weiteren Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zVT wurde ergänzend ein indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab (über den Brückenkomparator Placebo) dargestellt.</p> <p>Darüber hinaus wurde im Rahmen einer kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Studien MG0009 und MG0010 sowie der 24-Wochen-Daten aus der Open-Label-Extensionsstudie MG0011 durch eine Extrapolation die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan im Vergleich zu Placebo hinsichtlich der untersuchten Symptomatik analysiert. Die Konsistenz und Robustheit in den Ergebnissen der verschiedenen Analyseansätze unterstützen die Annahme, dass die beobachteten, statistisch signifikanten Behandlungsvorteile von Zilucoplan zu Woche 12 bis zu 24 Wochen erhalten bleiben (8). Die extrapolierten Daten zu Woche 24 wurden</p>	<p>Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Zilucoplan wie folgt bewertet:</p> <p>Für Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Begründung:</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens von Zilucoplan die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor. Zusätzlich legt er ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo vor.</p> <p>Bei den Studien MG0009 und MG0010 handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien, welche Zilucoplan jeweils gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen vergleichen. Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vorgelegten Metaanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p>



Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zudem während des Zulassungsprozesses von der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) anerkannt (9).</p> <p>Vor dem Hintergrund des hohen therapeutischen Bedarfs bei der Behandlung von Patientinnen und Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, können aus Sicht der UCB Pharma GmbH somit auch anhand der vorgelegten Evidenz Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet getroffen werden.</p> <p><u>Ergebnisse zum Zusatznutzen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wie die Auswertungen der Verbesserung im Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score um <math>\geq 4</math> Punkte und der Verbesserung des MG-ADL Score zu 0 Punkten oder 1 Punkt zeigten, wird durch die Behandlung mit Zilucoplan eine <b>umfassende Abschwächung der krankheitsspezifischen Symptomatik</b> erreicht.</li> </ul>	<p>Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht.</p> <p>Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• Zudem zeigt die Auswertung der Verbesserung im Lebensqualitätsfragebogen Myasthenia gravis Quality of Life 15 Item – Revised (MG-QoL15r) um <math>\geq 5</math> Punkte eine <b>signifikant verbesserte Lebensqualität</b> durch die Behandlung mit Zilucoplan</li><li>• Die Auswertungen der Zeit bis zur Verbesserung des MG-ADL und des MG-QoL15r verdeutlichen den <b>schnellen Wirkeintritt</b> von Zilucoplan.</li><li>• Insbesondere bei Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und -schwere ist ein möglichst schneller Wirkeintritt von Bedeutung, um beginnenden Exazerbationen und den <b>damit einhergehenden negativen Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität</b> so früh wie möglich <b>vorbeugen</b> zu können.</li><li>• Vor dem Hintergrund der starken Einschränkungen bei der Ausführung alltäglicher Aktivitäten bei Patientinnen und Patienten mit gMG, sind die <b>Ergebnisse</b> zum MG-ADL und MG-QoL15r als <b>klinisch bedeutsam</b> einzuordnen.</li></ul>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"><li>• In den Studien MG0009 und MG0010 zeigten sich zudem <b>keine Nachteile in Bezug auf unerwünschte Ereignisse (UE)</b> von Zilucoplan gegenüber Placebo, was das gute Verträglichkeitsprofil von Zilucoplan verdeutlicht.</li></ul> <p>Die unterstützend dargestellten Ergebnisse des indirekten Vergleichs von Zilucoplan gegenüber der zVT Ravulizumab stützen den nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Zilucoplan für die Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.</p> <p><u>Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens:</u> Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine relevante Verbesserung des therapiebedingten Nutzens im Sinne einer schnellen und effizienten Verringerung der Krankheitslast, einer umfassenden Abschwächung schwerwiegender Symptome und einer Verbesserung der Lebensqualität erzielt. Diese Therapieerfolge bedeuten für die Patientinnen und Patienten den Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung von zentralen Alltagsaktivitäten.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Insgesamt liegt aufgrund der für die Patientinnen und Patienten spürbaren Abschwächung der schwerwiegenden Symptome, der deutlichen Verminderung der Krankheitsaktivität sowie der Verbesserung des Gesundheitszustandes und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, bei gleichzeitig guter Verträglichkeit, ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zVT vor, der nicht quantifizierbar ist, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulässt.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S. II.14, Zeilen 25–28	<p><b>Berücksichtigung von Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I) in der GKV-Routinedatenanalyse</b></p> <p><b>Anmerkung:</b></p> <p><b><u>Nutzenbewertung IQWiG:</u></b></p> <p><i>“In diesem Zuge ist darauf hinzuweisen, dass der Anteilswert in Höhe von 65,45 % (mit krankheitsspezifischer Behandlung) höher liegen könnte, wenn weitere Acetylcholinesterase-Inhibitoren neben Pyridostigmin berücksichtigt würden.”</i></p> <p><b>Vorgeschlagene Änderung:</b></p> <p>Der Anteilswert in Höhe von 65,45 % (mit krankheitsspezifischer Behandlung) ist plausibel, da auch andere AChE-I neben Pyridostigmin in der retrospektiven Analyse berücksichtigt wurden.</p> <p><b>Stellungnahme UCB:</b></p> <p>Im Rahmen der retrospektiven Analyse der AOK-PLUS-Daten wurde bei der Identifikation von Patientinnen und Patienten mit AChE-I nicht nur nach denjenigen selektiert, welche Pyridostigmin erhalten haben, sondern auch diejenigen eingeschlossen, denen andere AChE-I (Neostigmin, Ambenonium) verordnet wurden (10). In dem Datensatz lagen allerdings keine Patientinnen und Patienten vor, welche einen anderen AChE-I als Pyridostigmin erhalten haben.</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des zum Zeitpunkt der Beschlussfassung laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod alfa zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis anzusehen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Datensatz der AOK-PLUS umfasst ca. 3,4 Millionen Versicherte, was 4,7 % der gesamten GKV-Versicherten in Deutschland entspricht, und liefert ein repräsentatives Bild der Behandlung der Patientinnen und Patienten im Anwendungsgebiet.</p>	<p>In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis wurde mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eine deutlich höhere (ca. 14 000 - 16 800) bzw. mit Beschluss vom 20. April 2023 zum Wirkstoff Ravulizumab eine deutlich niedrigere (800 - 1 200) Anzahl an Patientinnen und Patienten ermittelt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Efgartigimod alfa beziehen sich auf alle Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Ravulizumab hingegen beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten und stellen somit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar.</p>

## Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze. Stand der Fachinformation: Dezember 2023. 2023.
2. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI. Zilucoplan, a Subcutaneously Self-Administered Peptide Inhibitor of Complement Component 5 (C5), for the Treatment of Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial and Open-Label Long-Term Extension. Poster presented at the American Academy of Neurology (AAN) 2019 Annual Meeting; May 4–10, 2019; Philadelphia, PA2019.
3. Kaminski HJ, Ruff RL. Ocular muscle involvement by myasthenia gravis. *Annals of neurology*. 1997;41(4):419-20.
4. Ricardo A, Arata M, DeMarco S, Dhamnaskar K, Hammer R, Fridkis-Hareli M, et al. Preclinical Evaluation of RA101495, a Potent Cyclic Peptide Inhibitor of C5 for the Treatment of Paroxysmal Nocturnal Hemoglobinuria. *Blood*. 2015;126(23):939.
5. Howard JF, Vissing J, Gilhus NE, Leite MI, Utsugisawa K, Duda PW, et al. Zilucoplan: An Investigational Complement C5 Inhibitor for the Treatment of Acetylcholine Receptor Autoantibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis. *Expert opinion on investigational drugs*. 2021;30(5):483-93.
6. Wiendl H, Meisel A, Keller CW, Hoffmann S. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022.
7. Masanneck L, Rauber S, Schroeter CB, Lehnerer S, Ziemssen T, Ruck T, et al. Driving time-based identification of gaps in specialised care coverage: An example of neuroinflammatory diseases in Germany. *Digit Health*. 2023;9:20552076231152989.
8. UCB Pharma GmbH. Model-Informed Analysis Report. 2022.
9. European Medicines Agency (EMA). Assessment Report - Zilbrysq. International non-proprietary name: Zilucoplan (Procedure No. EMEA/H/C/005450/0000). 2023.
10. UCB Pharma GmbH. Protocol RWE0518 - Epidemiology and Treatment of Myasthenia Gravis (MG): a Retrospective Study Using Insurance Claims Data in Germany. 2021.

## 5.2 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	17.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan/Zilbrysq
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 03.06.2024 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Zilucoplan auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.<sup>1</sup></p> <p>Zilucoplan wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.<sup>2</sup></p> <p>Für diese Population bestimmt der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab.<sup>1</sup></p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen legt die placebokontrollierten Studien MG0009 und MG0010 sowie eine Metaanalyse dieser Studien vor. Darüber hinaus legt das pharmazeutische Unternehmen (pU) einen indirekten Vergleich im Anhang des Dossiers vor. Laut IQWiG liegen keine geeigneten Daten vor, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie zu belegen.<sup>1</sup></p> <p>Merck ist Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen und wird in der Myasthenia Gravis als Standardtherapie eingesetzt.<sup>3</sup> Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><b>Information über eine Änderung der zVT</b></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie (zVT) umfasste ursprünglich Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa.<sup>4</sup> Diese zVT fand Anwendung in einem vorangegangenen Verfahren und wurde dem pU am 12. Juni 2023 in einem Beratungsgespräch mitgeteilt.<sup>4,5</sup> Es erfolgte eine Anpassung der zVT mit Ergänzung um den Wirkstoff Ravulizumab. Der G-BA hat den pU über die Änderung der zVT mit einem Schreiben vom 28. November 2023 informiert.<sup>4</sup></p> <p>Merck begrüßt das Vorgehen des G-BA. Eine frühzeitige Bekanntgabe der geänderten zVT ermöglicht es dem pU diese bei der Erstellung des Dossiers berücksichtigen zu können.</p>	<p>Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.</p>

## Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *IQWiG Berichte Nr. 1795 Zilucoplan (generalisierte Myasthenia Gravis) – Nutzenbewertung gemäß §35a SGB V*. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Zilucoplan\\_D-1041.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Zilucoplan_D-1041.pdf) (2024) doi:10.60584/A24-26.
2. UCB Pharma GmbH. Fachinformation Zilbrysq (Dezember 2023). [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (2023).
3. Merck Healthcare Germany GmbH. Fachinformation Decortin<sup>®</sup> H (Februar 2022). [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de) (2022).
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Zilucoplan (ZILBRYSQ<sup>®</sup>) UCB Pharma GmbH Modul 3A*. [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7534/2024\\_02\\_28\\_Modul3A\\_Zilucoplan.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7534/2024_02_28_Modul3A_Zilucoplan.pdf) (2024).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *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: My)*. [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-878\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf) (2023).

### 5.3 Stellungnahme der Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Datum	18.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan/Zilbrysq®
Stellungnahme von	<i>Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger Friedrich-Baur-Institut an der Neurologischen Klinik des Klinikum der Universität München Ziemssenstr. 1 80336 München</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>bezüglich des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Zilucoplan in der Indikation der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven (AChR-Antikörper+) Myasthenia gravis möchte ich, habilitierter Oberarzt und Leiter der Infusionsambulanz am Friedrich-Baur-Institut der LMU München, einem international bekannten Zentrum für neuromuskuläre Erkrankungen zusammen mit Frau Prof. Dr. C. Schneider-Gold, Oberärztin an der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum und Leiterin der neuromuskulären Ambulanz, der Myasthenie-Spezial-Ambulanz sowie der Abteilung für Neurophysiologie, hier Stellung nehmen. Die Myasthenia gravis zählt zu den häufigeren seltenen Erkrankungen mit einer Zahl von ca. 800 behandelten Patienten pro Jahr im Friedrich-Bauer-Institut bzw. ca. 470 Patienten in der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum, In beiden Kliniken wird jeweils das gesamte Spektrum der myasthenen Erkrankungen und der Erkrankungsschwere gesehen und behandelt, wobei schwerer kranke Patienten, bei denen Standardtherapien nicht oder nur unzureichend wirken, in beiden Zentren gegenüber dem Spektrum der Erkrankungsschwere im niedergelassenen Bereich sicher etwas überrepräsentiert sind. Gleichzeitig sind wir aber als Expertenzentren auch in der Lage, neue Therapieformen früh einzusetzen um damit eine gute Versorgungsqualität auch für schwerer kranke Patienten mit hoher Krankheitsaktivität zu ermöglichen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung mit einer Inzidenz zwischen 0,25 und 3,0/100.000 Einwohner, die sich klinisch durch eine belastungsabhängige Schwäche der Skelettmuskulatur äußert [1]. Hierbei können Augenmuskeln, Schluckmuskeln, die Atemmuskulatur sowie Extremitätenmuskeln in unterschiedlicher Ausprägung betroffen sein. Die Beteiligung der Atem- und Schluckmuskulatur kann zu vital bedrohlichen myasthenen Krisen führen. Bei etwa 80-85% der Patienten mit diagnostizierter Myasthenia gravis beginnt die Symptomatik initial mit okulären Symptomen, d. h. Doppelbilder und/oder herabhängendes Augenlid (Ptose). Von diesen kommt es bei etwa 80% innerhalb der ersten 2 Jahren nach Erst-Symptomatik zu einer Generalisierung mit variabler Schwäche der Atem-, Schluck- und/oder Extremitätenmuskulatur [2]. Etwa 40% der Patienten weisen eine schwere Verlaufsform mit Beteiligung der bulbären und Atemmuskeln [3]. Bei etwa 85% der Patienten mit Myasthenia gravis liegen Antikörper gegen die nikotinischen Acetylcholinrezeptoren vor, die den Immunglobulin-G-Subklassen 1 und 3 angehören (IgG1- und IgG3-Subklassen)[4, 5]. Diese verursachen (a) eine direkte Blockade des AChR an der postsynaptischen (Muskel-)Membran mit (b) Endozytose des Antikörper-Rezeptor-Komplexes mit Verlust der ACh-Rezeptoren auf der Oberfläche der postsynaptischen Membran und im Erkrankungsverlauf abnehmender Dichte an Rezeptoren sowie (c) eine Aktivierung des Komplementsystems mit in der Folge schweren Schädigung der postsynaptischen Membran durch fokale Lyse, Verlust der Faltung und Reduktion an funktionsfähigen AChR-Rezeptoren [3, 5]. Bei insuffizient therapierten Patienten mit Myasthenia gravis kann es daher im Erkrankungsverlauf zu einer irreversiblen Schädigung der</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zum Krankheitsbild werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>postsynaptischen Membran mit klinisch schwerem Defektsyndrom kommen [6].</p> <p>Für die Beurteilung der Schwere der klinischen Symptomatik wird allgemein eine Klassifizierung nach MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America, Klasse I-IV a/b) verwendet, für die klinische Verlaufsevaluation eignen sich Myasthenie-Scores wie MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) und der MG-QoL (Myasthenia Gravis Quality of Life) für die Patientenbewertung sowie Besinger-Score und QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Score) für die Untersucherbeurteilung. Diese Scores wurden in den letzten Jahren in Zulassungsstudien für verschiedene Substanzen zur Behandlung der Myasthenia gravis angewendet und die Effektivität u.a. anhand dieser Scores bewertet.</p> <p>Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Myasthener Syndrome [1] empfiehlt zur medikamentösen Behandlung den Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern (AChE) sowie eine Immunsuppression, angepasst an die Schwere der Symptomatik. Dabei wird insbesondere bei der generalisierten Myasthenia gravis zwischen einer milden/moderaten Krankheitsaktivität und einer hohen Krankheitsaktivität unterschieden.</p> <p>Die derzeitige medikamentöse Standardbehandlung der Myasthenia gravis besteht aus einer Kombination aus einer symptomatischen Therapie mit AChE und einer immunsuppressiven Therapie zur Reduktion der Antikörper-Produktion. Dabei wird zunächst eine Therapie mit schnell und gut wirkenden Glukokortikosteroiden (GKS) empfohlen, die bei den meisten Patienten gut wirksam ist. Aufgrund des deutlichen Nebenwirkungsspektrums der GKS wird für die Langzeittherapie eine möglichst geringe Dosierung und eine</p>	<p>Die Ausführungen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zusätzliche Dauer-Therapie mit nicht-steroidalen Langzeit-Immunsuppressiva empfohlen [1]. Zu diesen Langzeit-Immunsuppressiva zählt u.a. Azathioprin (in-label), für das als einziges Immunsuppressivum ein steroidsparender Effekt nachgewiesen wurde [7]. Weitere empfohlene Langzeit-Immunsuppressiva sind (off-label) bsp. Mycophenolat Mofetil (MMF), Cyclosporin A (CYC A), Methotrexat (MTX) und Tacrolimus (TAC). All diese Immunsuppressiva zeichnen sich hinsichtlich der Wirkmechanismen durch hemmende Effekte auf die B-und /oder T-Zellproliferation und damit der Antikörperproduktion des Patienten aus. Wesentlich Nebenwirkungen dieser Substanzen sind Infektanfälligkeit, Myalgien, Hauterscheinungen und gastrointestinale Symptome inkl. Übelkeit und Erbrechen, die häufig zum Absetzen der Therapien führen. Azathioprin als zugelassenes Medikament der ersten Wahl ist darüber hinaus mit Hepathotoxizität, Myelosuppression infolge toxischer Effekte auf das Knochenmark und dem vermehrten Auftreten Hauttumoren, insbesondere auch Basaliomen behaftet.</p> <p>Bei etwa 60% der Patienten ist eine Standardtherapie aus AChE, GKS und Langzeit-Immunsuppression suffizient und führt zu einer zumindest ausreichenden Erkrankungskontrolle (Krankheitskontrolle Stufen 1 und 2) ([1], Empfehlung 2.3-1). Bei etwa 30-40 % der Patienten lässt sich eine schnelle und für den Patienten akzeptable Erkrankungskontrolle mit den oben aufgeführten Substanzen nicht erreichen. Die Gründe hierfür sind vielfältig, allen voran die Wirklatenz der Langzeit-Immunsuppression, aber auch die Notwendigkeit das Präparat aufgrund von Nebenwirkungen vor Erreichen der Zieldosis zu wechseln, ein unzureichendes/fehlendes Ansprechen auf die Langzeitimmunsuppression und eine anhaltend</p>	



Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>hohe Krankheitsaktivität bei einer Latenz bis zum Wirkeintritt bis zur abschließenden Beurteilbarkeit bis zu 24 Monate ([1], Tabelle 2.7). In dieser Zeit der insuffizienten Therapie gilt es insbesondere den Patienten mit initial hoher Krankheitsaktivität und solchen Patienten, die sich initial mit starker klinischer Fluktuation präsentieren, eine sinnvolle und schnell wirksame Zusatztherapie anzubieten. Zudem muss auch den Patienten, die sich auch langfristig nur unzureichend unter einer suffizienten Standardtherapie bessern, eine Zusatztherapie angeboten werden können.</p> <p>Eine insuffiziente Therapie hat Auswirkungen auf die muskuläre Belastbarkeit, was bei vielen Patienten zu einer verminderten Aktivität und Lebensqualität, depressiven Störungen, sozialem Rückzug und dauerhafte Arbeitsunfähigkeit führt [8, 9]. Besonders Patienten, bei denen nicht relativ schnell eine klinische Besserung und/oder Stabilisierung erreicht werden kann oder Patienten, bei denen Medikamenten-Nebenwirkungen die Lebensqualität zusätzlich beeinträchtigen, sind von diesen sekundären Komplikationen betroffen. In einer großen Registerarbeit „MyRealWorld-MG“ waren alle erhobenen Scores, u.a. zur Lebensqualität, Fatigue, Schlafstörungen, Angst und Depression bei 2.074 Myasthenia gravis-Patienten signifikant schlechter als in der Vergleichs-Normalbevölkerung mit n=9.000 [8]. Damit müssen zusätzlich zur Grunderkrankung weitere Symptome bei diesen Patienten behandelt werden, die u.U. bei einer verfügbaren, rasch wirksamen und gut verträglichen Therapie gar nicht erst entstanden wären. Durch die fehlende Erkrankungskontrolle der Myasthenia gravis entstandene Ko-Morbiditäten haben nicht nur negativen Einfluss auf den</p>	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungsverlauf des Patienten, sondern erhöhen unnötig weitere Behandlungskosten.</p> <p>Die Notwendigkeit der Entwicklung neuer Substanzen zur besseren und auch individualisierten Behandlung der Myasthenia gravis war und ist daher dringend notwendig. In den letzten fünf Jahren wurden fünf neue Substanzen in Deutschland von der EMA für die Anwendung bei generalisierter Myasthenia gravis zugelassen. Diese sind zielgerichteter als bisher verwendete Langzeit-Immunsuppressiva, indem sie in spezifische Schritte der pathologischen Immunreaktion eingreifen. Dazu zählen die Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan) sowie Inhibitoren des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) (Efgartigimod und Rozanolixizumab).</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Mit Eculizumab (Soliris®) wurde erstmals im Jahr 2017 eine Eskalationstherapie auf der Basis einer C5-Komplement-Inhibition, basierend auf den Studiendaten der Phase-3-Studie (<i>Regain</i>) in Deutschland zugelassen [10]. Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen C5. Es bindet an das Komplement C5 und verhindert dessen Aufspaltung in C5a und C5b, wodurch die Rekrutierung von Entzündungszellen und die Bildung des Membranangriffskomplexes an der neuromuskulären Endplatte reduziert werden. Der primäre Endpunkt einer signifikanten Verbesserung nach 26 Wochen im MG-ADL zwischen der Verum- und der Placebogruppe wurde verfehlt, relevante sekundäre Endpunkte wie der QMG, MG-QoL15r waren jedoch signifikant. Für den Kliniker stand damit zwar eine</li></ul>	<p>Die weiteren Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neue sinnvolle Therapiemöglichkeit zur Verfügung, jedoch bei Zulassung als „Eskalationstherapie“ nur bei besonders schweren Fällen, wenn weitere Therapien nicht zur Verfügung standen oder medizinisch nicht sinnvoll waren. Der erhoffte frühe Einsatz zur Verhinderung/Abwenden eines schweren Verlaufs war und ist mit dieser Substanz formal daher nicht möglich. Eculizumab wird nach einer 4-wöchigen „Aufsättigungsphase“ im zwei-Wochen-Rhythmus intravenös verabreicht.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Auf Basis der Ergebnisse der Phase-3-Studie (<i>Champion</i>) erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für den C5-Komplementinhibitor Ravulizumab (Ultomiris®) im Jahr 2022 als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit generalisierter AChR-AK-positiven Myasthenia gravis. Ravulizumab ist ein weiterer rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper gegen C5 mit einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Eculizumab, jedoch mit einer längeren Halbwertszeit, wodurch die intravenösen Infusionen zur Erhaltungstherapie seltener erforderlich sind. Nach einer Behandlung über einen Zeitraum von 26 Wochen wurde der primäre Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des MG-ADL im Vergleich zu Placebo erreicht, wie auch andere klinische Bewertungsskalen, bsp. QMG. Ravulizumab wird nach einer kurzen „Aufsättigungsphase“ von 2 Wochen im 8-Wochen-Rhythmus intravenös infundiert.</li> </ul>	

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Der FcRn-Inhibitor Efgartigimod (Vyvgart®) als i.v.-Infusion wurde auf Basis der Phase-3-Studienergebnisse (<i>ADAPT</i>) Mitte 2022 von der EMA als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit positiven AChR-Antikörpern zugelassen. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung nach 26 Behandlungswochen in den MG-ADL-Score und dem QMG-Score im Vergleich zu Placebo [11]. Anfang 2024 erfolgte zudem die Zulassung in Deutschland für die subcutane Anwendung des hyaluronisierten Efgartigimod auf Basis der Phase-3 Studie <i>ADAPT-SC</i>, in der keine Unterlegenheit zur i.v.-Applikation nachgewiesen wurde. Efgartigimod i.v. und Efgartigimod rHuPH20 s.c. werden in Zyklen von vier Applikationen an Tag 0, 7, 14 und 21 verabreicht. Der darauffolgende Zyklus richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik des Patienten.</li> <li>• Rozanolixizumab (Rystiggo®) ist ebenfalls ein FcRn-Inhibitor, der auf Basis der Phase-3-Studienergebnisse (<i>MyacrinG</i>) Anfang 2024 von der EMA als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit Myasthenia gravis mit positiven AChR-Antikörpern oder positiven MuSK-Antikörpern zugelassen wurde. Es konnten signifikante Verbesserungen im primären Endpunkt MG-ADL-Score und anderen sekundären klinischen Bewertungsskalen, u.a. QMG, im Vergleich zu Placebo, nachgewiesen werden. [12]. Rozanolixizumab wird als subcutane Infusion einmal wöchentlich pro 6-Wochen-Zyklus</li> </ul>	

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>verabreicht. Der darauffolgende Zyklus richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik des Patienten.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zilucoplan (Zilbrysq®) ist ein synthetischer, peptidbasierter C5-Komplementinhibitor, der C5 bzw. eine Aktivität des Spaltproduktes C5b über einen dualen Wirkmechanismus hemmt und der Anfang 2024 als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit AChR-Antikörper positiver generalisierte Myasthenia gravis auf Basis der Phase-3-Studiendaten (Raise) durch die EMA die Zulassung erhielt [13]. Zilucoplan führt zu einer vergleichbaren Absenkung des Komplementfaktors C5 im Serum wie Eculizumab oder Ravulizumab [13]. Die Anwendung wird als subkutane Injektion in Körpergewichts-adaptierter Dosis entsprechend ca. 0,3mg/kg KG verabreicht, die nach einer anfänglichen Anleitung/Aufsicht von medizinischem Fachpersonal für die Selbstinjektion durch den Patienten vorgesehen ist. Die täglich zu applizierende Dosis wird mittels Injektions-Fertigspritze täglich angewendet. Eine fehlerhafte Überdosierung ist damit mit festen Dosierungen in der Injektionsspritze nicht möglich. <p>Mit der Zulassung von Zilucoplan steht nun ein weiterer C5-Komplementinhibitor zur Verfügung, der für Patienten mit initial schwerem Verlauf und/oder schwer kontrollierbarer Krankheitsaktivität eine vielversprechende Zusatztherapie bietet. Durch die tägliche Anwendung der s.c.-Spritze ist nach entsprechender Patientenschulung eine Selbstinjektion möglich, die mit den bisher zur Verfügung stehenden Substanzen nicht möglich</p> </li></ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zum zu bewertenden Arzneimittel werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>war. Im Gegensatz zu den FcRn-Inhibitoren, die in Zyklen verabreicht werden (müssen) und dadurch auch klinisch erneut eine Schwankung zu erwarten ist, ist mit Zilucoplan und der täglichen Anwendung eine dauerhafte, schwankungsarme Therapie bei gleichzeitig hoher Flexibilität und Steuerbarkeit z.B. im Falle eines schweren Infektes oder einer Sepsis oder eines erhöhten Infektionsrisikos im Rahmen von Operationen möglich. Durch ein (vorübergehendes) Absetzen des Medikamentes kann den Risiken rasch begegnet werden, während monoklonale C5-Antikörpertherapien eine länger anhaltende Wirkung haben und nach Applikation ggf. nur durch Plasmapherese zu eliminieren sind. Die in der Phase-3-Studie und der Extensionsstudie gezeigte Wirkungseintritt nach bereits einer Woche unterstreicht die Potenz dieser Substanz als wirksame, schnelle Zusatztherapie mit günstigem Sicherheitsprofil. Neben der Wirkung auf die muskulären Symptome der Myasthenia gravis wurde zudem in einer Subgruppenanalyse der RAISE-Studie eine signifikante Verbesserung der Fatigue, gemessen am Neuro-QoL Short Form Fatigue nach 12 Wochen Behandlung nachgewiesen, die dann bis zum Ende der Studiendauer bei Woche 60 stabil blieben [14]. Anhand von 200 in die Studie Raise-XT eingeschlossenen Patienten konnte in der Open-Label-Langzeitstudie eine kontinuierliche gute Kontrolle der Krankheitsaktivität und der Fatigue bis zu 60 Wochen bei einem sehr günstigen Sicherheitsprofil demonstriert werden. Insbesondere Patienten, die von Placebo aus der Phase-3-Studie auf Verum umgestellt wurden, zeigten eine schnelle Verbesserung im MG-ADL nach bereits einer Woche, die dann bis Studienende stabil blieb [15].</p> <p>Für uns als behandelnde Neurologen in spezialisierten Zentren für neuromuskuläre Erkrankungen mit vornehmlich schwereren</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens von Zilucoplan die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien MG0009 und</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlaufsformen der Myasthenia gravis stellt die Option einer Therapie mit Zilucoplan einen echten Zusatznutzen dar. Zweifelsohne ist die Zusatztherapie prinzipiell vor allem für Patienten mit hoher Krankheitsaktivität und für die unten beschriebenen Patientengruppen indiziert, was derzeit etwa einen Anteil von ca. 20% der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis ausmacht. Für die restlichen Patienten ist eine Standardtherapie wie oben und in der Leitlinie dargestellt meist suffizient [1].</p> <p>Folgende Patientensubgruppen, die der Patientengruppe mit einer hochaktiven Verlaufsform der Myasthenia gravis zuzuordnen sind, profitieren in unseren Augen von einer Zusatz-Therapie mit Zilucoplan:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patienten mit initial schwerer generalisierter Symptomatik, bei denen ein Abwarten bis zum Wirkungseintritt der Langzeit-Immunsuppression medizinisch nicht vertretbar ist</li> <li>• Patienten mit über bereits lange Jahre unzureichender Krankheitskontrolle, bsp. deutliche Schwankungen und/oder intermittierende myasthene Krisen,</li> <li>• Patienten mit früher Beteiligung der bulbären oder Atemmuskulatur, bei denen eine nur geringe klinische Verschlechterung zu einer vital bedrohlichen Krise führen kann</li> <li>• Patienten, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen Langzeit-Immunsuppression umgestellt werden müssen daher ein „Therapieloch“ überbrückt werden muss</li> <li>• Patienten, bei denen schnell wirksame GKS aufgrund von Komorbiditäten nicht eingesetzt werden können (bsp. schwer</li> </ul>	<p>MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor. Zusätzlich legt er ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo vor.</p> <p>Bei den Studien MG0009 und MG0010 handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien, welche Zilucoplan jeweils gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen vergleichen. Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vorgelegten Metaanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht.</p> <p>Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Für Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>beherrschbarer Diabetes mellitus, schwere Osteoporose, schwere psychiatrische Erkrankung, Glaukom, und andere)</p> <p>Zilucoplan kann bei o.g. Patienten bereits früh als Zusatztherapie eingesetzt werden. Mit dem frühen Einsatz lässt sich eine schnelle Besserung der myasthenen Symptomatik erreichen mit einer reduzierten Rate an klinischen Schwankungen [13, 15, 16]. Durch eine schnelle suffiziente Therapie erhöht sich die Adhärenz des Patienten an eine Therapie und sekundäre Folge-Erkrankungen mit Auswirkungen auf das soziale Leben des Patienten können vermieden werden.</p> <p>Die vorherige Impfung gegen Meningokokken stellt keine Hürde in der Behandlung dar, und bei dringendem Bedarf kann die Therapie mit einer gleichzeitigen antimikrobiellen Prophylaxe begonnen werden. Die Nebenwirkungsraten waren bzgl. der lokalen Hautreizung in der Verum-Gruppe höher, und auch Kopfschmerzen, gastrointestinale Symptome sowie Blutbildveränderungen (Lipase-Erhöhung, Amylase-Erhöhung) waren im Vergleich zur Placebo-Behandlung etwas häufiger. Hier ist – wie auch bei der Anwendung von Langzeit-Immunsuppressiva sowie anderen C5-Inhibitoren eine regelmäßige ärztliche Kontrolle sinnvoll und notwendig.</p> <p>Die derzeit verfügbaren Therapie-Alternativen der Gruppe der C5-Inhibitoren konnten ebenso eine signifikante Verbesserung in den Myasthenie-Scores in gleichem Studienzeitraum nachweisen. Dennoch bleiben diese Therapien mit ihrer i.v.-Anwendung meist den Zentren überlassen, die eine solche Infusionstherapie anbieten. Zudem sind Patienten weiterhin auf eine entsprechende Organisation angewiesen (u.a. Vorstellung in Infusionszentrum mit ggf.</p>	



Stellungnehmer: Priv.-Doz. Dr. med. S. Wenninger und Prof. Dr. C. Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Arbeitsausfall und lange Reisezeiten, vorherige Planung der Infusion im Infusionszentrum).</p> <p>Sowohl die Studiendaten der Phase-III-Studie (Raise) [13] als auch die Daten der Extensionsstudie (Raise-XT)[15] rechtfertigen in meinen Augen den frühen Einsatz dieser Therapieform bei o.g. Patienten. Besonders die Langzeit-Daten der Raise-XT-Studie spiegelt über den Studienzeitraum von 60 Wochen einen adäquaten Behandlungszeitraum wider.</p>	

## Literaturverzeichnis

1. Meisel, A., et al., *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome*. DGNeurologie, 2023. **6**(4): p. 307-324.
2. Grob, D., et al., *Lifetime course of myasthenia gravis*. Muscle Nerve, 2008. **37**(2): p. 141-9.
3. San, P.P. and S. Jacob, *Role of complement in myasthenia gravis*. Front Neurol, 2023. **14**: p. 1277596.
4. Tzartos, S.J. and J.M. Lindstrom, *Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1980. **77**(2): p. 755-9.
5. Mantegazza, R., et al., *Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis*. Immunotargets Ther, 2020. **9**: p. 317-331.
6. Sanderson, N.S.R., *Complement and myasthenia gravis*. Mol Immunol, 2022. **151**: p. 11-18.
7. Palace, J., J. Newsom-Davis, and B. Lecky, *A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis*. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology, 1998. **50**(6): p. 1778-83.
8. Dewilde, S., et al., *The Burden Patients with Myasthenia Gravis Experience in Terms of Breathing, Fatigue, Sleep, Mental Health, Discomfort and Usual Activities in Comparison to the General Population*. Adv Ther, 2024. **41**(1): p. 271-291.
9. Pesa, J., et al., *The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities*. Muscle Nerve, 2024. **69**(4): p. 428-439.
10. Howard, J.F., Jr., et al., *Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study*. Lancet Neurol, 2017. **16**(12): p. 976-986.
11. Howard, J.F., Jr., et al., *Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial*. Lancet Neurol, 2021. **20**(7): p. 526-536.
12. Bril, V., et al., *Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study*. Lancet Neurol, 2023. **22**(5): p. 383-394.
13. Howard, J.F., Jr., et al., *Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet Neurol, 2023. **22**(5): p. 395-406.
14. Weiss, M.D., et al., *Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan*. J Neurol, 2024. **271**(5): p. 2758-2767.
15. Howard, J.F., Jr., et al., *Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study*. Ther Adv Neurol Disord, 2024. **17**: p. 17562864241243186.
16. Howard, J.F., Jr., et al., *Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2020. **77**(5): p. 582-592.



