

# Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

A horizontal bar composed of 18 rectangular segments of varying shades of blue and grey. The word 'DOSSIERBEWERTUNG' is written in white capital letters on a dark blue segment that spans across the 11th, 12th, and 13th segments from the left.

**DOSSIERBEWERTUNG**

Projekt: A24-26

Version: 1.0

Stand: 28.05.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1795

DOI: 10.60584/A24-26

# Impressum

## Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

## Thema

Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

## Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

## Datum des Auftrags

01.03.2024

## Interne Projektnummer

A24-26

## DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-26>

## Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Im Mediapark 8  
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

**ISSN: 1864-2500**

### **Zitiervorschlag**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-26>.

### **Schlagwörter**

Zilucoplan, Myasthenia gravis, Nutzenbewertung

### **Keywords**

Zilucoplan, Myasthenia Gravis, Benefit Assessment

### **Medizinisch-fachliche Beratung**

- Mathias Mäurer, Neurologische Klinik / NFR, Klinikum Würzburg Mitte gGmbH, Standort Juliusospital, Würzburg

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

### **Beteiligung von Betroffenen**

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen und der Deutschen Myasthenia Gesellschaft (DMG) e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / Die Betroffene sowie die DMG e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

### **An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG**

- Stefanie Reken
- Nadia Abu Rajab
- Dorothee Ehlert
- Kirsten Janke
- Ulrike Lampert
- Prateek Mishra
- Mattea Patt
- Daniela Preukschat

# Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>1</b>	<b>Hintergrund..... 1</b>
<b>1.1</b>	<b>Zugelassenes Anwendungsgebiet ..... 1</b>
<b>1.2</b>	<b>Verlauf des Projekts ..... 1</b>
<b>1.3</b>	<b>Verfahren der frühen Nutzenbewertung ..... 2</b>
<b>1.4</b>	<b>Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2</b>
<b>2</b>	<b>Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) ..... 3</b>
<b>Teil I:</b>	<b>Nutzenbewertung ..... I.1</b>
<b>Teil II:</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1</b>

## **1 Hintergrund**

### **1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet**

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

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

### **1.2 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zilucoplan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt,

der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

### 1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)).

### 1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

<b>Teil I – Nutzenbewertung</b>	
Kapitel I 1	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung</li></ul>
Kapitel I 2 bis I 5	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail</li><li>▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht</li></ul>
<b>Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie</b>	
Kapitel II 1 und II 2	<p>Kommentare zu folgenden Modulen des Dossiers des pU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen)</li><li>▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)</li></ul>
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

## 2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Mäurer, Mathias	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

*Frage 1:* Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

*Frage 3:* Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

*Frage 4:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 5:* Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

*Frage 6:* Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

*Frage 7:* Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

## Teil I: Nutzenbewertung

# I Inhaltsverzeichnis

	<b>Seite</b>
<b>I Tabellenverzeichnis .....</b>	<b>I.3</b>
<b>I Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>I.4</b>
<b>I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung .....</b>	<b>I.5</b>
<b>I 2 Fragestellung.....</b>	<b>I.8</b>
<b>I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool .....</b>	<b>I.9</b>
<b>I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen .....</b>	<b>I.12</b>
<b>I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....</b>	<b>I.13</b>
<b>I 6 Literatur .....</b>	<b>I.14</b>
<b>I Anhang A Suchstrategien.....</b>	<b>I.15</b>
<b>I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....</b>	<b>I.16</b>

## I Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments .....	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan .....	I.5
Tabelle 3: Zilucoplan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.7
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan .....	I.8
Tabelle 5: Zilucoplan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.13

## I Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholinrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised
pU	pharmazeutischer Unternehmer
QMG	Quantitative Myasthenia gravis
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch

## I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

### Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Zilucoplan gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 01.03.2024 übermittelt.

### Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver 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>	

Der pU gibt im Dossier zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu folgen, und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. In seine Bewertung schließt der pU jedoch Studien gegenüber jeglicher Vergleichstherapie ein und basiert seine Bewertung maßgeblich auf placebokontrollierte Studien. Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 2 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 12 Wochen festlegt.

## **Ergebnisse**

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz***

Für die Nutzenbewertung wurde übereinstimmend mit dem pU keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu Zilucoplan durch, die jegliche Vergleichstherapie umfasst, und identifiziert darüber die placebokontrollierten Studien MG0009 und MG0010 (RAISE), die für die Zulassung von Zilucoplan maßgeblich waren. Der pU führt für seine Bewertung Metaanalysen dieser Studien durch und ordnet nach seiner Angabe den Zusatznutzen von Zilucoplan anhand der Ergebnisse der Metaanalysen gegenüber Placebo ein.

Zusätzlich stellt der pU in Anhang 4-J, in Modul 4 A des Dossiers, ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo dar, der nach seiner Angabe zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dient. Der pU legt diesen indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang 4-J von Modul 4 A des Dossiers (und nicht aufgearbeitet in den entsprechenden vorgesehenen Abschnitten in Modul 4 A) vor. Zudem führt er keine Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich durch. Sowohl der Vergleich gegenüber Placebo als auch der Vergleich gegenüber Ravulizumab basieren dabei auf einer Behandlungsdauer von 12 Wochen.

Der pU schlussfolgert auf Basis der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten (zum Vergleich gegenüber Placebo bzw. Ravulizumab über jeweils 12 Wochen), dass insgesamt ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläge, der nicht quantifizierbar sei, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulasse.

### ***Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet***

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. Darüber hinaus ist die Studiendauer mit dem Vergleich über 12 Wochen jeweils zu kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise

fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt. Daher ist ein Vergleich über mindestens 24 Wochen Behandlung im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendig.

Der vom pU ergänzend dargestellte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Der pU legt den indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang anstatt in den entsprechenden dafür vorgesehenen Abschnitten der Dossievorlage und ohne Informationsbeschaffung vor. Die Aufarbeitung der Daten entspricht dabei nicht den Vorgaben gemäß Dossievorlage. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten erfüllt der indirekte Vergleich – analog zu den Studien MG0009 und MG0010 – nicht die im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen, sondern untersucht lediglich den Vergleich über 12 Wochen Behandlung.

### Ergebnisse zum Zusatznutzen

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.

### Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Zilucoplan.

Tabelle 3: Zilucoplan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver 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>	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. 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. 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>		

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan als Zusatztherapie zur Standardbehandlung im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Zilucoplan

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver 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>	

Der pU gibt im Dossier zwar an, der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA zu folgen, und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Efgartigimod alfa oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie. In seine Bewertung schließt der pU jedoch Studien gegenüber jeglicher Vergleichstherapie ein und basiert seine Bewertung maßgeblich auf placebokontrollierte Studien (siehe Kapitel I 3). Das Vorgehen des pU ist nicht sachgerecht. Die vorliegende Bewertung erfolgt gegenüber der in Tabelle 4 dargestellten zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden RCTs mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies weicht von den Einschlusskriterien des pU ab, der eine Mindestdauer von 12 Wochen festlegt.

### I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Zilucoplan (Stand zum 15.12.2023)
- bibliografische Recherche zu Zilucoplan (letzte Suche am 15.12.2023)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Zilucoplan (letzte Suche am 15.12.2023)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Zilucoplan (letzte Suche am 15.12.2023)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- Suche in Studienregistern zu Zilucoplan (letzte Suche am 18.03.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine RCT identifiziert, die einen direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ermöglicht.

Da der pU keine RCT zum direkten Vergleich von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert, führt er eine Informationsbeschaffung zu Zilucoplan durch, die jegliche Vergleichstherapie umfasst. Dabei identifiziert der pU die placebokontrollierten Studien MG0009 [2] und MG0010 (RAISE) [3], die für die Zulassung von Zilucoplan maßgeblich waren. Der pU führt für seine Bewertung eine Metaanalyse dieser Studien durch und ordnet nach seiner Angabe den Zusatznutzen von Zilucoplan anhand der Ergebnisse der Metaanalyse gegenüber Placebo ein. Zusätzlich stellt der pU in Anhang 4-J, in Modul 4 A des Dossiers, ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo dar, der nach seiner Angabe zur Einordnung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie dient. Der pU legt diesen indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang 4-J von Modul 4 A des Dossiers (und nicht in den entsprechenden vorgesehenen Abschnitten in Modul 4 A) vor. Zudem führt er keine Informationsbeschaffung zum indirekten Vergleich durch. Auf eine Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools für den indirekten Vergleich wurde daher verzichtet.

Die vom pU vorgelegten Daten sind nicht geeignet um Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies wird nachfolgend begründet.