#### 5.4 Stellungnahme der Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Datum	21.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan (Zilbrysq®)
Stellungnahme von	<i>Johnson &amp; Johnson (Janssen-Cilag GmbH)</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 3. Juni 2024 die Nutzenbewertung für den Wirkstoff Zilucoplan (Zilbrysq®) des pharmazeutischen Unternehmers UCB Pharma GmbH (UCB) veröffentlicht. Die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zilucoplan bezieht sich auf die Anwendung als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.</p> <p>Johnson &amp; Johnson (J&amp;J) erforscht im gegenständlichen Therapiegebiet den Wirkstoff Nipocalimab und nimmt in diesem Kontext die Möglichkeit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung wahr. Nipocalimab wird derzeit als neue Therapieoption für verschiedene Autoimmunerkrankungen evaluiert, darunter auch in der Indikation gMG (NCT04951622). Nipocalimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität die Bindungsstelle von Immunglobulin G (IgG) an dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) besetzt und dadurch die Bindung von IgG stört.</p> <p>J&amp;J nimmt zum folgenden allgemeinem Aspekt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation</li> </ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an Patientinnen und Patienten der GKV-Zielpopulation</b></p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH (UCB) gibt für die GKV-Zielpopulation einen Anteil von 3 261 - 5 883 Patientinnen und Patienten an. Dafür zieht UCB Erwachsene heran, die neben einer Diagnose einer MG bereits eine Behandlung erhalten haben und nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden. Zudem nimmt UCB eine Eingrenzung auf Patientinnen und Patienten vor, bei denen zusätzlich eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt und die AChR-positiv sind.</p> <p>In den bisherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa und Ravulizumab wurden vom G-BA Patientenzahlen herangezogen, die im Vergleich zu dem vorliegenden Verfahren deutlich höher oder niedriger waren (1,2). Diese Abweichung wird auch im Bericht des IQWiG erläutert. Die im Beschluss zu Efgartigimod alfa herangezogenen Patientenzahlen (14 000 - 16 800 Patientinnen und Patienten) sind insbesondere daher so hoch, da keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, die eine zusätzliche Behandlung zur Standardtherapie benötigen. Die angegebenen Zahlen beziehen sich demnach auf alle AChR-Antikörper-positive Erwachsenen mit gMG. Hingegen sind die Patientenzahlen im Beschluss zu Ravulizumab (800 - 1200 Patientinnen und Patienten) deutlich zu niedrig, da diese sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG beziehen und damit nur einen Teil der vorliegenden GKV-Zielpopulation abbilden.</p> <p>Insgesamt stellen aus Sicht von J&amp;J die im vorliegenden Verfahren von Zilucoplan vorgelegten Patientenzahlen trotz der vom IQWiG adressierten methodischen Limitationen eine zutreffendere Annäherung an die Zielpopulation der AChR-Antikörper-positiven gMG</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des zum Zeitpunkt der Beschlussfassung laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod alfa zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis anzusehen.</p> <p>In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis wurde mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eine deutlich höhere (ca. 14 000 - 16 800) bzw. mit Beschluss vom 20. April 2023 zum Wirkstoff Ravulizumab eine deutlich niedrigere (800 - 1 200) Anzahl an Patientinnen und Patienten ermittelt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Efgartigimod alfa beziehen sich auf alle Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Ravulizumab hingegen beziehen sich ausschließlich auf refraktäre</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
dar als in den vorherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa und Ravulizumab und sollten demnach berücksichtigt werden.	Patientinnen und Patienten und stellen somit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar.

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

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



## Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch(SGB V). Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). Vom 16. Februar 2023.* 2023 [abgerufen am: 05.12.2023]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Efgartigimod-alfa\\_D-858\\_BAnz.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf).
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA): *Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+). Beschluss vom: 20. April 2023/ 21. September 2023; gültig bis: unbefristet. In Kraft getreten am: 20. April 2023/ 21. September 2023. BAnz AT 14.06.2023 B2/ 05.10.2023 B3. Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2022): Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG).* 2023 [abgerufen am: 17.06.2024]. Verfügbar unter: [https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21\\_Geltende-Fassung\\_Ravulizumab\\_D-878.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf)

## 5.5 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 03. Juni 2024 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Zilucoplan (Handelsname Zilbrysq®) im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht [1].</p> <p>Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind. [2]</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), die unter anderem zur Behandlung von gMG zugelassen sind.</p> <p>Daher nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Zilucoplan.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
I.11, Z. 6ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>In beiden Studien wurden Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) und positivem Serologienachweis auf AChR-Antikörper eingeschlossen, die zum Zeitpunkt des Screenings eine Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifikation II bis IV aufwiesen sowie zum Zeitpunkt des Screenings und zu Studienbeginn einen Quantitative Myasthenia gravis (QMG)- Score von <math>\geq 12</math> Punkten mit einem Score von <math>\geq 2</math> Punkten in <math>\geq 4</math> Items hatten. In der Studie MG0009 war der Einschluss dabei auf Patientinnen und Patienten bis MGFA-Klassifikation IVa beschränkt. In der Phase III Studie MG0010 mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich einen Myasthenia-gravis-Activities-of-Daily-Living-(MG-ADL)-Score von <math>\geq 6</math> Punkten aufweisen.</p> <p>Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vom pU vorgelegten Metanalysen zu diesen Studien sind für die vorliegende Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen. [1]</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Aus Sicht von Alexion sind die Endpunkte MG-ADL und QMG (Quantitative Myasthenia gravis) etablierte und als patientenrelevant anzuerkennende Messinstrument zu werten und sollten daher in die Nutzenbewertung einbezogen werden. [3]</p> <p>Im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Zilucoplan wurden die beiden placebokontrollierten Studien MG0009 und MG0010 als Evidenz vorgelegt. Bei der Studie MG0009 war die Änderung des QMG im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 als primärer Endpunkt und der MG-ADL als sekundärer Endpunkt präspezifiziert. In der Studie MG0010 wurde als primärer Endpunkt die Änderung des MG-ADL im Vergleich zu Baseline bis Woche 12 ausgewertet. [1]</p> <p>Eine Verbesserung von 3 bis 4 Punkten im Gesamtskalenwert des MG-ADL, kann bereits eine signifikante Verbesserung der Alltagsaktivitäten und dadurch ein besseres Wohlbefinden für die Patientin oder den Patienten bedeuten. Verändert sich beispielsweise der Wert in der Subkomponente Atmung um einen Punkt, dann kann dies bereits eine deutliche Erleichterung bei der Kurzatmigkeit mit oder ohne Anstrengung für die Patientin oder Patienten bedeuten.</p> <p>Jede Verbesserung im MG-ADL kann somit eine Steigerung der Lebensqualität durch eine Verbesserung der Selbstständigkeit und</p>	<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor, in denen Zilucoplan jeweils mit Placebo verglichen wurde. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab vorgelegt.</p> <p>Der Placebo-Vergleich in den Studien MG0009 und MG0010 stellt keine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossiervorlage entspricht. Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der Teilnahme an (sozialen) Alltagsaktivitäten bedeuten, die für gesunde Personen als selbstverständlich erscheinen.</p> <p>Bei der gMG kommt es bei der Patientin oder dem Patienten zu individuellen und fluktuierenden Muskelschwächen, die das alltägliche Leben erschweren und die auch lebensbedrohlich werden können. Die Ausprägung der Muskelschwäche kann mit dem QMG gemessen werden und ist daher patientenrelevant. Der QMG ist im Vergleich zum MG-ADL arztberichtet und nutzt für die Messung der Muskelschwäche quantitative Messgrößen. [3]</p> <p>Aus den genannten Gründen wird dem MG-ADL und dem QMG ein hoher Stellenwert zugewiesen und die Patientenrelevanz der Endpunkte wird als hoch eingestuft.</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den Messinstrumenten MG-ADL und QMG werden zur Kenntnis genommen.</p>
	<p>Anmerkung:</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

## Literaturverzeichnis

**[1]** Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: 15.06.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01\\_Nutzenbewertung-IQWiG\\_Zilucoplan\\_D-1041.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Zilucoplan_D-1041.pdf).

**[2]** Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – UCB Pharma GmbH, Zilucoplan (RYSTIGGO®), Modul 1, 2024.

**[3]** Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 4a, 2022.

## 5.6 Stellungnahme der Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer

Datum	24. Juni 2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis), Nr. 1795, A24-26, Version 1.0, Stand: 28.05.2024
Stellungnahme von	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft, Fachausschuss der Bundesärztekammer ( <i>www.akdae.de</i> )



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b><u>Arzneimittel</u></b></p> <p>Zilucoplan ist ein synthetisches makrozyklisches Peptid mit 15 Aminosäuren. Als C5-Inhibitor hemmt Zilucoplan die komplementvermittelte Schädigung der neuromuskulären Endplatte. Es bindet spezifisch an C5 und hemmt dadurch dessen Spaltung durch die C5-Konvertase zu C5a und C5b, was zu einer Herunterregulierung der Assemblierung und zytolytischen Aktivität des Membranangriffskomplexes (MAC) führt. Darüber hinaus hindert Zilucoplan durch die Bindung an das C5b-Fragment von C5 sterisch die Bindung von C5b an C6, was die nachfolgende Assemblierung und Aktivität des MAC verhindert, sollte C5b gebildet werden (1).</p> <p>Zilucoplan ist zugelassen als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind (1).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)						
IQWiG Dossier- bewertung S. I.8, Tab.4	<p><b><u>Fragestellung der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie (ZVT)</u></b></p> <p>Die Fragestellungen der Nutzenbewertung und die ZVT des G-BA sind in Tabelle 1 dargestellt.</p> <p>Tabelle 1: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan</p> <table border="1" data-bbox="331 676 1207 1102"> <thead> <tr> <th data-bbox="331 676 792 735">Indikation</th> <th data-bbox="792 676 1207 735">Zweckmäßige Vergleichstherapie<sup>a</sup></th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="331 735 792 847">Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt</td> <td data-bbox="792 735 1207 847">Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab<sup>b,c</sup></td> </tr> <tr> <td colspan="2" data-bbox="331 847 1207 1102"> <p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p> </td> </tr> </tbody> </table> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die vom G-BA festgelegte ZVT entspricht der aktuellen S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (2). Weder der pU noch das IQWiG konnten Studien identifizieren, bei denen Zilucoplan mit der festgelegten ZVT verglichen wurde. In den Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 wurde Zilucoplan gegen Placebo getestet. Der pU legt einen indirekten Vergleich von Zilucoplan mit</p>	Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab <sup>b,c</sup>	<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		<p>Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA eine Therapie mit Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab bestimmt.</p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs MG0009 und MG0010 sowie</p>
Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>							
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab <sup>b,c</sup>							
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen oder diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>								

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Ravalizumab mit Placebo als Brückenkomparator vor, jedoch ist laut IQWiG der Vergleich aufgrund fehlender Informationen nicht aussagekräftig. Der Anhang mit diesem Vergleich wird nicht im geforderten detaillierten Format im Modul 4 A vorgelegt, die Übertragbarkeit auf die Versorgung gemäß Leitlinie in Deutschland ist somit nicht gegeben.</p> <p>Das IQWiG weist zu Recht daraufhin, dass der pU keine Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich durchgeführt habe, allerdings ohne im Einzelnen anzugeben, welche Informationen fehlen, um einen aussagekräftigen Vergleich zu ermöglichen</p>	<p>Metaanalysen dieser Studien vor, in denen Zilucoplan jeweils mit Placebo verglichen wurde. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab vorgelegt.</p> <p>Der Placebo-Vergleich in den Studien MG0009 und MG0010 stellt keine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht. Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>
<p>IQWiG Dossier- bewertung S.I.9–I.11</p>	<p><b><u>Informationspool</u></b></p> <p><b>Studien</b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die vom pU herangezogenen Zulassungsstudien MG0010 und MG0010 schlossen Patienten vom Schweregrad II bis IV der MGFA Clinical Classification ein (Myasthenia Gravis Foundation of America), also generalisierte Myasthenien mit milder, moderater und schwerer Symptomausprägung. Die deutsche Leitlinie Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome empfiehlt die für</p>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu den einzelnen Aspekten des Studiendesigns werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>(hoch-)aktive Erkrankungsverläufe erst ab MGFA IIb und definiert zudem eigene klinische Kriterien ((2), S. 8 und 9). Der G-BA bestimmt die Indikation weniger deutlich „Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt“. Wenn dieses „Infrage-Kommen“ für den deutschen Versorgungskontext nach der Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ der DGN (2) definiert wird, muss die Zielgruppe enger gefasst (also schwerer betroffen) sein als in den genannten Zulassungsstudien. Insofern entsprechen die Studienpopulationen nicht genau der zu behandelnden Zielgruppe.</p> <p><b>Studiendauer</b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Studiendauer ist mit 12 Wochen nicht ausreichend. Eine Studiendauer von 24 Wochen wäre aus klinischer Sicht dem chronischen Charakter der MG angemessen. Der G-BA fordert ebenfalls eine Mindeststudiendauer von 24 Wochen. Auch die EMA hatte im Beratungsprozess zum Studiendesign mehrmals eine mindestens 24-wöchige Studiendauer empfohlen (3). Die Zulassungsstudien zu Zilucoplan MG0009 und MG0010 dauerten jedoch nur 12 Wochen (4).</p> <p>Eine Mindeststudiendauer von 24 Monaten ist aber notwendig, um einerseits die mittelfristige Wirksamkeit und andererseits die unerwünschten Arzneimittelwirkungen, beispielsweise Infektionen infolge der Immunsuppression, zu erfassen. Einschränkend ist anzumerken, dass dies allerdings in der Praxis oft schwer</p>	

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>umsetzbar ist, da in beiden Studienarmen die Basismedikamente nicht verändert werden dürfen.</p> <p><b>Studienpopulation</b></p> <p>Die Studienpopulation ist nicht repräsentativ für die Zielgruppe. Die Studienpopulation beinhaltet Patienten der Klassen MGFA II bis IV und ist somit breiter gefasst als die Zielgruppe für eine Zusatzbehandlung gemäß der Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ der DGN (2). Letztere behält sich eine Zusatzbehandlung der (hoch)aktiven Verlaufsform der Myasthenia gravis vor, während die Zulassungsstudien MG0009/MG0010 die Behandlung auch milderer und moderater Verlaufsformen vorsieht, ohne die genauen zusätzlichen Kriterien der Leitlinie (2) zu berücksichtigen. Letztere, schwerer betroffene Patienten, wären aber die korrekte Zielgruppe.</p> <p>Bei der Analyse sind relevante auszuschließende Subgruppen (milder Verläufe bzw Fälle mit MGFA V) nicht ausgeschlossen, die relevante Analyse wird nicht vorgelegt.</p> <p><b>Endpunkte</b></p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die Zulassungsstudien MG0009 und MG0010 untersuchen zwar Patienten-relevante Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• MG Activities of Daily Living (MG-ADL) Scale</li> <li>• Quantitative Myasthenia Gravis Score</li> </ul>	<p>Die Ausführungen des Stellungnehmers zu Endpunkten werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Der Einsatz von Zilucoplan führt im Vergleich zu Placebo zu einer signifikanten Zunahme des Scores für MG-DAL. Die Verbesserung durch Zilucoplan ist für die Patienten klinisch relevant. Ein Zusatznutzen konnte jedoch aufgrund des fehlenden aktiven Komparators nicht gezeigt werden.</p> <p>Ein höherer Schaden gegenüber Placebo trat zwar nicht auf. Aufgrund der fehlenden Vergleiche zur ZVT (s.o.) ist aber die Relevanz der Ergebnisse für den Zusatznutzen ebenfalls nicht beurteilbar.</p>	
<p>IQWiG Dossier- bewertung S. I.13</p>	<p><b><u>Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens</u></b></p> <p><b>Bewertung des IQWiG</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.</p> <p><b>Bewertung der AkdÄ</b></p> <p>Die AkdÄ stimmt der Bewertung des IQWiG zu.</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legt zum Nachweis des Zusatznutzens von Zilucoplan die Ergebnisse der pivotalen Phase-III-Studien MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor. Zusätzlich legt er ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo vor.</p> <p>Bei den Studien MG0009 und MG0010 handelt es sich um randomisierte doppelblinde Studien, welche Zilucoplan jeweils gegenüber Placebo über einen Zeitraum von 12 Wochen vergleichen. Die Studien MG0009 und MG0010 sowie die vorgelegten Metaanalysen sind für die Nutzenbewertung nicht geeignet, da sie keinen Vergleich gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglichen.</p> <p>Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung durchgeführt bzw. dargelegt</p>

Stellungnehmer: Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		<p>wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht.</p> <p>Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Daten sind somit nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>
	<p><b>Fazit</b></p> <p>Für die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der ZVT. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.</p>	<p>Für Erwachsene mit Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, ist der Zusatznutzen nicht belegt.</p>

## Literatur

1. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Zilbrysq® (Zilucoplan) - Produktinformation. Amsterdam; 1.12.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information\\_de.pdf](https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/zilbrysq-epar-product-information_de.pdf).
2. Wiendl, H., Meisel, A., et. al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie; 2022. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Verfügbar unter: [https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087\\_LL\\_Myasthenia\\_gravis\\_2023\\_V1.2\\_1685089357760.pdf](https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2023_V1.2_1685089357760.pdf) (abgerufen am 14.06.2024).