## Vom pU vorgelegte Evidenz

### ***Studien MG0009 und MG0010 zum Vergleich von Zilucoplan gegenüber Placebo***

Bei der Studie MG0009 handelt es sich um eine 3-armige randomisierte, doppelblinde Studie, zum Vergleich von Zilucoplan in den Dosierungen  $\sim 0,1$  mg/kg Körpergewicht und  $\sim 0,3$  mg/kg Körpergewicht mit Placebo, während die randomisierte, doppelblinde Studie MG0010 den Vergleich von Zilucoplan in der Dosierung  $\sim 0,3$  mg/kg Körpergewicht mit Placebo untersucht. In beide Studien wurden Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis 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  $\geq 12$  Punkten mit einem Score von  $\geq 2$  Punkten in  $\geq 4$  Items hatten. In der Studie MG0009 war der Einschluss dabei auf Patientinnen und Patienten bis MGFA-Klassifikation IVa beschränkt. In der Studie MG0010 mussten die Patientinnen und Patienten zusätzlich einen Myasthenia-gravis-Activities-of-Daily-Living-(MG-ADL)-Score von  $\geq 6$  Punkten aufweisen.

Die Behandlung mit der Dosierung  $\sim 0,3$  mg/kg Körpergewicht erfolgte in den Studien jeweils gemäß Fachinformation [4] von Zilucoplan. In beiden Studien wurde der Vergleich von Zilucoplan gegenüber Placebo über eine Behandlungsdauer von 12 Wochen untersucht. Anschließend konnten alle Patientinnen und Patienten im Rahmen der unverblindeten Extensionsstudie MG0011 [5] mit Zilucoplan in der Dosierung  $\sim 0,3$  mg/kg Körpergewicht bis zur Zulassung weiterbehandelt werden, sofern sie die Einschlusskriterien dieser Studie erfüllten.

Der pU zieht aus den beiden Studien MG0009 und MG0010 die jeweiligen Studienarme für den Vergleich von Zilucoplan in der Dosierung  $\sim 0,3$  mg/kg Körpergewicht mit Placebo über 12 Wochen für seine Bewertung heran und gibt an, dass er auf dieser Basis den Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber Placebo einordnet. Nach Angabe des pU hat er dabei, sofern möglich, die Ergebnisse der Studien mittels Metaanalysen zusammengefasst.

### ***Ergänzend dargestellter indirekter Vergleich von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab***

Der pU legt darüber hinaus ergänzend einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher zum Vergleich von Zilucoplan mit Ravulizumab über den Brückenkomparator Placebo vor. Die Aufarbeitung des indirekten Vergleichs legt der pU dabei ausschließlich in Anhang 4-J in Modul 4 A des Dossiers vor, anstelle einer Aufarbeitung in den entsprechenden vorgesehenen Abschnitten in Modul 4 A. Eine Informationsbeschaffung für den indirekten Vergleich legt der pU nicht vor. Auf Interventionsseite zieht er Ergebnisse aus den Studien MG0009 und MG0010 heran und auf der Vergleichsseite Ergebnisse aus der Studie ALXN1210-MG-306 (auch als Studie CHAMPION bezeichnet). Zu dieser Studie zum Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo über 26 Wochen verweist der pU auf das Dossier zur frühen Nutzenbewertung von Ravulizumab im vorliegenden Anwendungsgebiet [6]. Für seinen adjustierten indirekten Vergleich zieht der pU für Interventions- und Vergleichsseite jeweils Ergebnisse zum Vergleich

von Zilucoplan bzw. Ravulizumab gegenüber dem Brückenkomparator Placebo über 12 Wochen heran (für die Intervention ggf. über Metaanalysen zusammengefasste Ergebnisse der Studien MG0009 und MG0010).

Der pU strebt über den ergänzend durchgeführten indirekten Vergleich eine Einordnung des Zusatznutzens gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie an und diskutiert dabei, dass sich konsistent numerische Vorteile von Zilucoplan gegenüber Ravulizumab zeigten. Dabei betrachtet der pU Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten (den MG-ADL, die visuelle Analogskala des EQ-5D und den MQ-QoL15r).

### **Fazit des pU**

Der pU schlussfolgert auf Basis der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten (zum Vergleich gegenüber Placebo bzw. Ravulizumab über jeweils 12 Wochen), dass insgesamt ein Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorläge, der nicht quantifizierbar sei, da die wissenschaftliche Datengrundlage dies nicht zulasse.

### **Vom pU vorgelegte Evidenz für die Nutzenbewertung nicht geeignet**

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. Darüber hinaus ist die Studiendauer mit dem Vergleich über 12 Wochen jeweils zu kurz, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt [7,8]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist ein Vergleich über mindestens 24 Wochen Behandlung notwendig. Entsprechend wurde von der EMA im Rahmen des Zulassungsverfahrens bereits im Beratungsprozess zum Studiendesign (scientific advice) mehrmals darauf hingewiesen, dass mindestens eine 24-wöchige, vergleichende Studiendauern zu empfehlen und auch im Anwendungsgebiet üblich sei [7].

Der vom pU ergänzend dargestellte indirekte Vergleich ist für Aussagen zum Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ebenfalls nicht geeignet. Der pU legt den indirekten Vergleich nur ergänzend im Anhang anstatt in den entsprechenden dafür vorgesehenen Abschnitten der Dossievorlage und ohne Informationsbeschaffung vor. Die Aufarbeitung der Daten entspricht dabei nicht den Vorgaben gemäß Dossievorlage [9]. Zudem betrachtet der pU für den indirekten Vergleich Ergebnisse zu ausgewählten Endpunkten. Unabhängig von der mangelnden Aufarbeitung der Daten erfüllt der indirekte Vergleich – analog zu den Studien MG0009 und MG0010 – nicht die im vorliegenden Anwendungsgebiet notwendige Mindeststudiendauer von 24 Wochen, sondern untersucht lediglich den Vergleich über 12 Wochen Behandlung.

#### **I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen**

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 zweckmäßigen Vergleichstherapie. Ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

## I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 5 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Zilucoplan im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 5: Zilucoplan – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie <sup>a</sup>	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver 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>	Zusatznutzen nicht belegt
<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>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der Gesamtbetrachtung der vorliegenden Daten (zum Vergleich gegenüber Placebo bzw. Ravulizumab über jeweils 12 Wochen) einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen von Zilucoplan gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

## I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Howard JF, Nowak RJ, Wolfe GI 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 neurology 2020; 77(5): 582-592. <https://doi.org/10.1001/jamaneurol.2019.5125>.
3. Howard JF, Bresch S, Genge A 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(23\)00080-7](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(23)00080-7).
4. UCB Pharma. Fachinformation Zilbrysq 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; Stand Dezember 2023.
5. ClinicalTrialsGov. Open-Label Extension of Zilucoplan in Subjects With Generalized Myasthenia Gravis. 2023. URL: <https://classic.clinicaltrials.gov/show/NCT04225871>.
6. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/-dossier>.
7. European Medicines Agency. Zilucoplan; Assessment report [online]. 2023 [Zugriff: 11.04.2024]. URL: [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).
8. 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. URL: [www.dgn.org/leitlinien](http://www.dgn.org/leitlinien).
9. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4; Dokumentvorlage [online]. 2019 [Zugriff: 25.04.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21\\_VerfO\\_Aenderung-Anlage-I-II\\_Kapitel-5\\_Anlage-II-7.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-4890/2019-02-21_VerfO_Aenderung-Anlage-I-II_Kapitel-5_Anlage-II-7.pdf).

## I Anhang A Suchstrategien

### Studienregister

#### *Suche zu Zilucoplan*

##### **1. ClinicalTrials.gov**

Anbieter: *U.S. National Institutes of Health*

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
zilucoplan OR RA-101495 [Other terms]

##### **2. EU Clinical Trials Register**

Anbieter: *European Medicines Agency*

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

<b>Suchstrategie</b>
zilucoplan* OR RA101495 OR RA-101495 OR (RA 101495)

##### **3. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal**

Anbieter: *World Health Organization*

- URL: <https://trialsearch.who.int>
- Eingabeoberfläche: Standard Search

<b>Suchstrategie</b>
zilucoplan OR RA101495 OR RA-101495 OR RA 101495

## **I Anhang B Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

*„Zilucoplan soll gemäß Fach- und Gebrauchsinformation angewendet werden, d. h. in der zugelassenen Dosierung sowie unter Berücksichtigung aller in der Fachinformation dargestellten Gegenanzeigen sowie besonderen Warnhinweisen und Vorsichtsmaßnahmen.*

*Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals*

*Zilbrysq® ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen, das Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat.*

*Zilbrysq® wird gemäß dem Programm für den kontrollierten Zugang zu Zilbrysq® verordnet und abgegeben (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation und Annex IID des EPAR).*

*Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung*

- *Haltbarkeit: 3 Jahre*
- *Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).*
- *Nicht einfrieren.*
- *Die Fertigspritze im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.*

*Die Patienten können die Fertigspritze bei Raumtemperatur im Originalumkarton bei bis zu 30 °C für einen einmaligen Zeitraum von maximal 3 Monaten aufbewahren. Nachdem Zilbrysq® bei Raumtemperatur gelagert wurde, darf es nicht wieder in den Kühlschrank gelegt, sondern muss entsorgt werden, wenn es nicht innerhalb von 3 Monaten bzw. bis zum Verfallsdatum, je nachdem, was zuerst eintritt, verwendet wird.*

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

*Anforderungen an die Art der Anwendung und Dauer der Behandlung*

*Zilbrysq® ist für die Anwendung unter Anleitung und Aufsicht von medizinischem Fachpersonal vorgesehen, das Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat.*

*Vor Therapiebeginn müssen die Patienten gegen Neisseria meningitidis geimpft werden. Wenn die Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung beginnen muss, muss der Patient bis 2 Wochen nach der ersten Impfung eine geeignete prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4 der Fachinformation).*

*Die empfohlene Dosis ist als subkutane Injektion einmal täglich und jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit zu verabreichen.*

Tabelle 1-13: Tägliche Gesamtdosis nach Körpergewichtsbereich

<b>Körpergewicht</b>	<b>Dosis<sup>a</sup></b>	<b>Anzahl der Fertigspritzen nach Farbe</b>
< 56 kg	16,6 mg	1 (rubinrot)
≥ 56 bis < 77 kg	23 mg	1 (orangefarben)
≥ 77 kg	32,4 mg	1 (dunkelblau)

a: Die empfohlene Dosis entspricht etwa 0,3 mg/kg.

*Zilucoplan wurde bei gMG-Patienten mit Myasthenia Gravis Foundation of America Klasse V nicht untersucht.*

*Wenn eine Dosis ausgelassen wird, sollte sie noch am selben Tag verabreicht werden. Am Folgetag ist mit der normalen Dosis fortzufahren. Es sollte nicht mehr als eine Dosis pro Tag verabreicht werden.*

*Dieses Arzneimittel wird als subkutane Injektion angewendet.*

*Geeignete Injektionsstellen sind die Vorderseite der Oberschenkel, der Bauch und die Rückseite der Oberarme.*

*Die Injektionsstellen sollten gewechselt werden und die Injektionen sollten nicht in Bereichen verabreicht werden, in denen die Haut empfindlich, erythematös, blutunterlaufen oder verhärtet ist oder in denen die Haut Narben oder Dehnungsstreifen aufweist.*

*Zilbrysq® ist für die Selbstinjektion durch den Patienten und/oder eine andere Person, die in der Verabreichung subkutaner Injektionen angemessen geschult wurde, vorgesehen. Die detaillierten Anweisungen in der Anleitung zur Anwendung am Ende der Packungsbeilage sind zu befolgen.*

### *Besondere Patientengruppen*

#### *Ältere Patienten*

*Bei älteren Patienten ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation). Die Erfahrung mit Zilucoplan aus klinischen Studien ist bei älteren Patienten begrenzt.*

#### *Nierenfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (Kreatinin-Clearance  $\geq 15$  ml/min). Es liegen keine Daten zu dialysepflichtigen Patienten vor.*

#### *Leberfunktionsstörung*

*Bei Patienten mit leichter und mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Score 9 oder niedriger) ist keine Dosisanpassung erforderlich.*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq® bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung sind nicht erwiesen. Es kann keine Dosisempfehlung gegeben werden (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).*

#### *Kinder und Jugendliche*

*Die Sicherheit und Wirksamkeit von Zilbrysq® bei Kindern unter 18 Jahren sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.*

#### *Gegenanzeige*

*Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.*

*Patienten, die derzeit nicht gegen Neisseria meningitidis geimpft sind (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).*

*Patienten mit nicht abgeklungener Neisseria meningitidis-Infektion.*

## *Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung*

### *Neisseria-Infektionen*

#### *Meningokokken-Infektion*

*Aufgrund seines Wirkmechanismus kann die Anwendung von Zilucoplan die Anfälligkeit des Patienten für Infektionen mit Neisseria meningitidis erhöhen. Aus Vorsichtsgründen müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn gegen Meningokokken-Infektionen geimpft werden.*

*Wenn die Behandlung weniger als 2 Wochen nach der Impfung gegen Meningokokken-Infektionen beginnen muss, muss der Patient bis 2 Wochen nach der ersten Impfung eine geeignete prophylaktische Antibiotikabehandlung erhalten. Meningokokken-Impfstoffe reduzieren das Risiko von Meningokokken-Infektionen, schließen sie aber nicht vollständig aus.*

*Impfstoffe gegen die Serogruppen A, C, Y, W und, sofern verfügbar, gegen Serogruppe B werden zur Prävention der häufig pathogenen Meningokokken-Serogruppen empfohlen. Die Impfung und die prophylaktische Antibiotikabehandlung sollten gemäß den aktuellsten relevanten Leitlinien erfolgen.*

*Während der Behandlung sollten die Patienten auf Anzeichen und Symptome einer Meningokokken-Infektion überwacht und bei Verdacht auf eine Infektion sofort untersucht werden. Bei Verdacht auf eine Meningokokken-Infektion sind geeignete Maßnahmen wie die Behandlung mit Antibiotika und das Absetzen der Behandlung zu ergreifen, bis eine Meningokokken-Infektion ausgeschlossen werden kann. Die Patienten sollten angewiesen werden, sofort ärztlichen Rat einzuholen, wenn Anzeichen oder Symptome von Meningokokken-Infektionen auftreten.*

*Die verordnenden Ärzte sollten mit den Schulungsmaterialien zur Behandlung von Meningokokken-Infektionen vertraut sein und den mit Zilucoplan behandelten Patienten eine Patientenkarte zur sicheren Anwendung und einen Leitfaden für die sichere Anwendung - Patienten und Betreuungspersonen zur Verfügung stellen.*

#### *Andere Neisseria-Infektionen*

*Zusätzlich zu Neisseria meningitidis können Patienten, die mit Zilucoplan behandelt werden, auch anfällig für Infektionen mit anderen Neisseria-Arten sein, wie z. B. Gonokokken-Infektionen. Die Patienten sollten über die Bedeutung der Vorbeugung und Behandlung von Gonorrhö informiert werden.*

### *Immunisierung*

*Es wird empfohlen, dass sich Patienten vor Beginn der Zilucoplan-Therapie Immunisierungen gemäß den aktuellen Impfempfehlungen unterziehen.*

### *Natriumgehalt*

*Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Fertigspritze, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.*

### *Programm für den kontrollierten Zugang zu Zilbrysq®*

*Es wurde ein Programm für den kontrollierten Zugang eingerichtet, um, das potenzielle Risiko einer Meningokokken-Infektion durch Verstärkung der in der Fachinformation und der Packungsbeilage verfügbaren wesentlichen Sicherheitsinformationen zu minimieren.“*

## **Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie**

## II Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>II Tabellenverzeichnis.....</b>	<b>II.3</b>
<b>II Abbildungsverzeichnis.....</b>	<b>II.4</b>
<b>II Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>II.5</b>
<b>II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2) .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....</b>	<b>II.6</b>
<b>II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....</b>	<b>II.6</b>
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU .....	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU .....	II.13
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.17
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.18
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung .....	II.18
<b>II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.1 Behandlungsdauer .....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.2 Verbrauch.....</b>	<b>II.19</b>
<b>II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....</b>	<b>II.20</b>
<b>II 2.5 Jahrestherapiekosten.....</b>	<b>II.21</b>
<b>II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung .....</b>	<b>II.23</b>
<b>II 2.7 Versorgungsanteile .....</b>	<b>II.26</b>
<b>II 3 Literatur.....</b>	<b>II.27</b>

## II Tabellenverzeichnis

	<b>Seite</b>
Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.18
Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr .....	II.23

## II **Abbildungsverzeichnis**

### **Seite**

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation .....	II.7
---	------

## II Abkürzungsverzeichnis

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AChR	Acetylcholinrezeptor
ATC	Anatomisch-Therapeutisch-Chemisch
BfArM	Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
DDD	Defined daily Doses (definierte Tagesdosen)
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GEMG	Genes and Environment in Myasthenia Gravis
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
i. v.	intravenös
MG-ADL	Myasthenia Gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	subkutan

## **II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)**

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

### **II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation**

Die generalisierte Myasthenia gravis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation korrekt gemäß der Fachinformation [1]. Demnach wird Zilucoplan angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patientinnen und Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird davon ausgegangen, dass die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie infrage kommen oder diese bereits erhalten haben.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grenzt der pU die Zielpopulation zudem auf Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ein (operationalisiert über das Vorliegen von  $\geq 3$  bzw.  $\geq 6$  Punkten auf der Myasthenia Gravis Activities of Daily Living Scale [MG-ADL]). Diese Operationalisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt II 1.3.2 näher adressiert und bewertet.