3. European Medicines Agency. European Public Assessment Report (EPAR): Zilbrysq® (Zilucoplan) - Assessment Report. Amsterdam; 14.9.2023. Verfügbar unter: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zilbrysq-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/zilbrysq-epar-public-assessment-report_en.pdf).
4. Howard JF, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y et al. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol* 2023; 22(5):395–406. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00080-7.



## 5.7 Stellungnahme der argenx Germany GmbH

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan/Zilbrysq®
Stellungnahme von	<i>argenx Germany GmbH</i>

## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Im Rahmen der Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V wurde am 03.06.2024 die Nutzenbewertung (IQWiG-Berichte – Nr. 1795) für Zilucoplan (Zilbrysq®) für folgende Indikation veröffentlicht: Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.</p> <p>Die Firma argenx Germany GmbH vertreibt das Arzneimittel Efgartigimod alfa (Vyvgart®) zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis und möchte zu folgenden Punkten Stellung nehmen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Studiendauer von 12 Wochen zur Ableitung des Zusatznutzens</li> <li>• Herleitung der Patientenzahlen in der GKV-Zielpopulation</li> </ul>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewert ung S. 21, Z. 17 – 19	<p><b>Studiendauer von 12 Wochen ist ausreichend, um einen Zusatznutzen in Myasthenia gravis mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, anhand der patientenrelevanten Endpunkte MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r abzuleiten</b></p> <p><i>„Darüber hinaus ist die Studiendauer mit dem Vergleich über 12 Wochen jeweils zu kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei den Studien MG0009 und MG0010 zu Zilucoplan handelt es sich um qualitativ-hochwertige und doppelt-verblindete randomisierte kontrollierte Studien, die gemäß § 5 Absatz 6 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung dem Evidenzlevel Ib entsprechen.</p> <p>Darüber hinaus legt UCB Pharma GmbH einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher vor. Diese Art der Analyse wird durch den G-BA und das IQWiG empfohlen und bietet die Möglichkeit eines quantifizierbaren Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie Ravulizumab. Der indirekte Vergleich wird für die folgenden patientenrelevanten Endpunkte</p>	<p>Für die Bewertung des Zusatznutzens legt der pharmazeutische Unternehmer die RCTs MG0009 und MG0010 sowie Metaanalysen dieser Studien vor, in denen Zilucoplan jeweils mit Placebo verglichen wurde. Darüber hinaus wird ein indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab vorgelegt.</p> <p>Der Placebo-Vergleich in den Studien MG0009 und MG0010 stellt keine geeignete Umsetzung der zweckmäßigen Vergleichstherapie für das vorliegende Anwendungsgebiet dar. Der ergänzend im Anhang zu Modul 4 dargestellte indirekte Vergleich kann ebenfalls nicht für die Nutzenbewertung herangezogen werden, da vom pharmazeutischen Unternehmer keine Informationsbeschaffung</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>durchgeführt, die zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen werden sollten: MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r.</p> <p>Statistisch signifikante Vorteile in Symptomlast und/oder der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in einer 12-wöchigen Studie stellen einen Zusatznutzen für die Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis dar, da eine frühe Linderung der krankheitsspezifischen Symptome eine Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten ermöglichen und somit eine bestmögliche Krankheitskontrolle gewährleisten kann. Dies entspricht den Therapiezielen gemäß der S2k-Leitlinie [1].</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r in einer 12-wöchigen Studie stellen relevante Vorteile für den Patienten dar und können zum Ableiten des Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>durchgeführt bzw. dargelegt wurde und die Aufarbeitung der Daten nicht den Vorgaben der Dossievorlage entspricht. Zudem untersuchen die Studien MG0009 und MG0010 sowie der indirekte Vergleich lediglich eine Behandlungsdauer von 12 Wochen.</p> <p>Ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist damit nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>IQWiG Nutzen bewertung S. 48, Tabelle 1, Spalte 3</p>	<p>Anmerkung: Nach Auffassung von argenx müsste die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation höher ausfallen. Die argenx Germany GmbH befindet sich aktuell mit dem Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®) im Nutzenbewertungsverfahren (Neubewertung Orphan &gt; 30 Millionen EUR) mit demselben Anwendungsgebiet. Die Basis der Herleitung der Patientenzahlen in dem Nutzendossier zu Efgartigimod alfa bildet eine systematische Literaturrecherche, die aktuelle Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen liefert. Die systematische Literaturrecherche bezieht Daten aus mehreren Studien und Quellen ein, was zu einer breiteren und umfassenderen Datenbasis führt. Zudem ist argenx der Überzeugung, dass Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere grundsätzlich eine medikamentöse Therapie gemäß S2k-Leitlinie benötigen und diese in der deutschen Versorgungspraxis auch erhalten. Eine Einschränkung der Patientenzahlen auf Basis von in Verordnungsdaten aufgeführten Myasthenia gravis-Therapien gemäß der Definition von UCB Pharma GmbH in Modul 3 des vorliegenden Nutzendossiers, bei der nicht alle verfügbaren Therapien der Myasthenia gravis berücksichtigt wurden, ist daher als nicht sachgerecht anzusehen. Auch die Operationalisierung der hohen Krankheitsaktivität/-schwere anhand des MG-ADL anstelle</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben aus dem Dossier des zum Zeitpunkt der Beschlussfassung laufenden Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod alfa zugrunde gelegt. Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis anzusehen. In vorangegangenen Verfahren im Anwendungsgebiet der Anti-AChR-Antikörper-positiven generalisierten Myasthenia gravis wurde mit Beschluss vom 16. Februar 2023 zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eine deutlich höhere (ca. 14 000 - 16 800) bzw. mit Beschluss vom 20. April 2023 zum Wirkstoff Ravulizumab eine deutlich niedrigere</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>der MGFA-Klassifikation gemäß der Definition in der S2k-Leitlinie ist in diesem Zusammenhang problematisch: Es ist das Verständnis von argenx, dass sich gemäß der deutschen Leitlinie durch die MGFA-Klassifizierung sowohl der Bedarf einer Zusatzbehandlung zur Standardtherapie als auch die Krankheitsaktivität/-schwere ableiten lässt. Eine von der MGFA-Klassifizierung abweichende Einschränkung auf Patienten unter Standardtherapie sowie deren Bedarf einer Zusatzbehandlung aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere ist folglich nicht leitlinienkonform.</p> <p>Der von argenx verfolgte Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation resultiert daher in höheren Zahlen von 6 290 bis 19 004 Patienten in der GKV-Zielpopulation.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>argenx ist der Ansicht, dass die Patientenspanne von 6 290 bis 19 004 für das Anwendungsgebiet eine zuverlässigere und genauere Annäherung an die Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation darstellt. Somit stellt die hergeleitete Spanne von 3 261 – 5 883 Patienten in dem Nutzendossier zu dem Wirkstoff Zilucoplan die Zielpopulation nicht in ausreichendem Maße repräsentativ dar.</p>	<p>(800 - 1 200) Anzahl an Patientinnen und Patienten ermittelt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Efgartigimod alfa beziehen sich auf alle Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind, ohne Einschränkung auf Patientinnen und Patienten, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt. Die Patientenzahlen zum Beschluss für den Wirkstoff Ravulizumab hingegen beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten und stellen somit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar.</p>

## Literaturverzeichnis

1. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften 2023. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome.

## 5.8 Stellungnahme der vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	24.06.2024
Stellungnahme zu	Zilucoplan (Zilbrysq)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>



## Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p><b>Hintergrund</b></p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 3. Juni 2024 eine Nutzenbewertung zu Zilucoplan (Zilbrysq) von UCB Pharma GmbH veröffentlicht.</p> <p>Zilucoplan ist zugelassen zur Behandlung erwachsener Patient:innen mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie legt der G-BA Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab fest. Das IQWiG sieht den Zusatznutzen als nicht belegt an, da keine geeigneten Daten vorliegen würden.</p> <p>Der adjustierte indirekte Vergleich sowie die randomisierte Studie des pU seien laut IQWiG nicht für die vorliegende Nutzenbewertung geeignet. Der pU beansprucht einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><b>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</b></p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der Verfo:</p>	<p><u>Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:</u></p> <p>Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>„Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	<p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.</li> <li>2. Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.</li> <li>3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nicht-medikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den Gemeinsamen Bundesausschuss bereits festgestellt ist.</li> <li>4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.</li> </ol> <p>Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA 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 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>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</p> <ol style="list-style-type: none"><li>7. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,</li><li>8. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder</li><li>9. 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.</li></ol> <p>Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.</p> <p>Für die Herleitung der zVT wird auf die Tragenden Gründe verwiesen.</p>



## Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

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

## Literatur:

## D. Anlagen

### 1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

# Mündliche Anhörung



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

**hier: Zilucoplan**

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 8. Juli 2024

von 09.59 Uhr bis 10.31 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –



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

Frau Dr. Dehmlow  
Frau Dr. Hinkelmann  
Frau Dr. Biskup  
Herr Dr. Brunnert

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums München**:

Herr PD Dr. Wenninger

Angemeldeter Teilnehmender des **Klinikums Bochum**:

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldete Teilnehmende der **Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ)**:

Herr Dr. Klinge  
Herr Prof. Dr. Lempert

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Posevitz-Fejfar  
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **SmartStep Consulting GmbH (für argenx Germany GmbH)**:

Herr Derwand  
Frau Saber

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson (vormals Janssen-Cilag GmbH)**:

Frau Dr. Thiemann  
Herr Dr. Möller

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

Frau Dr. Salmen  
Herr Prager

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 09:59 Uhr

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Es ist noch eine Minute vor der Zeit, aber wir sind alle da. Herzlich willkommen. Wir haben heute Anhörungsmontag und beginnen mit Zilucoplan zur Behandlung der gMG. Basis der heutigen Anhörung sind zum einen das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zum anderen die Bewertung des IQWiG vom 28. Mai 2024, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer UCB Pharma, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany, argenx Germany GmbH, Johnson & Johnson und Merck Healthcare Germany, als Kliniker Herr Privatdozent Dr. Wenninger und Frau Professor Dr. Schneider-Gold, die Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft und der Verband Forschender Arzneimittelhersteller.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir auch heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer UCB Pharma müssten anwesend sein Frau Dr. Dehmlow, Frau Dr. Hinkelmann, Frau Dr. Biskup und Herr Dr. Brunnert, für das Klinikum München Herr PD Dr. Wenninger, für das Klinikum Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold – Fragezeichen –, für die AkdÄ Herr Dr. Klinge und Herr Professor Dr. Lempert, für Merck Healthcare Germany Frau Posevitz-Fejfar und Frau Giesl, für SmartStep Consulting GmbH Herr Derwand und Frau Saber, für Johnson & Johnson Frau Dr. Thiemann und Herr Dr. Möller, für Alexion Pharma Germany GmbH Frau Dr. Salmen – Fragezeichen – und Herr Prager sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Danach treten wir in die Fragerunde ein. Wer macht das für UCB?

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Das mache ich.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, Frau Dehmlow, Sie haben das Wort.

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Sehr geehrter Herr Professor Hecken! Sehr geehrte Damen und Herren! Wir freuen uns heute über die Möglichkeit, von Monheim am Rhein aus mit Ihnen über die neuen therapeutischen Optionen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zu sprechen, zunächst zum Wirkstoff Zilucoplan, direkt im Anschluss zum Wirkstoff Rozanolixizumab. Zunächst möchte ich Ihnen kurz das Team von UCB vorstellen: Frau Dr. Sarah Hinkelmann ist verantwortlich für das Nutzendossier. Frau Dr. Jutta Biskup ist unsere Ansprechpartnerin für Fragen zur Medizin. Herr Dr. Markus Brunnert ist für die Statistik hier. Mein Name ist Dr. Carola Dehmlow, und ich leite bei UCB die Nutzenbewertung.

Wir sprechen heute über Zilucoplan, das in der EU seit Dezember 2023 für die Anwendung als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei generalisierter Myasthenia gravis, im folgenden kurz gMG, bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiv sind, zugelassen ist. Leitsymptom der gMG ist eine Schwäche der quergestreiften Muskulatur, die besonders unter Belastung zu Schwierigkeiten bei der Ausübung alltäglicher Aktivitäten führt. Bei den betroffenen Patientinnen und Patienten kann es durch Doppelbilder oder ein hängendes Augenlid zu Störungen beim Sehen, zu Störungen beim Sprechen, Kauen oder Schlucken kommen. Die Muskelschwäche des Bewegungsapparates kann die Ausübung alltäglicher Aktivitäten behindern, zum Beispiel Treppensteigen, Fahrradfahren, Zähneputzen, das Aufrechterhalten des Kopfes oder das Aufstehen von einem Stuhl. Die Symptome treten dabei unvorhersehbar auf und schwanken in Art und Intensität von Tag zu Tag und im Tagesverlauf.



Ein weiteres, die Lebensqualität der gMG-Patientinnen und -Patienten erheblich einschränkendes Symptom ist die Fatigue. Die Lebensqualität kann durch Folgeerkrankungen wie Depression, Angststörungen und Schlafstörungen weiter beeinträchtigt werden. Im Verlauf der Erkrankung kann es ferner zu lebensbedrohlichen myasthenen Krisen kommen, die durch Schluckstörungen und Ateminsuffizienz gekennzeichnet sind und eine intensivmedizinische Betreuung erfordern. Bei der gMG ist die Signalübertragung an den Synapsen zwischen Neuron und Muskel in der Folge einer Zerstörung der postsynaptischen Membran der motorischen Endplatte gestört. Dies führt zu der charakteristisch fluktuierenden Muskelschwäche, die mit Myasthenia gravis assoziiert ist.

Zilucoplan ist ein makrozyklisches synthetisches Peptid, das als C5-Inhibitor gezielt in die Komplementkaskade eingreift. Anders als andere C5-Inhibitoren hat es einen dualen Wirkmechanismus. Auf zwei Wegen verhindert es die Bildung des Membranangriffskomplexes. So wird die Schädigung der postsynaptischen Membran zuverlässig blockiert. Die Bewertung und Einordnung des medizinischen Nutzens von Zilucoplan hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit erfolgte auf der Grundlage der Metaanalysen der beiden Zulassungsstudien und einem indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab.

Im Rahmen einer kombinierten Analyse der 12-Wochen-Daten der Zulassungsstudie sowie der 24-Wochen-Daten der Open-Label-Verlängerungsstudie wurde die Nachhaltigkeit der Wirksamkeit von Zilucoplan analysiert. Als bestverfügbare Evidenz wurde diese Datenlage im Nutzendossier vorgestellt, dabei Zilucoplan gegenüber Placebo eingeordnet und ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Durch die Behandlung mit Zilucoplan wird eine umfassende Abschwächung der Krankheitssymptome erzielt. Die erzielte Verbesserung im MG-ADL-Score geht mit dem Erhalt der Eigenständigkeit in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten wie zum Beispiel Treppensteigen oder Fahrradfahren einher. Zudem wird eine signifikante Verbesserung der Lebensqualität, gemessen anhand des MG-QoL15r erzielt. Die Patientinnen und Patienten sind wieder mobiler, geringer durch ihre Symptome beeinträchtigt und insgesamt zufriedener.

Zilucoplan erreicht ein besonders schnelles und nachhaltiges Ansprechen bereits ab der ersten Woche, was eine schnelle Verbesserung der Krankheitslast und Lebensqualität bedeutet. Gegenüber Placebo zeigt Zilucoplan ein gutes Verträglichkeitsprofil. Die Anwendung als tägliche subkutane Selbstinjektion unterscheidet sich damit von den anderen C5-Inhibitoren, die ausschließlich intravenös verabreicht werden müssen. Die mobile Selbstanwendung geht mit weniger Einschränkungen im täglichen Leben einher. Dadurch reduziert sich die Belastung für die Patientinnen und Patienten und die Pflegenden. Zudem werden infusionsbedingte Reaktionen vermieden. Aufgrund der täglichen Subkutangabe entsteht ein gleichmäßiger Wirkspiegel, der sich positiv auf die fluktuierende Symptomatik und somit auf die Lebensqualität auswirken kann. Die Anerkennung von Zilucoplan für den Einsatz im Rahmen eines deutschen Arzneimittel-Härtefallprogramms unterstreicht den in der Therapie der gMG weiterhin ungedeckten therapeutischen Bedarf, der durch Zilucoplan gedenkt werden kann.

Zusammenfassend können wir betroffenen Patientinnen und Patienten mit Zilucoplan eine schnell wirksame und verträgliche Therapiealternative mit einem neuartigen Wirkmechanismus zur Selbstinjektion zur Verfügung stellen. Gerne beantworten wir Ihre Fragen und freuen uns auf eine spannende Diskussion. – Vielen Dank.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Dehmlow, für diese Einführung. Meine erste Frage geht an die Kliniker. Wie sehen Sie den Stellenwert von Zilucoplan in der Versorgung? Insbesondere Herr PD Dr. Klinge hatte dazu einiges ausgeführt. Liegen konkrete Patienteneigenschaften vor, die bei der Therapieauswahl im Vordergrund stehen? Wer möchte dazu etwas sagen? – Sonst beginne ich mit Herrn Dr. Wenninger, weil Sie dazu auch ausgeführt hatten. Herr Wenninger, bitte schön.