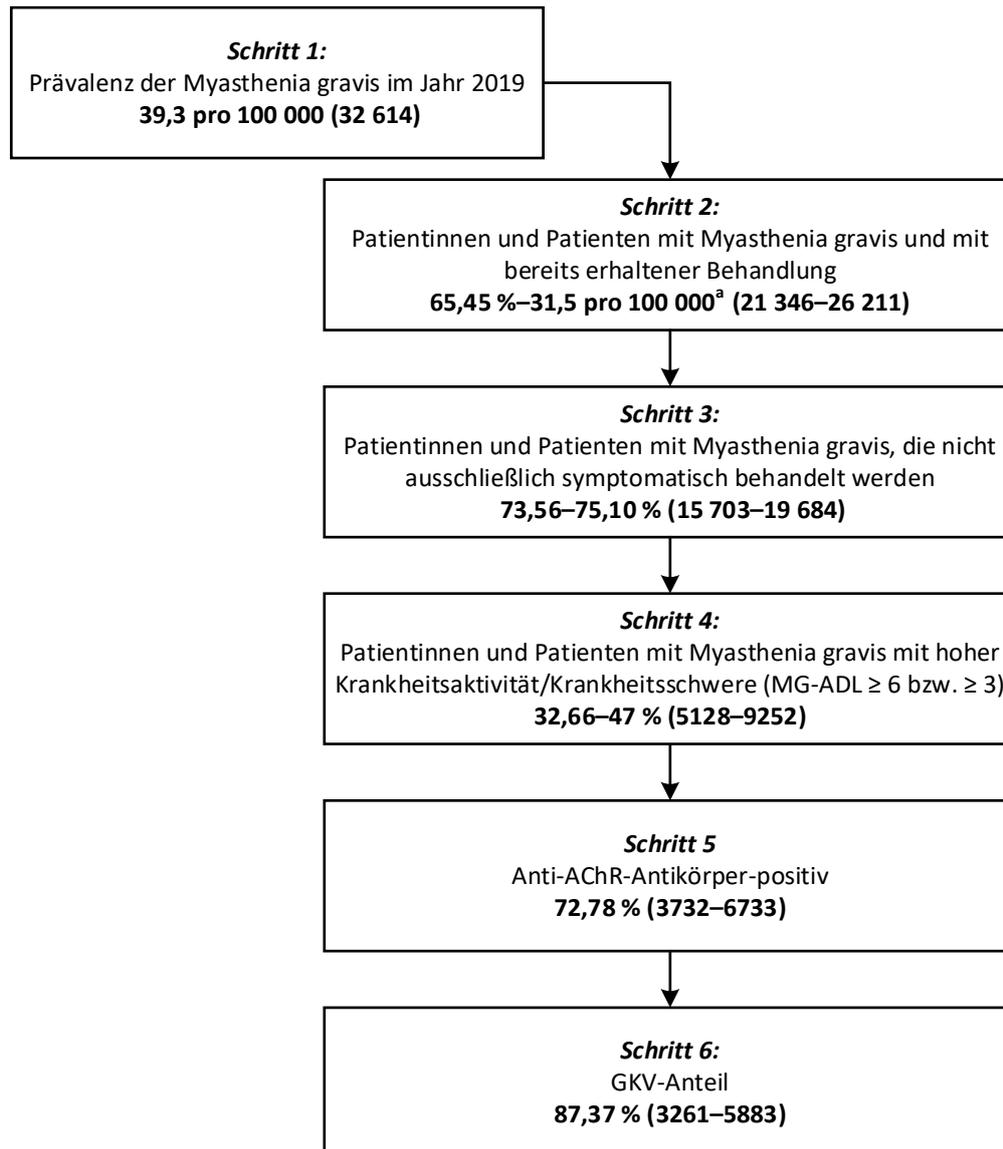
### **II 1.2 Therapeutischer Bedarf**

Der pU gibt an, dass die verfügbaren Therapieoptionen eine generalisierte Myasthenia gravis in vielen Fällen nicht ausreichend kontrollieren könnten und darüber hinaus zu starken Nebenwirkungen führen. Laut pU besteht somit ein hoher therapeutischer Bedarf an neuen, schnell wirksamen und die Lebensqualität verbessernden Immuntherapeutika, die zu der bestmöglichen Krankheitskontrolle führen und die Patientinnen und Patienten mit weniger Nebenwirkungen belasten als die bisher verfügbaren Therapieoptionen.

### **II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

#### **II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU**

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Abbildung 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.



Angabe der Anzahl an Patientinnen und Patienten für den jeweiligen Schritt in Klammern

a. Die Untergrenze der Spanne wird auf Schritt 1 übertragen und bezieht sich auf das Jahr 2019. Die Obergrenze der Spanne basiert auf einer Routinedatenanalyse [2], aus der sich eine Prävalenz zu diagnostizierten Patientinnen und Patienten unter bereits erhaltener Behandlung für das Jahr 2020 entnehmen lässt.

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living

Abbildung 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

### Schritt 1: Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019

Für die Ermittlung der Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019 zieht der pU zunächst eine von ihm beauftragte Routinedatenanalyse [3,4] basierend auf Versichertendaten der AOK PLUS heran, die von Ingress-Health durchgeführt wurde. Der pU reicht hierzu eine Publikation

von Mevius et al. [3] sowie eine Ergebnispräsentation [4] ein und entnimmt hieraus entsprechende Angaben zur Herleitung der Prävalenz. Die herangezogene Stichprobe der Daten der AOK PLUS umfasst der Publikation von Mevius et al. [3] zufolge ca. 3,4 Millionen gesetzlich Versicherte aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen.

In die retrospektive Analyse wurden der Ergebnispräsentation zufolge Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sofern sie in dem Zeitraum zwischen Januar 2014 bis Dezember 2019 [4] mindestens 1 stationäre und / oder 2 ambulante Diagnosen gemäß der Codierung G70.0 („Myasthenia gravis“) nach der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) erhalten haben [3,4].

Der Publikation von Mevius et al. [3] ist zu entnehmen, dass die Prävalenz für den Stichtag 31.12.2019 anhand der Anzahl der Versicherten mit der Diagnose Myasthenia gravis im Jahr 2019 bestimmt wurde, in dem diese durch die Anzahl aller Versicherten dividiert wurde, die am 31.12.2019 noch lebten und im Jahr 2019 kontinuierlich versichert waren. Der Ergebnispräsentation [4] lässt sich durch dieses Vorgehen für das Jahr 2019 eine Anzahl von 1372 an Myasthenia gravis erkrankten Versicherten der AOK PLUS entnehmen. Hieraus ergibt sich eine laut pU auf die Bevölkerung in Deutschland hochgerechnete Prävalenzrate von 39,3 pro 100 000 [3,4], die gemäß der Publikation [3] basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts alters- und geschlechtsadjustiert bestimmt wurde.

Der pU überträgt die Prävalenzrate auf die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland im Jahr 2019 (laut pU 83 167 000 zum Stand 31.12.2019) und weist letztlich eine Anzahl von 32 614 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis für das Jahr 2019 aus.

## **Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung**

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene Patientinnen und Patienten vor, die neben der Diagnose einer Myasthenia gravis auch bereits eine entsprechende Behandlung erhielten.

Für die untere Grenze legt der pU erneut die retrospektive Analyse von Versichertendaten der AOK PLUS [3,4] aus Schritt 1 zugrunde. Die Operationalisierung einer bereits erhaltenen Behandlung wurde im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse über die Verschreibung von mindestens 1 Standardbehandlung im Jahr 2019 bestimmt [3], die über die folgenden Anatomisch-Therapeutisch-Chemischen(ATC)-Codes<sup>1</sup> und Operationen- und

---

<sup>1</sup> Die Erstellung der Dossierbewertung erfolgte unter Verwendung der Datenträger der amtlichen Fassung der ATC-Klassifikation mit definierten Tagesdosen (DDD) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Als Datengrundlage diente die Version des Jahres 2019 [5].

Prozedurenschlüssel(OPS)-Codes definiert wurde (siehe hierzu Supplementary materials zu [3]):

- ATC-Codierungen: Glukokortikoide (H02AB-), Pyridostigmin (N07AA02), Azathioprin (L04AX01), Mycophenolsäure (L04AA06), Ciclosporin (L04AD01), Rituximab (L01XC02), Eculizumab (L04AA25), Immunglobuline normal human zur intravenösen Anwendung (J06BA02) und / oder
- OPS-Codierungen: Rituximab intravenös (6-001.h), Eculizumab parenteral (6-003.h), Human-Immunglobulin polyvalent (8-810.w), Therapeutische Plasmapherese (8-820), Immunadsorption und verwandte Verfahren (8-821), Exzision und Resektion des Thymus (5-077).

Der Ergebnispräsentation [4] zufolge erhielten – operationalisiert über die oben genannten Wirkstoffe bzw. Prozeduren – von den prävalenten Versicherten im Jahr 2019 (n = 1372) demnach 34,55 % keine krankheitsspezifische Behandlung. Der pU bildet hieraus den Umkehrschluss und geht davon aus, dass 65,45 % aller Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis im Jahr 2019 eine krankheitsspezifische Behandlung erhalten haben. Übertragen auf die Prävalenzangabe aus Schritt 1 berechnet der pU für die Untergrenze eine Anzahl von 21 346 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis mit bereits erhaltener Behandlung.