**Herr PD Dr. Wenninger (Klinikum München):** Ich kann gerne anfangen. Ich weiß nicht, ob Frau Professor Schneider-Gold schon da ist. Ich sehe ihr Bild nicht, aber ich fange gerne an. – Für uns Kliniker ist Zilucoplan enorm wichtig. Es hat einen sehr hohen Stellenwert. Bis vor einigen Jahren hatten wir bei der Behandlung der Myasthenia gravis nicht viele Optionen. Gerade bei den Patienten, die sich unter der Standardtherapie, also unter einer symptomatischen Therapie mit Pyridostigmin und einer Immunsuppression, nicht schnell genug gebessert haben, waren wir tatsächlich bisher, ich würde einmal sagen, handlungsunfähig und konnten eigentlich nur abwarten, bis Patienten so schlecht geworden sind, dass sie intensivpflichtig wurden und in eine Eskalationstherapie starten durften.

Mit diesen neuen Therapien und gerade den C5-Blockern ist es so, dass wir ein frühes Eingreifen in den Krankheitsprozess ermöglichen können. Die Zeit, bis ein Patient wirklich schlecht wird und wir laut Zulassung der anderen Substanzen eingreifen dürfen, müssen wir nicht mehr abwarten, sondern können den Patienten schon relativ früh auf eine stabile Symptomatik bringen. Bisher war es so, dass wir mit anderen C5-Inhibitoren wie dem Ravulizumab intravenös arbeiten durften, nach einer Aufsättigungsphase alle acht Wochen. Wie meine Kollegin schon gesagt hat, ist das eine intravenöse Gabe. Das heißt, wir binden den Patienten weiterhin an die Klinik. Es ist ein großer Vorteil der SC-Therapie, dass sich Patienten das selbst zu Hause geben können und damit über eine lange Phase schnell stabil bleiben können, ohne eine klinische Intervention mit intravenösen Gaben zu benötigen.

Im Endeffekt ist das eine Substanz, die einen enormen Sprung nach vorne gemacht hat. Ich persönlich sage immer, das sind Game-Changer in der Behandlung der Myasthenie, denn man muss sich vorstellen, dass ein Myasthenie-Patient, der heute mit dieser Diagnose konfrontiert wird, weiß, dass er eine Erkrankung hat, die mit vermehrter Muskelbeanspruchung zu einer Muskelschwäche führt. Und was macht der Patient dann? Er nimmt sich zurück. Das heißt, er belastet seine Muskulatur aus Angst davor, klinisch schlechter zu werden, nicht mehr so stark, wie er das normalerweise im Leben tut.

Der zweite Punkt ist, dass wir Symptome bei Patienten haben, die zur Arbeitsunfähigkeit führen können. Man möchte nur an die Doppelbilder denken, geschweige denn an das Treppensteigen. Das heißt, der normale Arbeitsweg ist schon eine Riesenherausforderung. Wenn wir diese Symptome zusammennehmen, dann sind das ganz klassische Symptome, die dazu führen, dass der Patient durch eine Grunderkrankung weitere Erkrankungen wie beispielsweise Depression, sozialen Rückzug, Angststörungen erleiden muss. Es geht darum, den Patienten schnellstmöglich aus dieser chronischen Erkrankung in eine stabile Phase zu bringen, damit diese Sekundärerkrankungen, diese Folgeerkrankungen, gar nicht erst entstehen. Für mich ist damit eine solche Therapie ein wesentlicher Meilenstein in der Behandlung dieser Myasthenie-Patienten.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Wenninger. – Ich sehe Frau Schneider-Gold auch nicht, sehe aber, dass sie eingeloggt ist. Frau Professor Schneider-Gold, hören Sie uns? – Das scheint nicht der Fall zu sein. Dann haben wir Herrn Klinge von der AkdÄ.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich glaube, Herr Lempert sollte sprechen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Bitte, dann Herr Professor Dr. Lempert.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Wir schließen uns dieser grundsätzlichen Ausführung an, dass es mit dieser Substanzgruppe tatsächlich neue Optionen gibt, aber beim Zusatznutzenverfahren geht es darum, innerhalb dieser Gruppe den Vorteil zu zeigen, weil die schon in die Vergleichstherapie eingebaut wurden, und das, glaube ich, ist mit den vorliegenden Daten nicht gelungen.

Ein wichtiger Aspekt der Zulassungsstudie ist, dass schon sehr mild betroffene Patienten auch dafür ausgewählt wurden, dieser Schweregrad 2a. Das ist etwas, was wir in der deutschen Versorgungspraxis so nicht machen würden. Die Leitlinie sagt zwar „ab 2a“, sagt

aber gleichzeitig „mit alltagsrelevanten Einschränkungen“. Die Patienten, die Sie beschrieben haben, Herr Wenninger, waren die wirklich schwerer Betroffenen, aber wir haben auch viele stabile Patienten unter Standardtherapie, die ab und an noch merken, dass sie die Krankheit Myasthenie haben, beispielsweise wenn sie einen Infekt durchmachen und die dann sehr gut durch eine Anpassung der Mestinon-Medikation für 50 Cent auch über ihre momentanen Schwierigkeiten hinweg können, oder die wissen, wenn ich eine größere Aktivität vorhabe, dann nehme ich noch mal Mestinon extra ein. Diese würden wir nicht, wie das in der Studie offenbar passiert ist, für eine derart teure Therapie in Erwägung ziehen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Professor Lempert. Dann versuchen wir es noch einmal mit Frau Professor Schneider-Gold. Sie hat geschrieben, sie hat Mikrofonprobleme, vielleicht geht es jetzt. Frau Professor Schneider-Gold? – Nein, ich höre nichts. Herr Klinge, haben Sie noch etwas ergänzend, oder hat Herr Professor Lempert alles gesagt?

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Das hat Herr Lempert sehr umfassend gemacht.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Dann bitte ich jetzt darum, Fragen zu stellen. – UCB hat sich gemeldet. Bitte.

**Frau Dr. Biskup (UCB):** Ich möchte gerne etwas zur Belastung der Patientinnen und Patienten, die wir in der Studie untersucht haben, sagen. Ungefähr 25 Prozent der Patientinnen und Patienten waren mit einem Schweregrad von 2a oder 2b beteiligt. Die restlichen Patientinnen und Patienten waren deutlich stärker betroffen. Sie hatten eine Krankheitsdauer im Mittel von neun Jahren. Das heißt, aus unserer Sicht sind das mitnichten leicht betroffene Patienten. Sie hatten einen MG-ADL-Wert zu Baseline 10, einen mittleren QMG von ungefähr 19. Das heißt, aus unserer Sicht sind das mitnichten leicht betroffene Patientinnen und Patienten, sondern sie fallen komplett in die Gruppe derer, die gemäß den neuen Leitlinien als Patientinnen und Patienten mit hochaktiver Myasthenie zu bezeichnen wären.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Dr. Biskup, für diesen Einwurf. Jetzt habe ich Frau Janke vom IQWiG. Bitte schön, Frau Janke.

**Frau Janke:** Ich hätte eine Bitte um die Einschätzung der Kliniker zu einem anderen Thema. Uns lagen im Dossier generell ausschließlich Analysen zu Woche 12 vor, bei denen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede im indirekten Vergleich zeigten, sondern ausschließlich numerische. Der Hersteller hat in seiner Einleitung beschrieben, dass eine Nachhaltigkeit der Effekte hätte gezeigt werden können. Dazu würde ich zunächst kurz anmerken, dass die Daten, auf die der Hersteller verweist, nur den Vergleich gegenüber Placebo adressieren. Wir sind hier im Vergleich gegenüber einer aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dazu haben wir in unserer Dossierbewertung beschrieben, dass wir eine vergleichende Studiendauer von mindestens 24 Wochen gegenüber dieser aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie brauchen.

Auch die Europäische Zulassungsagentur hat im Rahmen der Beratungen zum Zulassungsverfahren mehrfach darauf hingewiesen, dass vergleichende Daten über einen längeren Zeitraum erhoben werden sollten. Die Kliniker haben in der Stellungnahme ebenfalls darauf hingewiesen, dass in der Indikation eine längere Studiendauer notwendig ist, wobei zum Teil Studiendauern von mehr als 24 Wochen erwähnt wurden. Zu dem Aspekt hätten wir gerne die Einschätzung der Kliniker.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Janke. Ich sehe, dass Herr Professor Lempert die Hand oben hat. Bitte.

**Herr Prof. Dr. Lempert (AkdÄ):** Das ist richtig. Die Myasthenia ist eine Erkrankung, die nicht nur im Tagesverlauf und je nach Belastung fluktuiert, sondern auch im Wochen- und mehrmonatigen Verlauf gibt es Auf- und Abs. Um die Wirkung eines Medikaments gut abzubilden, bräuchte man auf jeden Fall die 24 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Herr Lempert. Herr Wenninger, haben Sie dazu eine Anmerkung?

**Herr PD Dr. Wenninger (Klinikum München):** Natürlich brauchen wir möglichst lange Behandlungszeiträume, um eine Effektivität beurteilen zu können. Das ist eine chronische Erkrankung. Wir sprechen nicht von wenigen Wochen, sondern bei den meisten Patienten von vielen Jahren. Was wir aber in diesen 12 Wochen sehen, ist, dass eine dramatische, schnelle Reduktion in der Krankheitslast gezeigt werden kann, und das ist das, was wir uns am Anfang wünschen. Das ist der Vergleich, ich sage einmal, zu den konventionellen Therapeutika, wo wir oft Monate brauchen, bis wir eine klinische Verbesserung sehen. Insofern: Das ist schon etwas, was wir nach den 12 Wochen sehen können. Mittlerweile gibt es eine Open-Label-Extension-Studie – das ist jetzt eine andere, nur um auf die Frage vom IQWiG einzugehen –, in der wir bei kontinuierlicher Gabe diese dauerhafte deutliche Reduktion in der Krankheitslast sehen. Das ist aber nicht die Zulassungsstudie, die präsentiert wurde. Das muss man klar sagen.

Sie hatten noch zum MGFA gefragt. Tatsächlich ist es so, dass wir gerade die Patienten, die gleich zu Beginn eine schwere Krankheitsaktivität zeigen, damit stabilisieren wollen. Das heißt, für einen Großteil der Patienten mag das nicht die richtige Therapie sein. Mit der Antwort gehe ich im Endeffekt kurz auf Herrn Lempert ein. Es ist völlig richtig, dass die Therapie für Patienten, die nur mild betroffen sind, nichts ist. Aber bei den Patienten, die bereits zu Beginn eine starke Schwankung haben, bei denen wir mit der Therapie immer hinterherhecheln, ist das in meinen Augen genau die richtige Therapieform, um die Patienten schnell in eine stabile Phase zu bekommen. Diese 12-Wochen-Daten zeigen sehr wohl, dass wir das relativ schnell schaffen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Wenninger. – Dann probieren wir es noch einmal mit Frau Professor Schneider-Gold.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Hören sie mich jetzt?

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Ja, wunderbar.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Ich würde das unterstützen, was Herr PD Dr. Wenninger gesagt hat. Wir haben bei der Myasthenie letztendlich zwei verschiedene Klassen von Medikamenten. Das sind einmal die althergebrachten Medikamente, die eine relativ lange Wirklatenz haben, und die neuen Komplement-Inhibitoren und FcRn-Inhibitoren, die entweder direkt auf das Komplement abzielen bzw. die Antikörper effektiv reduzieren, und da sind die Wirkmechanismen Gott sei Dank sehr viel schneller. Insofern kann man sagen, hier gelten letztendlich neue Bedingungen.

Natürlich möchten wir Langzeiteffekte sehen, das ist ohne Frage. Aber wir haben die Möglichkeit, innerhalb kürzerer Zeit zu beurteilen, ob ein Medikament wirkt oder nicht. Das haben die Studiendaten gezeigt. Im Einzelfall ist es uns auch eine Hilfe, dass man das innerhalb eines nachgewiesenen kurzen Zeitraumes beurteilen kann, weil wir davon ausgehen müssen, dass es, wenn es bei einem Patienten wirkt, auch in der kurzen Zeit zu evaluieren ist. Von daher, denke ich, müssen wir in zwei Kategorien denken. Natürlich ist die Myasthenie eine chronische Erkrankung, und wir wollen Langzeiteffekte. Diese werden durch die Open-Label-Extension-Studie gut gezeigt. Aber wir müssen für die rasche Beurteilung sagen, ein Zeitraum von zwölf Wochen ist da sicherlich ausreichend.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Professor Schneider-Gold. Jetzt habe ich noch einmal Herrn Klinge von der AkdÄ, danach UCB, dann würde ich Frau Janke fragen, ob ihre Frage beantwortet ist. Herr Klinge, bitte.

**Herr Dr. Klinge (AkdÄ):** Ich wollte noch einen Punkt zur Studiendauer ergänzen. Es geht nicht nur um die Frage der Beurteilung der Wirksamkeit, sondern auch um die Frage der Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Da wäre es wünschenswert, dass die Studiendauer länger wird, dass wir gerade immunsuppressive Effekte über eine längere

Zeit besser abschätzen können. Das ist ein weiterer Punkt, der, wie wir finden, für eine längere Studiendauer wichtig ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Klinge. – Jetzt UCB.

**Herr Dr. Brunnert (UCB):** Ich möchte gerne etwas zu den fehlenden 24-Wochen-Daten in unserem Dossier sagen. Es ist so, dass wir im Dossier auch die Extrapolation beschrieben haben, eine Extrapolation, die eine Vorgabe der Europäischen Zulassungsbehörde, der EMA, war. In dieser Extrapolation konnten wir konsistente Wirksamkeitseffekte auch zu Woche 24 im Vergleich zu Placebo zeigen. Das war mittels Daten unserer drei Studien, der Phase-II-Studie, der Phase-III-Studie und unserer Open-Label-Extension-Studie, die zusätzlich Verträglichkeitsdaten im Vergleich zu Placebo zeigt, die auch das gute Verträglichkeitsprofil bis zur Woche 24 zeigen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Herr Dr. Brunnert. – Jetzt die Frage an Frau Janke: Ist die Frage beantwortet oder Nachfrage oder Ergänzung?

**Frau Janke:** Nur vielleicht eine kleine Ergänzung: Ich habe gerade angedeutet, dass sich die Analysen zur Extrapolation, die Sie erwähnen, die Sie im Rahmen des Zulassungsverfahrens vorgelegt haben, ausschließlich auf den Vergleich von Zilucoplan mit Placebo beziehen und dementsprechend nur zeigen, dass der Effekt gegenüber Placebo zu Woche 12, zu Woche 24 aufrechterhalten bleibt bzw. dies zeigen sollten. Wir sind hier im indirekten Vergleich gegenüber der aktiven zweckmäßigen Vergleichstherapie. Sie haben ergänzend einen indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab adressiert, den Sie aber nicht vollständig aufbereitet, sondern nur im Anhang dargelegt haben, und da haben Sie auch nur den Vergleich zu Woche 12 adressiert. Da konnten wir keine statistisch signifikanten Unterschiede zu Woche 12 feststellen, sondern nur numerische Unterschiede. Vor dem Hintergrund fragt man sich, was das Aufrechterhalten des Effekts im Vergleich zu Placebo für diesen Vergleich bedeutet, der für uns hier relevant ist.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank, Frau Janke, für diese nochmalige Ergänzung und den Hinweis. – Wer möchte dazu etwas sagen? – Keiner mehr. Ich sehe Frau Professor Schneider-Gold.

**Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (Klinikum Bochum):** Der Punkt, den Sie gerade gemacht haben, würde in dem Fall Ravulizumab genauso treffen wie Zilucoplan. Wir müssen sagen, dass uns im Moment leider entsprechende Vergleichsstudien fehlen. Das heißt, alle Vergleiche, die wir aktuell herstellen können, sind theoretischer Natur. Letztendlich ist es so, dass wir sehr viele Faktoren berücksichtigen müssen, wenn wir solche Vergleiche herstellen. Das ist ganz gut in einer Metaanalyse gezeigt, die kürzlich von Saccà und Mitarbeitern publiziert wurde. Wenn man sich die Daten genauer anschaut, sieht man, dass die Studien untereinander nicht absolut vergleichbar sind. Das ist das eine.

Das andere ist, dass wir uns letztendlich vom Wirkmechanismus her gedacht überlegen müssen, was wir erwarten können. Wir haben eine Komplementinhibition, die bei beiden Medikamenten, Ravulizumab und Zilucoplan, primär gegen C5 gerichtet ist. Zilucoplan hat den dualen Mechanismus, der hinzukommt. Aber letztendlich ist es uns im Moment schwer möglich, eine entsprechende Vergleichsstudie heranzuziehen, auch durch Extrapolation von Daten anderer Studien und sei es durch Daten, die im Rahmen von Studien zu FcRn-Inhibitoren erhoben worden sind. Das ist im Moment das Problem.