Für die Obergrenze greift der pU auf eine Publikation von Wartmann et al. zurück, in der eine Routinedatenanalyse basierend auf den Daten der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) ServicePlus AG durchgeführt wurde [2]. Diese GWQ-Datenbank basiert auf anonymisierten Abrechnungsdaten von circa 6,1 Millionen Versicherten von Betriebskrankenkassen. In die Analyse wurden diejenigen Versicherten aus den Jahren 2010 bis 2020 eingeschlossen, bei denen die ICD-10-GM-Codierung G70.0 (Myasthenia gravis) entweder mindestens 1-mal stationär (als bestätigte primäre oder sekundäre Diagnose) oder 2-mal ambulant gesichert in 2 verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) erfolgte. Folgende Aufgreifkriterien wurden zusätzlich berücksichtigt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis zu bestimmen, die sich unter Behandlung befinden:

- Mindestalter von 18 Jahren im Analysejahr,
- Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr nach der 1. gesicherten G70.0-Diagnose und
- Patientinnen und Patienten, die während des individuellen Beobachtungszeitraums die Verordnung einer Basistherapie (Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoide, immunsuppressive Therapie) in mindestens 4 verschiedenen Quartalen erhielten.

Anschließend wendet der pU die entsprechenden mittleren Prävalenzen pro 100 000 Personen aus dem Zeitraum zwischen 2011 und 2020 nach Altersgruppen (siehe Wartmann et al., Table 2 [2]) auf die Gesamtbevölkerungsanzahlen (für die entsprechenden Altersklassen) des Jahres 2019 auf Grundlage der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt (Stand: 31.12.2019 [6]) an und ermittelt hieraus eine altersadjustierte Prävalenzrate von 31,5 pro 100 000 Personen (siehe hierzu [7]). Diese überträgt er auf das Ergebnis der Fortschreibung des Bevölkerungsstandes vom Statistischen Bundesamt für die Gesamtbevölkerung Deutschlands zum 31.12.2019 (83 166 711 [6]) und ermittelt eine Anzahl von 26 211 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis mit einer Behandlung.

### **Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden**

Der pU operationalisiert den Wortlaut der Fachinformation „Zusatztherapie zur Standardbehandlung“ [1] dahin gehend, dass nach seiner Angabe in die vorliegende Zielpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten fallen, die eine Standardtherapie erhalten und bei denen zusätzlich eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt. Als Standardtherapie führt er orale Glukokortikoide und / oder nicht steroidale Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid) auf. Folglich müsse die Zielpopulation um diejenigen reduziert werden, die ausschließlich eine symptomatische Therapie und noch keine Standardtherapie erhalten haben. Hierfür verweist er auf die deutsche S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand 26.05.2023) [8] und benennt Acetylcholinesterase-Inhibitoren, die im Rahmen einer symptomatischen Therapie verabreicht werden.

Für die untere Grenze legt der pU die Ergebnispräsentation zur Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [4] zugrunde, um den Anteil derjenigen zu bestimmen, die ausschließlich symptomatisch behandelt wurden. Im Rahmen der Analyse wurde ausschließlich der Acetylcholinesterase-Inhibitor Pyridostigmin berücksichtigt, welcher der S2k-Leitlinie zufolge das Medikament der Wahl für die orale Langzeitbehandlung zur symptomatischen Therapie darstellt [8]. Der Ergebnispräsentation [4] entnimmt der pU, dass von den auf die Bevölkerung in Deutschland hochgerechnet 32 614 erkrankten Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis (siehe Schritt 1) im Jahr 2019 hochgerechnet

- 14 557 Patientinnen und Patienten, eine Standardtherapie erhielten, da sie weder mit Pyridostigmin, intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese, Immunadsorption oder Biologika (Rituximab oder Eculizumab) behandelt wurden,
- 238 Patientinnen und Patienten mit den Biologika Rituximab oder Eculizumab behandelt wurden (Berechnung des pU ausgehend von 10 Patientinnen und Patienten mit den

beiden Biologika in der Analyse unter den 1372 Versicherten aus Schritt 2:  
 $10 \div 1372 \times 32\,614 = 238$  [7]) und

- 908 Patientinnen und Patienten eine akute (operationalisiert mit weniger als 4 Prozeduren innerhalb von 12 Monaten) Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption erhielten.

Die Summe von 15 703 Patientinnen und Patienten stellt nach Angabe des pU die Anzahl derjenigen Patientinnen und Patienten dar, die eine Standardtherapie, eine intensiviertere Therapie mit Biologika oder eine Therapie in der myasthenen Krise bzw. krisenhaften Krankheitsverschlechterung mit intravenösen Immunglobulinen, Plasmapherese oder Immunadsorption jeweils alleine oder in Kombination erhalten haben und damit nicht ausschließlich symptomatisch behandelt wurden. Die Anzahl von 15 703 Patientinnen und Patienten legt der pU als Untergrenze zugrunde und gibt in diesem Zuge an, dass jene Anzahl anteilig an der Untergrenze aus Schritt 2 einen Anteil von 73,56 % ausmacht.

Angaben zur oberen Grenze entnimmt der pU wie schon bei der Obergrenze aus Schritt 2 der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. basierend auf der GWQ-Datenbank [2]. Der Publikation lassen sich Anteilswerte zu den Patientinnen und Patienten entnehmen, die im Jahr 2020 folgende Behandlung erhielten:

- Thymektomie oder
- Basistherapie (Acetylcholinesterase-Inhibitor und / oder Glukokortikosteroide / immunsuppressive Therapie) oder
- eine Eskalationstherapie mit Rituximab oder Eculizumab oder
- eine Therapie bei Krisen oder Exazerbationen (Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption) oder
- eine Therapie, die eine Beatmung erforderte (mittels Intubation, maschineller Beatmung oder Sauerstoffversorgung).

Aus der Publikation lässt sich ein Anteil von 24,9 % für die an Myasthenia gravis erkrankten Patientinnen und Patienten entnehmen, die im Jahr 2020 eine ausschließlich symptomatische Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten haben. Der pU bildet hieraus im Umkehrschluss einen Anteil von 75,1 % und geht davon aus, dass die davon umfassten Patientinnen und Patienten nicht symptomatisch behandelt wurden. Der pU überträgt den Anteil von 75,1 % auf die Obergrenze aus Schritt 2 und berechnet eine Anzahl von 19 684 Patientinnen und Patienten, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden.

#### **Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere**

Wie bereits in Schritt 3 beschrieben, geht der pU davon aus, dass von der vorliegenden Zielpopulation nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst sind, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt. Das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere operationalisiert der pU über den Myasthenia Gravis Activities of Daily Life(MG-ADL)-Score, einem Fragebogen zur Einschätzung der Auswirkungen des myasthenen Syndroms auf die Aktivitäten des täglichen Lebens, bei dem höhere Werte einer stärkeren Beeinträchtigung entsprechen [8]. Der pU gibt an, dass es keine einheitliche Definition eines Schwellenwerts für eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere gibt. Für die weitere Berechnung zieht er eine Spanne von  $\geq 3$  bis  $\geq 6$  Punkten heran.

Den Schwellenwert von  $\geq 6$  Punkten, den der pU für die Ermittlung der Untergrenze eines Anteilswertes festlegt, entnimmt er der Zulassungsstudie ALXN1210-MG-306 zu Ravulizumab. Dieser Schwellenwert wurde als Einschlusskriterium für das Vorliegen einer Restsymptomatik festgelegt (siehe z. B. in der Fachinformation [9]) und stellt laut pU eine Annäherung für Patientinnen und Patienten mit refraktärer Myasthenia gravis dar. Quantitative Angaben zum Vorliegen dieses Schwellenwerts liefert er hierzu anhand einer Auswertung des Deutschen Myasthenie-Registers [10] für das Erfassungsjahr 2022 (Datenstand 11.04.2023). Von den 2159 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 in dem Register erfasst waren, liegen von 1675 Angaben zum MG-ADL vor. Insgesamt weisen hiervon 547 Patientinnen und Patienten (32,66 %) einen MG-ADL Wert von mindestens 6 Punkten auf. Diesen Anteilswert legt der pU als Untergrenze einer Spanne fest.

Den Schwellenwert von  $\geq 3$  Punkten entnimmt der pU der schwedischen Genes and Environment in Myasthenia Gravis(GEMG)-Querschnittsstudie [11]. In dem Datenerfassungszeitraum von November 2018 bis August 2019 wurden Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis über unterschiedliche Institutionen (Register, teilnehmende Krankenhäuser und Patientenorganisationen) gebeten, einen Fragebogen mit 106 Items zu beantworten, in welchem der MG-ADL inkludiert war. Im Rahmen der Auswertung wurde eine moderate Krankheitsaktivität ( $\geq 3$  bis  $< 6$  Punkten) bzw. die Unzufriedenheit mit dem aktuellen Krankheitsstatus über einen MG-ADL ab 3 Punkten definiert. Von 1077 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten lag bei 1035 zum Zeitpunkt des Einschlusses ein vollständiger MG-ADL-Punktwert vor. Hiervon wiesen der Publikation zufolge 47 % einen MG-ADL von  $\geq 3$  Punkten auf. Diesen Anteilswert setzt der pU als Obergrenze fest.