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

**Frau Dr. Biskup (UCB):** Wir sind uns alle einig, dass wir keine vergleichenden Daten haben. Ich möchte an dieser Stelle doch noch einmal darauf hinweisen, dass wir Open-Label-Extension-Daten haben, wirklich die kontinuierliche und dauerhafte Komplementinhibition mit dauerhafter Verbesserung im MG-ADL über einen sehr langen Zeitraum, mittlerweile über 96 Wochen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Danke schön, Frau Biskup. – Wer hat noch eine Frage? – Frau Bickel, bitte.

**Frau Bickel:** Ich würde gerne wissen, warum dieses Präparat kein Orphan ist, während das Nachfolgende, das, glaube ich, auch von Ihnen ist, ein Orphan Drug ist. Vielleicht könnten Sie dazu etwas sagen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** UCB?

**Frau Dr. Hinkelmann (UCB):** Die Frage kann ich gerne beantworten. Der Orphan-Drug-Status wurde während des Zulassungsverfahrens von der UCB nicht weiter verfolgt.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Frau Bickel, jetzt wissen wir mehr.

**Frau Bickel:** Kann man den Grund dafür erfahren?

**Frau Dr. Hinkelmann (UCB):** Das war eine Entscheidung der globalen Organisation. Dazu haben wir auch keine weiteren Informationen.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Okay. Weitere Fragen? – Ich sehe niemanden mehr. Nein. Dann gebe ich UCB die Möglichkeit, zusammenzufassen. Frau Dr. Dehmlow, machen Sie das?

**Frau Dr. Dehmlow (UCB):** Ja. – Zunächst herzlichen Dank für die angeregte Diskussion und die Möglichkeit, dass wir uns hier gemeinsam zum Zilucoplan austauschen konnten. Wir haben die Einordnung in die Therapielandschaft, die Studienlänge und Langzeiteffekte sowie Wirksamkeit und Verträglichkeit besprochen. Ich möchte kurz zusammenfassen: Wir haben im Rahmen der Nutzenbewertung für Zilucoplan die bestverfügbare Evidenz dargestellt und so diese neuartige, schnell wirksame und verträgliche Therapieoption für Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis charakterisiert. Wir sind zuversichtlich, dass der G-BA die dargestellten Daten prüfen und würdigen wird und bedanken uns ganz herzlich für die Aufmerksamkeit.

**Herr Prof. Hecken (Vorsitzender):** Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank auch an die Klinikerinnen und Kliniker, die uns Rede und Antwort gestanden haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren haben, was heute hier besprochen worden ist. Damit ist diese Anhörung beendet. Ich wünsche Ihnen noch einen schönen Resttag.

Schluss der Anhörung: 10:31 Uhr

## **2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**



**Gemeinsamer  
Bundesausschuss**

**Kriterien zur Bestimmung der zweckmäßigen  
Vergleichstherapie**

**und**

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

**und**

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

**Vorgang: 2023-B-359-z Zilucoplan**

Stand: Januar 2024



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

### Zilucoplan [Myasthenia Gravis]

#### Kriterien gemäß 5. Kapitel § 6 VerfO

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

Siehe Übersicht „II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet“.

Sofern als Vergleichstherapie eine nicht-medikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.

Thymektomie, Plasmapherese/ Immunadsorption

Beschlüsse/Bewertungen/Empfehlungen des Gemeinsamen Bundesausschusses zu im Anwendungsgebiet zugelassenen Arzneimitteln/nicht-medikamentösen Behandlungen

#### Nutzenbewertung nach § 35a SGB V:

- Efgartigimod alfa; Beschluss vom 17. Februar 2023
- Ravulizumab; Beschluss vom 20. April 2023

#### Arzneimittel-Richtlinie/Anlage VI - Off-Label-Use:

- Beschluss vom 20. Juli 2017: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis; Aktualisierung
- Beschluss vom 20. März 2014: Intravenöse Immunglobuline (IVIg) bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Myasthene Krise/schwere Exazerbationen)
- Beschluss vom 19. September 2013: Mycophenolat Mofetil bei Myasthenia gravis (Nicht zugelassenes Anwendungsgebiet (Off-Label-Indikation): Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit.)

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

Siehe systematische Literaturrecherche

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

**II. Zugelassene Arzneimittel im Anwendungsgebiet**

Wirkstoff ATC-Code Handelsname	Anwendungsgebiet (Text aus Fachinformation)
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Zilucoplan L04AJ06 Zilbrysq	<u>Zugelassenes Anwendungsgebiet:</u> Zilbrysq wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.
<b>Glukokortikoide</b>	
Prednisolon H02AB06 Prednisolon- ratiopharm	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
Prednison H02AB07 Prednison acis	[...] Neurologie (DS: a) • Myasthenia gravis (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) [...]
<b>Nicht-steroidale Immunsuppressiva</b>	
Azathioprin L04AX01 Azathioprin Heumann	[...] Azathioprin Heumann ist angezeigt zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. In Abhängigkeit vom Schweregrad der Erkrankung sollte Azathioprin Heumann wegen des langsamen Wirkungseintritts zu Beginn der Behandlung in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht und die Glukokortikosteroid-Dosis nach Monaten der Behandlung schrittweise reduziert werden.
<b>Cholinesterasehemmer</b>	
Pyridostigmin bromid N07AA02	Mestinon 10 ist ein Cholinesterasehemmer und wird bei Kindern, Jugendlichen und Erwachsenen bei Myasthenia gravis angewendet. Mestinon 10 kann gemeinsam mit Mestinon 60 (überzogene Tabletten mit 60 mg Pyridostigminbromid) angewendet werden, um eine individuelle Einstellung der erforderlichen Wirkstoffmenge zu erreichen.

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

Mestinon® 10	
Neostigminmetilsulfat N07AA01 Neostigmin-Rotexmedica	[...] Myasthenia gravis (Erkrankung mit vorzeitiger Ermüdung der Muskeln bei Belastung).
Distigminbromid N07AA03 Ubretid® Injektionslösung	Zur Behandlung von – Neurogenen Blasenentleerungsstörungen mit hypotonem Detrusor im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. – Postoperativer Darmatonie. – Myasthenia gravis.
<b>Sonstige</b>	
Eculizumab L04AA25 Soliris	[...] Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer generalisierter Myastheniagravis (gMG) bei Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiven Patienten (siehe Abschnitt 5.1)
Efgartigimod alfa L04AA58 Vyvgart	Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.
Ravulizumab L04AA43 Ultomiris	[...] <i>Generalisierte Myasthenia gravis (gMG)</i> Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit gMG.
Normales Immunglobulin vom Menschen (IVIg) J06BA02 Gamunex 10%	[...] <u>Immunmodulation bei Erwachsenen (mindestens 18 Jahre):</u> • Schwere akute Exazerbationen bei Myasthenia gravis

Quellen: AMIce-Datenbank, Fachinformationen

## **Abteilung Fachberatung Medizin**

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

#### **Vorgang: generalisierte Myasthenia gravis (gMG)**

Auftrag von: Abt. AM  
Bearbeitet von: Abt. FB Med  
Datum: 1. November 2023

## **Inhaltsverzeichnis**

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28

## Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AChE-I	Acetylcholinesterase-Hemmer
AHSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
BLM	Belimumab
CsA/CSA	Cyclosporine A / Cyclosporin A
CTX	Cyclophosphamide
DFPP	double-filtration plasmapheresis
ECZ	Eculizumab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKS	Glukokortikosteroide
gMG	generalisierter Myasthenia gravis
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IA	Immunadsorption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
jMG	juvenile Myasthenia gravis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRP4	Lipoprotein-related protein 4
MG	Myasthenia gravis
MMF	Mycophenolate mofetil
MTX	Methotrexate
MuSK	Muskelspezifische Kinase
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTMG	non-thymomatous myasthenia gravis
oMG	okuläre Myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PE	Plasmaaustausch
PLA	Placebo
QMG/S	Quantitative MG/Score

RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAC	Tacrolimus
TRIP	Turn Research into Practice Database
Thx	Thymektomie
WHO	World Health Organization

## 1 Indikation

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.

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

## 2 Systematische Recherche

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

Die Erstrecherche wurde am 15.11.2022 durchgeführt, die folgenden am 19.04.2023 und 19.10.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 354 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.



## 3 Ergebnisse

### 3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

### 3.2 Systematische Reviews

---

#### Zhang J et al., 2021 [5].

Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

to conduct a systematic review in order to answer two questions pertinent to late-onset NTMG: (1) do patients with late-onset NTMG experience the same effects from thymectomy as their earlyonset counterparts? (2) Compared with conservative treatment, does thymectomy have any benefits for late-onset NTMG patients?

#### Methodik

##### Population:

- NTMG patients who received thymectomy, regardless of surgical method

##### Intervention/Komparator:

- thymectomy versus conservative treatment (anticholinesterase, corticosteroids, or immunosuppressants administered either alone or in combination) in late-onset NTMG patients, or early-onset versus late-onset NTMG patients after thymectomy

##### Endpunkte:

- clinical stable remission/pharmacological remission (CSR/PR) and improvement rates

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases for studies published from January 1, 1950 to March 10, 2021

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: five-point Jadad scale / Observational studies: Newcastle– Ottawa Scale (NOS)

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 observational articles representing the best evidence answering the questions of our study objective

## Charakteristika der Population / Qualität der Studien:

**Table 1** Demographic data of studies comparing early-onset with late-onset NTMG after thymectomy

Author/year/ country	Study design	Study period	Follow-up (y) mean/ range	Age (y) (cutoff/ range)	Early-onset (events/all)		Late-onset (events/all)		Thymic histology hyperplasia/ involution/ normal	Anti- AChR-ab (+/-/ ND)	Preoperative classification	Surgical procedures	Medical treatment	NOS score
					CSR	Improved	CSR	Improved						
Liu/2015/China [20]	Single- center retro- spective	2007– 2011	5.2/3.1–7.2	40/NA	27/57	NA	21/46	NA	68/35/0	54/21/28	I 25/IIa 25/IIb 15/IIa 17/ IIIb 18/IV 3 MGFA	Bilateral/ Right VATS	Anticho- linester- ase; corticos- teroid; Ig	8
Lin/2010/Taiwan [12]	Single- center retro- spective	1995– 2004	3.6/1–11	40/5–78	16/42	NA	4/18	NA	42/14/4	39/10/11	I 22/II 30/III 4/IV 1/V 3 MGFA	Right-VATS/ TS	anticho- linester- ase; corticos- teroid	8
Zieliński/2004/ Poland [21]	Single- center retro- spective	1996– 1999	NA/3.5–6.5	40/14–70	25/52	NA	2/6	NA	33/15/10	NA	I 5/IIa 19/IIb 34 Osse- rman	TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant	8
Man- tegazza/2003/ Italy [22]	Single- center prospec- tive	NA	NA 1–6	40/NA	72/185	NA	2/21	NA	130/76/0	169/37/0	I 19/IIIIa 63/IIIIb 99/IVb 25 MGFA	Bilateral VATET/TS	Anticho- linester- ase; immuno- suppres- sant	8
Mack/1996/USA [23]	Multi- center retro- spective	1992– 1995	NA/0.3–3.9	40/9–84	5/21	14/21	1/6	3/6	19/2/6	NA	I 2/II 23/III 2 Osseman	VATS	Anticho- linester- ase; steroids	7
Frist/1994/USA [24]	Single- center retro- spective	1971– 1992	NA/0.8–21	45/2–67	12/33	19/33	2/9	3/9	NA	20/8/14	I 2/II 7/III 11/ IV 19/V 3 Oosterhuis	TS	Anticho- linester- ase; corticos- teroid	7
Maggi/1989/ Italy [25]	Single- center retro- spective	1973– 1987	NA/5–10	40/NA	137/326	152/326	31/117	67/117	NA	NA	I 27/IIa 256/ IIb 200/III 17 own clas- sification	TC/TC+TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant; plasma- pheresis	8
Monden/1985/ Japan [26]	Single- center retro- spective	NA	5/NA	50/16–59	21/32	9/32	2/4	2/4	NA	NA	I 5/IIa 29/IIb 67/III 1 Oost- erhuis	TS	NA	8
Rubin/1981/USA [27]	Single- center retro- spective	1961– 1982	NA/0.5–15	40/9–54	9/18	9/18	1/3	2/3	13/3/5	6/15/0	II 6/III 6/IV 8/V 1 Osseman	TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; plasma- pheresis	7

NTMG non-thymomatous myasthenia gravis, Anti-AChR-ab anti-acetylcholine receptor antibody, CSR complete stable remission, TS trans-sternal thymectomy, TC transcervical thymectomy, VATS video-assisted thoracoscopic surgery, MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America, NOS Newcastle–Ottawa scale, NA not available, ND not determined, Ig immunoglobulin

## Studienergebnisse:

- Nine studies, which included 896 patients overall (766 early-onset and 230 late-onset), compared postoperative outcomes between early- and late-onset NTMG.
- The remaining three articles, which included 216 patients (75 in the thymectomy group and 141 in the conservative-treatment group), compared thymectomy with conservative treatment for late-onset NTMG. The early- versus late-onset NTMG studies demonstrated that patients in the former category were 1.95× likelier than their late-onset counterparts to achieve clinical remission (odds ratio [OR] 1.95; 95% confidence interval [CI] 1.39–2.73; I<sup>2</sup> = 0%).
- No difference was seen in improvement or remission + improvement rates between these two groups.
- When comparing thymectomy with conservative treatments in late-onset NTMG patients, neither did we observe any difference in CSR/PR.

### Fazit der Autoren

We observed that late-onset NTMG patients had a lower chance of achieving CSR after thymectomy than early-onset patients, but no difference was seen in improvement or in CSR+ improvement rates. Moreover, late-onset NTMG patients did not obtain any benefits from thymectomy versus conservative treatments. Thymectomy in late-onset NTMG patients should therefore be performed with caution, and further investigation into cutoff ages is needed to deliver specific therapeutic strategies.

---

### Liu C et al., 2021 [2].

Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis.

#### Fragestellung

To evaluate the efficacy of double-filtration plasmapheresis (DFPP) treatment of myasthenia gravis (MG) through a systematic review and meta-analysis.

#### Methodik

##### Population:

- Patients with MG

##### Intervention:

- Patients who had been treated with DFPP.

##### Komparator:

- Healthy volunteers treated with DFPP or MG patients treated with IVIG, PE, or IA

##### Endpunkte:

- Clinical efficacy rate, reduced quantitative MG (QMG) score, rate of adverse reactions and number of respiratory supports, duration of hospital stay, time to MG remission, serum antibody levels

##### Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Database (VIP), and Wanfang databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) and clinical controlled trials (CCTs) on DFPP for MG from database establishment to June 2019

##### Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

#### Ergebnisse

##### Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs and 2 CCTs were found comprising 329 patients

## Charakteristika der Population:

Study and year	Patients (T/C)	Male (T/C)	Mean age (T/C)	Mean duration of symptoms, month (T/C)	Osseman class (T/C)			Interventions		Outcome measures
					IIA	IIB	III	Treatment group	Control group	
Chien, 2011	20/16	5/9	45.2/38.0	60.6/NA	10/NA	7/NA	3/NA	DFPP	Healthy controls	②,⑤
Zhang, 2014	15/20	9/10	54.1/50.2	NA	6/NA	5/NA	4/NA	DFPP	NA	①②⑥⑦
Yeh, 2009	19/6	7/2	46	174.6/NA	4/NA	8/NA	7/NA	MG patients with DFPP	Healthy volunteers with DFPP	②⑤
Yeh, 1999	8/8	4/4	38.5/49	NA	NA	4/3	0/1	DFPP	IA	②
Liu, 2010A	15/10	9/6	55.2/57.2	NA	5/2	3/5	7/3	DFPP	IA	①②③⑥⑦
Liu, 2010B	15/15	9/8	55.2/53.2	NA	5/6	3/4	7/5	DFPP	IVg	①②③⑤⑦
Okada, 1997	4/8	NA	42/41.5	NA	NA	NA	NA	DFPP	PE	②⑤
Gong, 2005	26/23	11/9	42.3/38.2	12.5/10	0	19/17	7/6	DFPP	NA	②④
Han, 2015	26/20	16/13	45.6/43.9	NA	NA	NA	NA	DFPP	NA	①②④⑥⑦
Zang, 2015	35/35	16/17	37.8/38.6	13.9/14.3	NA	NA	NA	DFPP	IA	②④

C=control group, DFPP=double-filtration plasmapheresis, IA=immunoadsorption, IVg=intravenous immunoglobulin, MG=myasthenia gravis, NA=not available, PE=plasma exchange, QMG=the quantitative MG, T=trial group.  
 ① QMG score ② acetylcholine receptor (AChR) removal rate ③ titin-ab ④ clinical absolute and relative scores ⑤ MG score ⑥ duration of hospital stay ⑦ time to MG remission.

## Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chien, 2011	+	+	+	+	+	+	?
Gong, 2005	?	?	+	+	+	+	?
Han, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Liu, 2010	?	+	?	?	+	+	?
Okada, 1997	+	+	?	+	+	+	?
Yeh, 1999	?	+	+	+	+	+	?
Yeh, 2009	+	+	+	+	+	+	?
Zang, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Zhang, 2014	?	?	+	+	+	+	?

Figure 2. Risk of bias summary based on the review authors' judgement for each included study.