Der pU überträgt die Anteilsspanne von 32,66 % bis 47 % auf die Anzahlen aus Schritt 3 und ermittelt eine Anzahl von 5128 bis 9252 Patientinnen und Patienten, die der Operationalisierung des pU zufolge für eine Zusatztherapie zur Standardtherapie infrage kommen, da sie eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere aufweisen.

### **Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis**

Die Abschätzung des Anteils Anti-AChR-Antikörper-positiver Patientinnen und Patienten erfolgt anhand der Daten des Deutschen Myasthenie-Registers für das Erfassungsjahr 2022 [10]. Von den 2159 Patientinnen und Patienten, die im Jahr 2022 in dem Register erfasst waren, wurde bei 2068 Patientinnen und Patienten der Anti-AChR-Antikörper-Status untersucht. Von den untersuchten Patientinnen und Patienten liegt bei 1505 (72,78 %) ein positiver Anti-AChR-Antikörper-Status vor [10].

Übertragen auf die Spanne aus Schritt 4 ergeben sich 3732 bis 6733 Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis.

### **Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation**

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 87,37 % [12,13], eine Spanne von 3261 bis 5883 Patientinnen und Patienten in der GKV mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis, die eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere aufweisen und demnach eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung erhalten.

#### **II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU**

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet.

#### **Zu Schritt 1: Prävalenz der Myasthenia gravis im Jahr 2019**

Es besteht, wie der pU im Dossier selbst beschreibt, ein Unsicherheitsfaktor darin, dass sich die Prävalenzrate auf Basis der Routinedaten ausschließlich auf AOK-PLUS-Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen bezieht. Es ist unklar, ob die Prävalenzen in anderen Bundesländern höher oder geringer liegen.

#### **Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung**

Sowohl in der Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3,4] als auch in der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2] wurden zur Ermittlung von Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis unter Behandlung Wirkstoffe zugrunde gelegt, die auch im Rahmen einer

okulären Myasthenia gravis gemäß S2k-Leitlinie bei milder / moderater Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere verabreicht werden können [8]. Zilucoplan wird gemäß Fachinformation [1] ausschließlich bei Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet. Eine explizite Einschränkung auf Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis erfolgte nicht, sodass möglicherweise in der entsprechenden Spanne auch Patientinnen und Patienten mit okulärer Erkrankung enthalten sind.

Des Weiteren geht aus den Analysen [2-4] hervor, dass ein Teil der Patientinnen und Patienten in den Betrachtungsjahren mit einer Thymektomie oder einer Therapie für eine myasthene Krise bzw. krisenhafte Verschlechterung (intravenöse Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption, Beatmung [letzteres nur bei Wartmann et al [2]]) behandelt wurden. Gemäß den Angaben des G-BA wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen. Zilucoplan wurde laut Fachinformation [1] bei Patientinnen und Patienten mit Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klasse V nicht untersucht. Es bleibt fraglich, welcher Teil der in den Analysen [2-4] identifizierten Patientinnen und Patienten womöglich nicht für eine Behandlung mit Zilucoplan infrage kommt.

Aus der AOK-PLUS Datenbank [3,4] wurden bei der Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit bereits erhaltener Behandlung im Jahr 2019 ausschließlich die Biologika Eculizumab (zugelassen für refraktäre generalisierte Myasthenia gravis bei Patientinnen und Patienten ab 6 Jahren, die AChR-Antikörper-positiv sind [14]) und Rituximab (gemäß S2k-Leitlinie off-label und nicht explizit zugelassen für das Anwendungsgebiet [8]) berücksichtigt. Weitere im Jahr 2022 zugelassene Biologika wie Efgartigimod alfa [15,16] oder Ravulizumab [9] konnten in der Analyse aus dem Jahr 2019 noch keine Berücksichtigung finden, und es ist unklar, ob sich auf Grundlage aktuellerer Daten unter Berücksichtigung der inzwischen verfügbaren Therapieoptionen abweichende Patientenzahlen ergeben würden. 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. Ferner bleibt – wie der pU auch beschreibt – unklar, ob bei der Identifizierung der behandelten Patientinnen und Patienten, die Verordnung mancher Medikamente (beispielsweise Glukokortikoide) tatsächlich auf die Myasthenia gravis oder auf Begleiterkrankungen zurückzuführen ist.

Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2], die der pU für die Prävalenzermittlung der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit bereits erhaltener Behandlung heranzieht, sind mit mehreren Unsicherheiten versehen. Die Verordnung von Basistherapeutika in mindestens 4 verschiedenen Quartalen kann den Autorinnen und Autoren der Publikation zufolge zu einer Unterschätzung führen, sofern die

Patientinnen und Patienten beispielsweise während ihres individuellen Beobachtungszeitraums erst gegen Ende des Studienzeitraums eine erste Verschreibung erhalten haben [2]. Die Autorinnen und Autoren der Publikation führen zudem an, dass die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die deutsche Bevölkerung ist, da die zugrunde gelegten GWQ-Daten auf einer jüngeren und gesünderen Bevölkerung mit einem höheren Männer-Anteil basieren.

### **Zu Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden**

Die Operationalisierung des pU, diejenigen Patientinnen und Patienten mit ausschließlich symptomatischer Behandlung in Form von erhaltenen Acetylcholinesterase-Inhibitoren auszuschließen, ist zumindest unter Heranziehung des Zulassungstextes von Zilucoplan nachvollziehbar, da Zilucoplan gemäß Fachinformation [1] zusätzlich zur Standardbehandlung verabreicht wird. Gemäß den Tragenden Gründen zu Ravulizumab im gleichen Anwendungsgebiet [17] wird seitens des G-BA unter einer Standardbehandlung eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und / oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva) verstanden. Hierzu gibt die S2k-Leitlinie [8] an, dass Acetylcholinesterase-Inhibitoren (vorwiegend Pyridostigmin) die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme darstellen und Glukokortikosteroide und / oder eine Immunmedikation bei allen Patientinnen und Patienten mit Myasthenie verwendet werden sollte, die trotz eines adäquaten Versuchs mit Pyridostigmin unzureichend behandelt sind.

Aus der Routinedatenanalyse der AOK-PLUS [3,4] geht nicht hervor, ob die Behandlung mit Pyridostigmin ausschließlich im Rahmen einer symptomatischen Behandlung oder neben einer verlaufsmodifizierenden Therapie (Standardtherapie) verabreicht wurde. Dies führt zu Unsicherheit.

Für die Obergrenze legt der pU den Anteil der Patientinnen und Patienten aus der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [2] zugrunde, die im Jahr 2020 eine Monotherapie mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren erhalten haben. Der Analyse ist hierbei nicht zu entnehmen, welche Acetylcholinesterase-Inhibitoren berücksichtigt wurden. Analog zur Bewertung der Untergrenze in Schritt 2 ist darauf hinzuweisen, dass ausschließlich Rituximab oder Eculizumab als Biologika berücksichtigt wurden und die dort aufgeführten Unsicherheiten auch hier bestehen. Auch hier ist – wie bereits im obigen Abschnitt beschriebene – unklar, ob die Behandlung mit Acetylcholinesterase-Inhibitoren ausschließlich im Rahmen einer symptomatischen Behandlung oder auch neben einer verlaufsmodifizierenden Therapie verabreicht wurde.

#### **Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis und mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere**

Die Annahme des pU, dass vom vorliegenden Anwendungsgebiet nur diejenigen Patientinnen und Patienten umfasst seien, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt, lässt sich mithilfe des Therapiealgorithmus der S2k-Leitlinie [8] sowie den Ausführungen der Tragenden Gründe zu Ravulizumab [17] nachvollziehen. Den Tragenden Gründen nach ist eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis bei einer aktiven oder hochaktiven generalisierten Myasthenia gravis empfohlen [17].

Allerdings ist hierbei anzumerken, dass die Übertragbarkeit der Anteilsspanne auf den vorherigen Schritt 3 unklar ist, da in den beiden Auswertungen zum MG-ADL-Score [10,11] nicht nach Patientinnen und Patienten differenziert wird, die symptomatisch oder nicht ausschließlich symptomatisch behandelt werden.

Gemäß der S2k-Leitlinie [8] sollte die Einschätzung des Erkrankungsverlaufs neben der MGFA-Klassifikation in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere in mild / moderat oder (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) erfolgen. Die Bestimmung der Krankheitsaktivität sollte dabei anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, der Dauer und der Rückbildungstendenz unter Berücksichtigung der klinischen Residuen sowie des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen / Krisen erfolgen. Gemäß des Therapiealgorithmus kommt eine Standardbehandlung (siehe Definition hierzu in der Bewertung zu Schritt 3) bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere infrage, während eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei einer (hoch-)aktiven Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere angezeigt ist (und ggf. frühzeitig nach Diagnosestellung bei hochaktiven Krankheitsverläufen verabreicht wird). Die genaue Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktärer Myasthenia gravis) lässt sich der S2k-Leitlinie entnehmen (siehe hierzu beispielsweise in der S2k-Leitlinie Abbildung 2.2 die Fußnote # [8]).

Der pU operationalisiert das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere stattdessen über den MG-ADL-Score, bei Patientinnen und Patienten, die bereits eine nicht symptomatische Behandlung erhalten. Hierdurch bleiben die Kriterien, die gemäß S2k-Leitlinie für die Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktärer Myasthenia gravis) aufgeführt werden, unberücksichtigt. Dies führt zu Unsicherheit.

Generell lassen sich weitere Unsicherheiten in Bezug auf die vom pU zugrunde gelegte Spanne feststellen: für die untere Grenze mit einem Schwellenwert eines MG-ADL-Score von  $\geq 6$ , die auf Angaben des Myasthenie Registers [10] basiert, ist darauf hinzuweisen, dass für 22 % aller

in dem Register eingeschlossenen Patientinnen und Patienten kein MG-ADL-Score bestimmt wurde. Legt man für die Obergrenze abweichend die Angaben aus dem Myasthenie Register [10] zugrunde und setzt den MG-ADL-Score auf  $\geq 3$  Punkte, so ergibt sich für das Jahr 2022 ein Anteilswert von 60,96 %.

### **Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver Myasthenia gravis**

Auch im vorliegenden Schritt besteht eine Unsicherheit in Bezug auf die Übertragbarkeit auf den Schritt 4, da die Anteilswerte zu den entsprechenden Antikörpern aus dem Myasthenie-Register [10] nicht nach Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere differenziert sind.

### ***Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren zu Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis***

Mit Bezug auf die Anti-AChR-Antikörper-positive generalisierte Myasthenia gravis stehen frühere Verfahren zu Efgartigimod alfa [18-20] und Ravulizumab [17,21,22] zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (3261 bis 5833 Patientinnen und Patienten) liegen deutlich unterhalb der Angaben des Beschlusses zu Efgartigimod alfa (14 000 bis 16 800 [19,20]) bzw. oberhalb der beschlossenen Patientenzahlen zu Ravulizumab (800 bis 1200 [17,22]). Dabei ist allerdings Folgendes zu beachten:

- Die beschlossenen Patientenzahlen zu Ravulizumab beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und stellen damit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar. Dies gründet auf der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der neu zum Zeitpunkt des Verfahrens veröffentlichten S2k-Leitlinie [8,17]. Insbesondere ist unklar, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsschwere / Krankheitsaktivität im Rahmen der Herleitung berücksichtigt wurden (siehe hierzu [17]).
- Die Patientenzahlen zu Efgartigimod alfa weichen insbesondere deshalb deutlich nach oben hin ab, weil in diesem Verfahren keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt [19,20]. Die Angaben beziehen sich hingegen auf sämtliche Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind.

### **II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen**

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher

werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

### II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU legt die Publikation von Wartmann et al. basierend auf den Daten GWQ-Datenbank [2] und eine schwedische Routinedatenanalyse von Westerberg et al. mit dem Analysezeitraum von 2010 bis 2016 [23] zugrunde und leitet hieraus eine steigende Prävalenz der Myasthenia gravis im Zeitverlauf ab. Mögliche Gründe für die Zunahme seien eine verbesserte Diagnostik und eine Verbesserung der Therapielandschaft durch neue Wirkstoffe, was mit einer höheren Lebenserwartung einherginge. Insgesamt geht der pU von einer annähernd stabilen Prävalenz in den nächsten 5 Jahren aus. Quantitative Angaben liefert er hierzu nicht.

### II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 1: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten <sup>a</sup>	Kommentar
Zilucoplan	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt <sup>b</sup>	3261–5883	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation mit Unsicherheit behaftet.

a. Angaben des pU  
b. 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.

AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

## **II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)**

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommen, hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

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

Zilucoplan sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zusätzlich zur Standardtherapie angewendet [1,8,9,15-17]. Demnach fallen laut pU gleichermaßen Kosten für die Standardtherapie an, sodass er diese nicht aufführt.

### **II 2.1 Behandlungsdauer**

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Zilucoplan, Eculizumab sowie Ravulizumab entsprechen den Fachinformationen [1,9,14]. Der pU geht für diese Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus. Dies ist plausibel. Für Eculizumab und Ravulizumab nimmt er die Erhaltungsphase und die entsprechende Dosierung an.

Für Efgartigimod alfa subkutan (s. c.) oder intravenös (i. v.) setzt der pU 4 bis 29,6 Behandlungstage pro Jahr an. Die Untergrenze umfasst hierbei die gemäß Fachinformation [15,16] 1-mal wöchentliche Gabe über einen Zyklus von 4 Wochen. Nachfolgende Behandlungszyklen sind gemäß Fachinformation in Abhängigkeit der klinischen Beurteilung durchzuführen und können je nach Patientin oder Patient variieren [15,16]. Zudem ist der Fachinformation zu entnehmen, dass im klinischen Entwicklungsprogramm nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der 1. Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt wurden [15,16]. Auf Basis dieser Angaben legt der pU eine Obergrenze von 29,6 Behandlungstagen pro Jahr zugrunde, welche auf 7,4 Zyklen basiert, in denen entsprechend in den ersten 4 Wochen eines Zyklus eine wöchentliche Gabe erfolgt. Die zugrunde gelegte Spanne ist unter der vom pU getroffenen Annahme zur Behandlungsdauer nachvollziehbar.

### **II 2.2 Verbrauch**

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Zilucoplan, Eculizumab, Efgartigimod alfa (i. v. und s. c.) sowie Ravulizumab entsprechen den Fachinformationen [1,9,14-16].

Der Verbrauch von Zilucoplan, Ravulizumab und Efgartigimod alfa (i. v.) richtet sich nach dem Körpergewicht [1,9,16]. Der pU berechnet den Verbrauch dieser Wirkstoffe anhand

sämtlicher, in den Fachinformationen angegebener Gewichtsklassen [1,9,16] und gibt anschließend eine Spanne über den minimalen und maximalen Verbrauch je Wirkstoff an. Die Angaben des pU sind unter Annahme des minimalen und maximalen Verbrauchs und unter Berücksichtigung von Verwurf für Efgartigmod alfa (i. v.) nachvollziehbar.

Unter Berücksichtigung des durchschnittlichen Körpergewichts von Erwachsenen von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24] ergeben sich für die entsprechenden Wirkstoffe unter Zugrundelegung der entsprechenden Fachinformationen [1,9,16] folgende Dosierungen:

- Zilucoplan: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 77$  kg ergibt sich eine Dosis von 32,4 mg [1] pro Behandlungstag.
- Efgartigmod alfa (i. v.): Ausgehend von der Dosierung bei Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht  $< 120$  kg ergibt sich bei einem Verbrauch von 10 mg/kg [16] eine Dosis von 770 mg (ohne Verwurf) pro Behandlungstag.
- Ravulizumab: Für Patientinnen und Patienten mit einem Körpergewicht von  $\geq 60$  kg bis  $< 100$  kg ergibt sich pro Behandlungstag eine Dosis von 3300 mg [9].

### **II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie**

Die Angaben des pU zu den Kosten von Zilucoplan geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.03.2024, der erstmaligen Leistung, wieder. Die Angaben zu den Kosten der zweckmäßige Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 01.01.2024 wieder.

### **II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen**

Der pU gibt korrekt an, dass den Fachinformationen für Zilucoplan und Efgartigmod alfa (s. c.) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [1,15].

Für Eculizumab, Efgartigmod alfa (i. v.) sowie Ravulizumab [9,14,16] setzt der pU sowohl die Ziffer 02100 (Infusion) als auch die Ziffer 01510 (Zusatzpauschale für Beobachtung und Betreuung, Dauer  $> 2$  Stunden) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM) pro Behandlung an. Diese Ziffern sind jedoch aufgrund eines Abrechnungsausschlusses gemäß des EBM mit Stand 4. Quartal 2023 nicht in derselben Sitzung berechnungsfähig [25]. Weiterhin überschreiten die in den Fachinformationen angegebene Infusionsdauer für Ravulizumab (mind. 40 Minuten) und Eculizumab ([25 bis 45 Minuten] sowie die Nachbeobachtungszeit [1 Stunde]) insgesamt nicht die für die Ziffer 01510 erforderliche Dauer von mehr als 2 Stunden, weswegen die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen niedriger liegen als vom pU veranschlagt.