## Studienergebnisse:

- Clinical MG remission rate after DFPP treatment was significantly higher (OR=4.33; 95% confidence interval [CI], 1.97–9.53; P<.001) and the serum levels of antititin antibody was significantly decreased (standardized mean difference [SMD]=9.30; 95% CI, 7.51–11.08; P<.001)
- The quantitative MG (QMG) score, hospital stay and time to remission of MG symptoms, and acetylcholine receptor antibody (AChRab) decreased in the DFPP treatment group; however, these outcomes had high heterogeneity among the studies.
- Only one study has reported on the adverse effects, including hypotension and hematoma.

## Fazit der Autoren

The meta-analysis and systematic review supply evidence that DFPP treatment can effectively eliminate autoantibodies and has a definite clinical effect on MG patients. It may also significantly reduce AChRab levels, QMGs, duration of hospital stay, and time to MG remission. DFPP treatment may be a beneficial option for treating MG.

---

**Wang L et al., 2019 [4].**

Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis.

**Fragestellung**

To perform a network meta-analysis (NMA) of all relevant immunotherapies to comprehensively compare and rank strategies for MG treatment.

**Methodik**

Population:

- Patients with myasthenia gravis

Intervention und Komparator:

- All the relevant immunosuppressive agents and monoclonal antibodies
- The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions

Endpunkte:

- Primary: MG Foundation of America (MGFA) quantitative MG score (QMGS)
- Secondary: steroid-sparing effect measured by GC reduction and safety measured by drug-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to August 31, 2018 in Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, and clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Grading: Oxford hierarchy of evidence 2011
- Risk of Bias: Cochrane

**Ergebnisse**

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with 808 MG patients
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples

Charakteristika der Population:

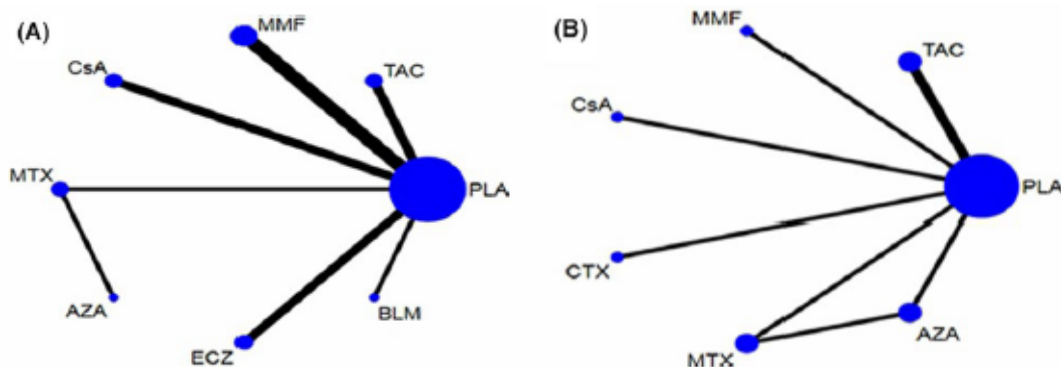
- Thymectomy was performed in 245 of 769 (31.9%) reported participants while thymoma was found in 48 of 390 (11.8%) reported participants.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples.

### Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
De Feo2002	+	+	+	+	+	+	+
Heckmann2011	+	+	+	+	+	+	+
Hewett2018	+	+	+	+	+	+	+
Howard2013	+	+	+	+	+	+	+
Howard2017	+	+	+	+	+	+	+
J. Palace 1998	+	+	+	+	+	+	+
Meligiolli2003	+	+	+	+	+	+	+
Pasnoor2016	+	+	+	+	+	+	+
Sanders2008a	+	+	+	+	+	+	+
Sanders2008b	+	+	+	+	+	+	+
Tindall1987	+	+	+	+	+	+	+
Tindall1993	+	+	+	+	+	+	+
Yoshikawa2011	+	+	+	+	+	+	+
Zhou2017	+	+	+	+	+	+	+

### Studienergebnisse:

- A, Network of treatment comparisons for the primary outcome of quantitative myasthenia gravis score. B, Network of treatment comparisons for the secondary outcome of glucocorticoid reduction. The size of nodes is in proportion to the number of trials that assessed the same intervention and the thickness of lines corresponds to the number of trials which have a direct comparison. AZA, azathioprine; BLM, belimumab; CsA, cyclosporine A; CTX, cyclophosphamide; ECZ, eculizumab; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLA, placebo; TAC, tacrolimus



- QMGs:
  - There were 12 studies involving eight interventions including immunosuppressive agents and monoclonal antibodies evaluating the reduction of QMGs.
  - With traditional pairwise mean-analysis, statistical significances were calculated in CsA of  $-1.19$  ( $-1.75, -0.63$ ) vs PLA, ECZ of  $-0.80$  ( $-1.37, -0.23$ ) vs PLA, and TAC of  $-0.41$  ( $-0.72$  to  $-0.096$ ) vs PLA. According to SUCRA, CsA was hierarchically the best, with statistical significances of  $-1.18$  ( $-1.81, -0.59$ ) vs PLA,  $-0.98$  ( $-1.72, -0.23$ ) vs MMF, and  $-0.77$  ( $-1.57, -0.032$ ) vs TAC. ECZ was ranked second with statistical significances of  $-0.75$  ( $-1.33, -0.30$ ) vs PLA while TAC was ranked third of  $-0.41$  ( $-0.88, 0.065$ ; Figure 3A). BLM, MTX, AZA, and MMF were not demonstrated to be efficacious. Additionally, improved muscle strength with statistical significance ( $P < 0.025$ ) was reported using CTX although QMGs was not conducted. For the loop was not formed in the primary outcome, there was no source of inconsistency. Comparison-adjusted funnel plot was shown in Figure 4A and revealed possible small-study effects for the QMGs.

- Network meta-regression was further conducted. When the follow-up months were controlled, ECZ of  $-1.50$  ( $-2.81, -0.18$ ) vs PLA and CsA of  $-1.23$  ( $-1.81, -0.64$ ) vs PLA reached a statistical significance in the QMGs.

**TABLE 2** Estimated differences in the efficacy of interventions on quantitative myasthenia gravis score

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis									
Standardized mean difference with network meta-analysis	Cyclosporine A	–	–	–	–	–	–	–	<b>-1.19 (-1.75, -0.63)</b>
	-0.42 (-1.19, 0.40)	Ecuzimab	–	–	–	–	–	–	<b>-0.80 (-1.37, -0.23)</b>
	<b>-0.77 (-1.57, -0.032)</b>	-0.34 (-1.11, 0.29)	Tacrolimus	–	–	–	–	–	<b>-0.41 (-0.72, -0.096)</b>
	-0.78 (-1.85, 0.22)	-0.37 (-1.36, 0.59)	-0.014 (-0.95, 0.95)	Belimumab	–	–	–	–	-0.40 (-1.08, 0.28)
	-0.79 (-1.78, 0.14)	-0.37 (-1.31, 0.47)	-0.024 (-0.90, 0.85)	-0.012 (-1.14, 1.09)	Methotrexate	–	–	–	-0.39 (-0.94, 0.18)
	-0.86 (-2.18, 0.49)	-0.45 (-1.73, 0.86)	-0.090 (-1.34, 1.24)	-0.084 (-1.52, 1.45)	-0.058 (-0.98, 0.92)	Azathioprine	0.041 (-0.75, 0.83)	–	–
	<b>-0.98 (-1.72, -0.23)</b>	-0.56 (-1.24, 0.062)	-0.22 (-0.80, 0.45)	-0.19 (-1.10, 0.74)	-0.19 (-0.99, 0.67)	-0.12 (-1.41, 1.13)	Mycophenolate mofetil	–	-0.17 (-0.41, 0.066)
	<b>-1.18 (-1.81, -0.59)</b>	<b>-0.75 (-1.33, -0.30)</b>	-0.41 (-0.88, 0.065)	-0.39 (-1.23, 0.43)	-0.38 (-1.11, 0.36)	-0.32 (-1.56, 0.83)	-0.19 (-0.64, 0.17)	Placebo	–

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using metan command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- Reduction of GC:

- Eight studies evaluating the reduction of GC with seven immunosuppressive agents were included in this NMA. Figure 2B revealed the network plot while Table 3 listed the estimated SMDs of the relative efficacy with median value and 95% CI, agent by agent. Compared with PLA, only AZA therapy lasting 36 months demonstrated to be statistically efficacious ( $P = 0.009$ ) while a correlation trend was shown in CTX ( $P = 0.086$ ). When using SUCRA (Figure 3B), AZA was ranked the best treatment while CTX was hierarchically the second. However, inconsistency existed in AZA vs PLA with the design-by-treatment interaction model ( $P = 0.032$ ) while not significant in the node-splitting model ( $P = 0.104$ ). Besides, Figure 4B exhibited the absence of small-study effects for GC reduction. We further employed network meta-regression to control the intervention periods. However, compared with PLA, the statistical differences were not significant in any immunosuppressive agents.



**TABLE 3** Estimated differences in the efficacy of interventions on glucocorticoid reduction

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis							
Standardized mean difference with network meta-analysis	Azathioprine	–	0.35 (–0.44, 1.15)	–	–	<b>–1.39 (–2.44, –0.35)</b>	–
	–0.072 (–1.97, 1.73)	Cyclophosphamide	–	–	–	–0.74 (–1.59, 0.11)	–
	–0.20 (–1.36, 0.99)	–0.13 (–1.89, 1.72)	Methotrexate	–	–	–0.19 (–0.75, 0.36)	–
	–0.41 (–1.92, 1.03)	–0.33 (–2.05, 1.37)	–0.20 (–1.70, 1.16)	Tacrolimus	–	–0.38 (–0.92, 0.17)	–
	–0.51 (–2.32, 1.23)	–0.44 (–2.43, 1.55)	–0.31 (–2.10, 1.38)	–0.10 (–1.73, 1.51)	Cyclosporine A	–0.28 (–0.91, 0.35)	–
	–0.79 (–1.98, 0.34)	–0.71 (–2.14, 0.72)	–0.58 (–1.75, 0.48)	–0.38 (–1.29, 0.55)	–0.27 (–1.60, 1.09)	Placebo	–0.16 (–0.46, 0.13)
	–0.94 (–2.67, 0.73)	–0.87 (–2.77, 1.04)	–0.75 (–2.47, 0.89)	–0.54 (–2.09, 1.01)	–0.44 (–2.25, 1.41)	–0.17 (–1.43, 1.09)	Mycophenolate mofetil

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using meta command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- **Adverse Events:** Adverse events were counted during the intervention combined with the number of participants, respectively. Relative median values with 95% CI were exhibited using HR with random effects Poisson model to control the time and number. BLM and ECZ ranked the most tolerable therapies causing the least counts of AEs while CsA of 2.41 (0.58, 10.01) ranked the last vs PLA, implicating the most counts of AEs. Additionally, the counts of AEs in the other immunotherapies did not differ significantly. Although the exact number of AEs could not be acquired from the study about CTX, the incidence between CTX and PLA groups did not show statistical difference.

### Anmerkung/Fazit der Autoren

This comprehensive NMA concluded ECZ represented the most effective therapeutic alternative to improve QMGS with good tolerability, which could be recommended in the refractory MG patients. TAC may be a beneficial therapy to extensively treat MG with relatively favorable results while the efficacy of CsA and CTX could be limited by their multiple or severe AEs. The efficacy of AZA, MMF, MTX, and BLM may not be significant for MG treatment.

### Kommentare zum Review

- Die Autoren schränken die Interventionen ein: “The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions”. Somit sind Arzneimittel, die bei Myasthenia Gravis insbesondere zur kurzzeitigen Bedarfsbehandlung eingesetzt werden, nicht von der vorliegenden Meta-Analyse umfasst.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples



### 3.3 Leitlinien

Wiendl H et al., 2022 [1].

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 6.2

#### Zielsetzung/Fragestellung

Die MMG und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) repräsentieren immunvermittelte Störungen der neuromuskulären Übertragung [...] Die Autorengruppe möchte daher den aktuellen Stand bzgl. Pathogenese, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen darlegen.

#### Methodik

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

#### Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, konsensbasierte Leitlinie; Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2–5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen...
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Konsensstärke ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültig bis: 9. November 2025.

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe oben

#### LoC / GoR

Tabelle 4.5-2: Feststellung der Konsensstärke

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

Tab. 4.5-1: Empfehlungsgraduierung

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

## Sonstige methodische Hinweise

keine

## Empfehlungen

Empfehlung 2.4-1	Neu [2022]
Die Therapie <b>soll</b> unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

## Schema zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MG (Stufentherapieschema)

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert				
		AChR-Ak positiv <sup>a</sup>		MuSK-Ak positiv		
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> <li><i>Mycophenolat-Mofetil</i><sup>f</sup></li> <li><i>Ciclosporin A</i></li> <li><i>Methotrexat</i></li> </ul>	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> <li>Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li><i>Mycophenolat-Mofetil</i><sup>f</sup></li> <li><i>Ciclosporin A</i></li> <li><i>Methotrexat</i></li> <li><i>Tacrolimus</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li>Azathioprin</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Glukokortikoide<sup>a</sup></li> <li>und/oder</li> <li><i>Mycophenolat-Mofetil</i><sup>f</sup></li> <li><i>Ciclosporin A</i></li> <li><i>Methotrexat</i></li> <li><i>Tacrolimus</i></li> </ul>
	<ul style="list-style-type: none"> <li>Korrektur-OP</li> </ul>	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere <sup>g</sup> (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
		Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> <li>Komplement-Inhibitoren (Eculizumab<sup>d</sup>, Ravulizumab<sup>e</sup>)</li> <li>FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>e</sup>)</li> <li>CD20-Antikörper (z.B. <i>Rituximab</i>)</li> <li>Thymektomie<sup>b</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIG<sup>f</sup></li> <li><i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li><i>AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid</i><sup>h</sup></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>CD20-Antikörper (z.B. <i>Rituximab</i>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIG<sup>f</sup></li> <li><i>FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>e</sup>)</i></li> <li><i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li><i>AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid</i><sup>h</sup></li> </ul>
			<ul style="list-style-type: none"> <li>IVIG<sup>f</sup></li> <li><i>Plasmapherese/Immunadsorption</i></li> <li><i>Steroidpulstherapie</i><sup>g</sup></li> </ul>			

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

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

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

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

<sup>b</sup> Seronegative und LRP4-Antikörper-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt.

<sup>c</sup> Kursiv: formal *Off-label*-Therapie

a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden

b) Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht

c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig

- d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- e) Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
- g) cave Steroid-Dip
- h) Compassionate Use

### Symptomatische Therapie

Empfehlung 2.4-2	Modifiziert [2022]
<p>Zur symptomatischen Therapie der MG <b>sollen</b> die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin <b>soll</b> als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen <b>soll</b> auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.</p>	
Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung 2.4-3	Modifiziert [2022]
<p>Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin <b>kann</b> bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin <b>erwogen werden</b>.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

### Therapie für die milde/moderate MG

Empfehlung 2.4-4	Modifiziert [2022]
<p>Orale GKS <b>sollen</b> zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-5	Neu [2022]
<p>Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG<sup>1</sup> von milder/moderater Aktivität <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/- Thx) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.</p> <p>Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der gMG in der zweiten Wahl MMF<sup>2</sup>, CSA, Tacrolimus oder MTX <b>erwogen werden</b> (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen).</p> <p>Alternativ zu AZA <b>können</b> bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus <b>erwogen werden</b>.</p> <p><sup>1</sup>für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9</p> <p><sup>2</sup>positives G-BA-Votum (107)</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Neu [2022]
Für die oMG <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/- AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA <b>kann</b> der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA <b>erwogen werden</b> .	
Konsensstärke: starker Konsens	

### Intensivierte Therapie

Empfehlung 2.4-7	Neu [2022]
Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen:	
<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Bei AChR-Ak-positivem Status <b>sollen</b> Komplementinhibitoren (Eculizumab<sup>1</sup>, Ravulizumab<sup>1,6</sup>) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>2,6</sup>) +/- Thx verwendet werden.</li> <li>▪ Bei LRP4-Ak-positivem<sup>3</sup> oder seronegativem<sup>3</sup> Status <b>können</b> Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>2</sup>) +/- Thx <b>erwogen werden</b>.</li> <li>▪ Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem<sup>4</sup> oder seronegativem<sup>4</sup> Status <b>kann</b> eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thx als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation <b>erwogen werden</b>.</li> </ul>	
Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt.	
Als Medikamente der zweiten Wahl <b>sollten</b> IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen <b>können</b> auch weitere Verfahren <b>erwogen werden</b> wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid. Bei der jMG <sup>5</sup> <b>sollen</b> IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod <sup>6</sup> und Ravulizumab <sup>6</sup> <b>können</b> als Therapien der zweiten Wahl <b>erwogen werden</b> .	
<sup>1</sup> Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab als Add-on-Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen ist.	
<sup>2</sup> Efgartigimod ist nur als Add-on-Therapie nur für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.	
<sup>3</sup> Eculizumab, Efgartigimod und Ravulizumab sind in dieser Indikation off-label.	
<sup>4</sup> Rituximab ist in dieser Indikation off-label.	
<sup>5</sup> Eculizumab, Efgartigimod, Ravulizumab und Rituximab sind in dieser Indikation off-label.	
<sup>6</sup> in der Schweiz nicht zugelassen	
Konsensstärke: starker Konsens	

## Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

Empfehlung 2.4-9	Neu [2022]
<p>Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität <b>sollen</b> neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rituximab. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl <b>sollen</b> analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden, wobei auch FcRn-Modulatoren (Efgartigimod<sup>1</sup>) <b>erwogen werden können</b>.</p> <p><sup>1</sup>Efgartigimod ist in dieser Indikation off-label.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

## Chirurgische Therapie - Thymektomie

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2022]
<p>a) Bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren <b>sollte</b> die Thx (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.</p> <p>b) Die Thx <b>kann</b> auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren <b>erwogen werden</b>.</p> <p>c) MuSK-Ak-positive MG-Patienten <b>sollen</b> nicht thymektomiert werden.</p> <p>d) Die Thx <b>kann</b> auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG <b>in Erwägung gezogen</b> und individuell entschieden werden.</p> <p>e) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren <b>sollte</b> die Thx erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) erfolgen. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter a) weiter verfahren werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-11	Modifiziert [2022]
<p>a) Jeder MG-Patient <b>soll</b> auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome <b>sollen</b> in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen <b>sollte</b>, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund <b>sollte</b> adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden.</p> <p>b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht <b>sollen</b> eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden.</p> <p>c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs <b>können</b> minimal-invasive neben transsternalen Operationstechniken <b>erwogen werden</b>.</p> <p>d) Auch bei Kindern und Jugendlichen <b>soll</b> ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

---

### Narayanaswami P et al., 2020 [3]

International Consensus Guidance for management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.