Der pU setzt für Eculizumab, Efgartigimod alfa (i. v.) und Ravulizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung an, die grundsätzlich für Eculizumab und Ravulizumab nachvollziehbar sind. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [26,27]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass Kosten dann zu veranschlagen sind, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

Der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag zur Preisbildung für parenterale Ernährung [26] lässt sich kein konkreter Zuschlag für die Zubereitung einer Lösung mit Efgartigimod alfa (i. v.) entnehmen. Die Kosten sind daher nicht zu veranschlagen.

## II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Zilucoplan Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 257 374,67 € bis 337 353,60 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierungsangaben in Abhängigkeit des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einem Durchschnittsgewicht von 77,7 kg entsprechen die Jahrestherapiekosten der oberen Grenze der Spanne.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eculizumab, Efgartigimod alfa (i. v.) und Ravulizumab bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen. Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten für Efgartigimod alfa (s. c.) beinhalten nur Arzneimittelkosten.

Die Arzneimittelkosten für Eculizumab sind plausibel. Für Efgartigimod alfa (s. c.) und Efgartigimod alfa (i. v.) sind die Arzneimittelkosten unter der vom pU getroffenen Annahme zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) und zusätzlich für die intravenöse Verabreichung unter Berücksichtigung des minimalen und maximalen Verbrauchs entsprechend des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Ebenso sind die Arzneimittelkosten von Ravulizumab unter Berücksichtigung des minimalen und maximalen Verbrauchs entsprechend des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einem Durchschnittsgewicht von 77,7 kg gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 [24] ergeben sich für Efgartigimod alfa (i. v.) und Ravulizumab unter Zugrundelegung des entsprechenden Verbrauchs (siehe Abschnitt II 2.2) folgende Arzneimittelkosten, die innerhalb der vom pU angegebenen Spanne liegen (siehe hierzu separat vorgelegte Berechnung des pU [28]):

- Efgartigimod alfa (i. v.): 67 024,32 € bis 495 979,97 €
- Ravulizumab: 331 003,14 €

Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen für Eculizumab, Efgartigimod alfa (i. v.) und Ravulizumab niedriger als vom pU ausgewiesen (siehe Abschnitt II 2.4).

Die Kosten gemäß Hilfstaxe können für Eculizumab und Ravulizumab abweichen [26,27]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4). Für Efgartigimod alfa (i. v.) sind die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe nicht zu veranschlagen.

## II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zu bewertende Therapie</b>						
Zilucoplan	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung in Frage kommt	257 374,67– 337 353,60	0	0	257 374,67– 337 353,60	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung der minimalen und maximalen Dosierungsangaben in Abhängigkeit des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einem Durchschnittsgewicht von 77,7 kg entsprechen die Arzneimittelkosten der oberen Grenze der Spanne.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
<b>Zweckmäßige Vergleichstherapie</b>						
Eculizumab <sup>b</sup>	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer	505 317,31–673 756,42	1336,31–1781,74	2280,00–3040,00	508 933,62–678 578,16	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen niedriger als vom pU ausgewiesen. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [26,27]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.
Efgartigimod alfa (i. v.)	Standardbehandlung in Frage kommt	33 512,16–743 969,95	234,44–1734,86	400,00–2960,00	34 146,60–748 664,81	Die Arzneimittelkosten sind unter der vom pU getroffenen Annahme zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) und unter Berücksichtigung des minimalen und maximalen Verbrauchs entsprechend des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einem Durchschnittsgewicht von 77,7 kg betragen die Arzneimittelkosten 67 024,32 € bis 495 979,97 € [28]. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen niedriger. Die Kosten gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).
Efgartigimod alfa (s. c.)		66 801,76–494 333,02	0	0	66 801,76–494 333,02	Die Arzneimittelkosten zu Efgartigimod alfa (s. c.) sind unter der vom pU getroffenen Annahme zur Behandlungsdauer (siehe Abschnitt II 2.1) plausibel.

Tabelle 2: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € <sup>a</sup>	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € <sup>a</sup>	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € <sup>a</sup>	Jahres-therapiekosten in € <sup>a</sup>	Kommentar
Ravulizumab		301 310,75– 361 134,22	380,97	650,00	302 341,72– 362 165,18	Die Arzneimittelkosten sind unter Berücksichtigung des minimalen und maximalen Verbrauchs entsprechend des Körpergewichts (siehe Abschnitt II 2.2) plausibel. Bei einem Durchschnittsgewicht von 77,7 kg betragen die Arzneimittelkosten 331 003,14 € [28]. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen liegen niedriger. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können abweichen [26,27]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.
<p>a. Angaben des pU. Die angegebenen Kosten beziehen sich ausschließlich auf die Zusatztherapie ohne die Kosten der Standardbehandlung.  b. für refraktäre Patientinnen und Patienten  AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>						

## **II 2.7 Versorgungsanteile**

Der pU geht aufgrund weiterer zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zugelassener Wirkstoffe davon aus, dass nur ein Teil der von ihm geschätzten Anzahl der GKV-Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 1 in Abschnitt II 1.3.5) mit Zilucoplan behandelt wird. Zum aktuellen Zeitpunkt sei eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Zilucoplan nicht möglich. Zudem liefert er Angaben zu Kontraindikationen sowie Patientenpräferenzen und geht davon aus, dass die Behandlung ambulant erfolgt.

### II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. UCB Pharma. Zilbrysq 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze [online]. 2023 [Zugriff: 11.03.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de>.
2. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T et al. Incidence, prevalence, hospitalization rates and treatment patterns in myasthenia gravis: A 10-year real-world data analysis of German claims data. *Neuroepidemiology* 2023; 57(2): 121-128. <https://doi.org/10.1159/000529583>.
3. Mevius A, Jöres L, Biskup J et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 2023; 33(4): 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.002>.
4. Ingress-Health. Epidemiology and Treatment of Myasthenia gravis: A retrospective study using insurance claims data in Germany.
5. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK. Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen; Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2019. Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information; 2019.
6. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Geschlecht und Staatsangehörigkeit zum 31.12.2019; Ergebnisse der Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage des Zensus 2011 [online]. 2019 [Zugriff: 13.03.2024]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html>.
7. UCB Pharma. Berechnungen zur Anzahl der AChR-Antikörper-positiven gMG Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in Deutschland.
8. Wiendl H, Meisel A, Keller CW et al. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie [online]. 2022. URL: <https://www.dgn.org/leitlinien>.
9. Alexion Europe. Fachinformation Ultomiris [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/022477>.
10. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022.
11. Petersson M, Feresiadou A, Jons D et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology* 2021; 97(14): e1382-1391. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000012604>.

12. Bundesministerium für Gesundheit. Gesetzliche Krankenversicherung; Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022 [online]. 2022. URL: [https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3\\_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder\\_Versicherte/KM1\\_JD\\_2022\\_1\\_bf.pdf](https://www.bundesgesundheitsministerium.de/fileadmin/Dateien/3_Downloads/Statistiken/GKV/Mitglieder_Versicherte/KM1_JD_2022_1_bf.pdf).
13. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen) [online]. 2022. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/Tabellen/liste-zensus-geschlecht-staatsangehoerigkeit.html#616584>.
14. Alexion Europe. Fachinformation Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/010559/>.
15. Argenx. Fachinformation Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/024238>.
16. Argenx. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/suche/fi/023868>.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20\\_AM-RL-XII\\_Ravulizumab\\_D-878\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf).
18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/g22-29\\_efgartigimod-alfa\\_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v\\_v1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/g22-29_efgartigimod-alfa_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf).
19. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf 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+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16\\_AM-RL-XII\\_Efgartigimod-alfa\\_D-858\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf).
20. 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); Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [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).

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: [https://www.iqwig.de/download/a22-115\\_ravulizumab\\_nutzenbewertung-35a-sgb-v\\_v1-1.pdf](https://www.iqwig.de/download/a22-115_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf).
22. 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: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: [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).
23. Westerberg E, Punga AR. Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016. Brain and behavior 2020; 10(11): e01819. <https://doi.org/10.1002/brb3.1819>.
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung. Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM) - Stand: 4. Quartal 2023 [online]. URL: [https://www.kbv.de/media/sp/EBM\\_Gesamt\\_-\\_Stand\\_4\\_Quartal\\_2023\\_gltig\\_ab\\_18.12.2023.pdf](https://www.kbv.de/media/sp/EBM_Gesamt_-_Stand_4_Quartal_2023_gltig_ab_18.12.2023.pdf).
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: [https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung\\_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301\\_Hilfstaxe\\_Redaktionelle\\_Gesamtfassung\\_Anlage\\_3.pdf](https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf).
27. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 29.09.2023]. URL: [https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06\\_AM-RL-XII\\_Relugolix\\_D-873\\_TrG.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf).
28. UCB Pharma. Berechnung der Jahrestherapiekosten für Zilucoplan und der zweckmäßigen Vergleichstherapie für die Behandlung von gMG bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.