### **Zielsetzung/Fragestellung**

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

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

### **Methodik**

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

#### Grundlage der Leitlinie

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

#### Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

#### LoE

- Nicht angegeben

#### GoR

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

### **Empfehlungen**

#### **Thymectomy**

- 1a. In non-thymomatous, generalized MG patients with AChR-Ab, aged 18-50 years, thymectomy should be considered early in the disease to improve clinical outcomes and to minimize immunotherapy requirements and need for hospitalizations for disease exacerbations. (Median 9, range 2-9)
- 1b. Thymectomy should be strongly considered in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy. (Median 9, range 5-9)
- 2. Thymectomy for MG is an elective procedure and should be performed when the patient is stable and deemed safe to undergo a procedure where postoperative pain and mechanical factors can limit respiratory function. (Median 9, range 9)
- Recommendations 4 and 5 below are unchanged from the 2016 consensus guidance.1

- 3. Endoscopic and robotic approaches to thymectomy are increasingly performed and have a good track record for safety in experienced centers. Data from randomized, controlled comparison studies are not available. Based on comparisons across studies, less invasive thymectomy approaches appear to yield similar results to more aggressive approaches. (Median 9, range 4-9)
- 4. Thymectomy may be considered in generalized MG patients without detectable AChR-Ab if they fail to respond adequately to immunosuppressive (IS) therapy, or to avoid/minimize intolerable adverse effects from IS therapy. Current evidence does not support an indication for thymectomy in patients with MuSK, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) or agrin antibodies. (Median 9, range 6-9)

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

### **Ocular MG:**

- 1. Ophthalmoparesis or ptosis in ocular MG that is not responding to anti-cholinesterase agents should be treated with immunosuppressant agents if symptoms are functionally limiting or troublesome to the patient. (Median 9, range 7-9)
- 2. Corticosteroids should be used as the initial IS agent in ocular MG. Steroid-sparing IS agents may be needed when corticosteroids alone are ineffective, contraindicated or not tolerated. (Median 9, range 6-9)
- 3. Data from a single small RCT suggest that low-dose corticosteroids may be effective for ocular MG and may avoid side effects associated with high-dose corticosteroids. (Median 9, range 4-9)
- 4. AChR Ab+ patients with ocular MG who do not respond adequately to acetylcholinesterases
- and who either prefer not to take IS therapy or have contraindications to or are refractory to
- IS agents may be offered thymectomy. (Median 8, range 5-9)

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

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

A retrospective case series of 110 patients with ocular MG who underwent extended transsternal thymectomy reported that at a median follow up of 33.5 months, 26% achieved complete remission (defined as asymptomatic without medications for 12 months).<sup>11</sup> Five patients had a thymoma.<sup>11</sup> A retrospective case series of 49 non-thymomatous ocular MG and 12 ocular MG with thymoma undergoing thymectomy followed for a mean duration of 9 years reported a cure defined as asymptomatic without need for medications in 51%.<sup>12</sup> In yet another retrospective case series of transcervical thymectomy in MG, 57% of 12 patients with ocular MG achieved MGFA post-intervention status (PIS) of complete stable remission (CSR)<sup>13</sup> at 5 years. <sup>14</sup> A subsequent case series of 151 patients with MG who underwent transcervical thymectomy followed for 5 years showed a higher odds ratio for remission in ocular MG compared to generalized MG without controlling for other variables (analysis performed by PN).<sup>15</sup> In 12 patients with ocular MG undergoing thymectomy because of an abnormal chest CT scan, all but one required additional immunosuppression after thymectomy; 6 achieved remission at mean follow-up of 81 months.<sup>16</sup> In a retrospective analysis of 50 juvenile MG patients undergoing thymectomy, of whom 46% were ocular, 50% showed improved PIS at a mean of 3.5 years follow-up.<sup>17</sup> There was no difference between ocular and generalized MG. In a meta-analysis of 26 studies of thymectomy in non-thymomatous MG, the pooled CSR rate was 0.51.<sup>18</sup> There was high heterogeneity in the meta-analysis model, indicating substantial differences among the included studies.

### **Rituximab:**

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.<sup>1</sup>

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

Most studies of rituximab (RTX) are retrospective and some combine patients with AChR-Ab, MuSK-Ab and seronegative MG. A multicenter blinded prospective review of MuSK-Ab+ MG patients demonstrated that 14 of 24 (58%) of patients treated with RTX achieved MM status and required only low dose IS therapy, compared to 5 of 31 (16%) of the non-RTX group.<sup>19</sup> In a prospective open label study of 22 refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+, and seronegative MG, MG Manual Muscle testing (MMT) scores revealed significant improvement from baseline at mean follow-up of 29± 19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups.<sup>20</sup> Another prospective open label study of 14 patients with refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+ and seronegative MG reported improvement in MMT scores at mean follow-up of 22 months.<sup>21</sup> The time to peak response after a single cycle of RTX was 4.5± 1 months. A retrospective multicenter study of MuSK-Ab+ MG reported that RTX given in the dose of 375 mg/m<sup>2</sup> weekly for 4 weeks and then monthly for the next 2 months was associated with lower relapse rates (18%) compared to a regimen of two 1 gm infusions separated by 2 weeks (80%).<sup>22</sup> A retrospective Austrian nationwide study of 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ MG reported that 26% of patients were in remission 3 months after treatment with varying dosing protocols of RTX. At a median of 20 months, 43% were in remission and 25% achieved MM status.<sup>23</sup> A single center retrospective study of 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+ and 4 double seronegative MG patients found that muscle strength improved significantly from baseline at 6 months, and then stabilized up to 36 months, and PIS was improved in 43% at 6 months.<sup>24</sup> A retrospective combined analysis of previously published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 reported that 72% of MuSK-Ab+ MG and 30% of AChR-Ab+ MG patients treated with RTX achieved MM status or better.<sup>25</sup> The number of cycles of RTX varied but did not have an effect on the response. A recent systematic review of previous studies of 165 patients with AChR-Ab+ MG treated with RTX concluded that despite heterogeneous outcome measures, significant clinical improvement was seen in 113 patients (68%), with 36% achieving remission.<sup>26</sup> A Phase II RCT of RTX (Beat-MG) enrolled 52 patients with generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG on a stable regimen of prednisone for 4 weeks or prednisone plus another IS agent for 6 months.<sup>27</sup> Two cycles of RTX 6 months apart were compared to placebo with the primary outcome being a steroid-sparing effect (≥ 75% reduction in mean daily prednisone requirements in the 4 weeks prior to week 52 compared to the 4-week period prior to randomization). The study was designed to assess futility (non-superiority). Preliminary results reported that the area under the curve for prednisone was not significantly different between RTX and placebo groups, with 60% on RTX and 56% on placebo achieving the primary outcome. There were no significant differences in mean QMG or MG-composite (MGC) changes between the groups. The study suggests that in mildly to moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG, RTX is unlikely to have a clinically meaningful steroid-sparing effect over 12 months.

Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in MG. One was RTX related, although the patient had previously received other IS agents,<sup>28</sup> another patient was on azathioprine and prednisone<sup>29</sup> and the third patient was on prednisolone, IVIg and azathioprine.<sup>30</sup>

### **Methotrexate:**

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



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

### **Eculizumab:**

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

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the terminal C5 complement molecule.<sup>35</sup> Eculizumab prevents the formation of the membrane attack complex (MAC) and reduces damage caused by complement-fixing AChR antibodies.<sup>36</sup> In a Phase II crossover RCT of 14 patients with refractory generalized AChR-Ab+ MG, at the end of the first treatment period, 6/7 (86%) of eculizumab-treated patients achieved the primary endpoint of a 2-point reduction in the QMG score, compared to 57% with placebo.<sup>37</sup> A repeated measures mixed model of data from all visits revealed significant differences in QMG score favoring eculizumab. Eculizumab was well tolerated. In a phase III international multicenter RCT of 125 patients with refractory generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG (REGAIN), the primary outcome measure of change in MG-ADL score from baseline to week 26, measured by worst-rank ANCOVA, was not significantly different ( $p=0.0698$ ) between eculizumab and placebo arms.<sup>38</sup> However, QMG score change on worst-rank ANCOVA, all pre-specified secondary endpoints (changes in QMG, MGC and MG-QOL15 scores and responder analyses of QMG and MG-ADL scores) and multiple sensitivity analyses showed a significant benefit for eculizumab. Participants who completed the 26-week REGAIN study were followed in an open label extension (OLE) within 2 weeks of completing REGAIN.<sup>39</sup> A pre-planned interim analysis of the OLE at 22.7 months median follow-up found a reduction in MG exacerbations by 75% compared to the year before REGAIN. In addition, 56% (65/116) of patients achieved MM status or pharmacologic remission. The magnitude of response on all clinical measures for the placebo patients in REGAIN who crossed over to receive eculizumab in the OLE was similar to the eculizumab treated patients in REGAIN. A clinically meaningful response in MG-ADL and QMG scores was seen in 55% and 39.7% of patients, respectively. Eculizumab was well tolerated. One case of meningococcal meningitis occurred despite vaccination in the OLE and the patient was successfully treated.

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

### Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs):

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

Immune checkpoints (ICPs) are most often inhibitory molecules expressed on the surface of T cells, which modulate the immune response and prevent host tissue damage due to uncontrolled responses to foreign or self-antigens. The immune inhibitory cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PDL1) are the best-characterized ICPs and are targeted in cancer immunotherapy. CTLA-4 reduces T-cell activation, competing with CD28 in binding B7 molecules (CD80 and CD86) on antigen-presenting cells. PD-1 binds its ligands (PD-L1 and PD-L2) and reduces activated T-cell proliferation through the inhibition of specific phosphorylation pathways.<sup>43, 44</sup> Monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 and PD-L1 act by blocking these inhibitory ICP molecules in order to stimulate antitumor immunity (immune checkpoint inhibitors, ICIs). These include the CTLA-4 inhibitor ipilimumab, PD-1 inhibitors pembrolizumab, nivolumab and cemiplimab, and the PDL-1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab. Because of the up-regulation of the immune response, multisystem immune-related adverse events (irAEs) such as skin rash, thyroid dysfunction, pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, hypophysitis, and neurologic disorders including MG have been reported in patients receiving checkpoint inhibitors. The literature on irAEs of these drugs is rapidly evolving. De novo MG has been reported in patients treated with anti-CTLA-4 agents (ipilimumab), 45 PD1 inhibitors (nivolumab or pembrolizumab) 45-47 and with combined (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or PD-L1) therapy.<sup>45</sup> The estimated frequency of MG among patients treated with PD-1 inhibitors ranges from 0.12% to 0.2%.<sup>48-52</sup> Exacerbation of pre-existing MG and subclinical AChR-Ab+ MG has been reported in patients treated with PD-1 inhibitors.<sup>45, 53, 54</sup>

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



## 4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 19.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "myasthenia gravis"]
2	myastheni*:ti,ab,kw
3	((((musk ORachr* OR anti acetylcholine receptor OR (muscle specific AND kinase)) AND (mg OR ab OR antibod*)) OR gmg ORachrab*):ti,ab,kw
4	[mh ^"neuromuscular diseases"]
5	((neuromuscular OR neuro-muscular) AND (disease* OR disorder*)):ti
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Cochrane Reviews

### Systematic Reviews in PubMed am 19.10.2023

verwendete Suchfilter:

*Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.*

#	Suchfrage
1	"myasthenia gravis"[mh]
2	Myastheni*[tiab]
3	((musk*[tiab] ORachr*[tiab] OR anti acetylcholine receptor[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])) AND (mg[tiab] OR ab[tiab] OR antibod*[tiab])) OR gmg[tiab] ORachr*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemontos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

### Leitlinien in PubMed am 19.10.2023

verwendete Suchfilter:

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

#	Suchfrage
1	"myasthenia gravis"[mh]
2	Myastheni*[tiab]
3	((musk*[tiab] ORachr*[tiab] OR anti acetylcholine receptor[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])) AND (mg[tiab] OR ab[tiab] OR antibod*[tiab])) OR gm[g] [tiab] ORachr*[tiab])
4	"neuromuscular diseases"[mh:noexp]
5	(neuromuscular[ti] OR neuro-muscular[ti]) AND (disease*[ti] OR disorder*[ti])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

**Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.10.2023**

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

## Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 6.2 [online]. AWMF-Registernummer: 030-087. 26.05.2023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.10.2023]. URL: [https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l\\_S2k\\_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome\\_2023-05.pdf](https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf).
  2. **Liu C, Liu P, Ma M, Yang H, Qi G.** Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(17):e25622.
  3. **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-122.
  4. **Wang L, Huan X, Xi JY, Wu H, Zhou L, Lu JH, et al.** Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2019;25(5):647-658.
  5. **Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P.** Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):232.
- 
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>

**Beteiligung von Fachgesellschaften und der AkdÄ zu Fragen der Vergleichstherapie nach §35a Abs. 7 SGB V i.V.m. VerfO 5. Kapitel § 7 Abs. 6**

<b>Verfasser</b>	
Name der Institution	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) Bundesärztekammer, Dezernat 1 – Ärztliche Versorgung und Arzneimittel, Herbert-Lewin-Platz 1, 10623 Berlin (www.akdae.de)
Datum der Erstellung	6. November 2023

*(Bei mehreren beteiligten Fachgesellschaften bitte mit entsprechenden Angaben.)*

<b>Indikation</b>
Zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind
<b>Fragen zur Vergleichstherapie</b>
Was ist der Behandlungsstandard in o. g. Indikation unter Berücksichtigung der vorliegenden Evidenz? Wie sieht die Versorgungspraxis in Deutschland aus? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>
<p>Man unterscheidet einen symptomatischen und einen verlaufsmodifizierenden, immuntherapeutischen Behandlungsansatz, meistens werden beide verzahnt verfolgt. Pharmakologische Behandlung bei generalisierter Myasthenia gravis und positiven Anti-Acetylcholin-Rezeptor-AK, wobei die Grenze zwischen Standardtherapie und Ansätzen jenseits der Standardtherapie im klinischen Alltag nicht scharf definiert ist:</p> <p><u>Standardtherapie:</u> Acetylcholinesterase-Inhibitoren (AChE-I), das Mittel der Wahl ist Pyridostigmin (1). Mehr als 80 % der Patienten sind im Krankheitsverlauf mit der ausschließlichen Gabe von AChE-I aber unzureichend behandelt (2), hier kommen Glukokortikosteroide und/oder eine Immunmedikation (Mittel der 1. Wahl ist Azathioprin) zum Einsatz.</p> <p><u>Jenseits der Standardtherapie:</u> Immuntherapeutika der 2. Wahl sind Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus (1). Bei therapierefraktären, schwersten Verläufen können Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod) zum Einsatz kommen (1). Eine aktuelle Metaanalyse konnte keinen Unterschied in der Wirksamkeit von Komplementinhibitoren und FcRn-Modulatoren feststellen (3). Nachgeordnet sind die Gabe von intravenösen Immunglobulinen und die Plasmapherese/Immunadsorption. Die Behandlung schwerster Verläufe ist oft individualisiert und Zentren vorbehalten, die auf die Behandlung von Menschen mit Myasthenie spezialisiert sind.</p>
Gibt es Kriterien für unterschiedliche Behandlungsentscheidungen in der o. g. Indikation, die regelhaft berücksichtigt werden? Wenn ja, welche sind dies und was sind in dem Fall die Therapieoptionen? <i>(Bitte begründen Sie Ihre Ausführungen; geben Sie ggf. zitierte Quellen in einer Referenzliste an.)</i>



Bei Unverträglichkeit von oder Kontraindikationen gegenüber Azathioprin kommen die Immuntherapeutika der 2. Wahl (Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolatmofetil und Tacrolimus) frühzeitiger als oben dargestellt zum Einsatz.

*Referenzliste:*

1. Wiendl H., Meisel A. et al.: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie; 2022. Verfügbar unter: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
2. Tomschik M, Hilger E, Rath J, Mayer E-M, Fahrner M, Cetin H et al. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology* 2020; 95(10):e1426-e1436. doi: 10.1212/WNL.0000000000010209.
3. Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol* 2023. doi: 10.1111/ene.15872.