

Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung
der Arzneimittel-Richtlinie:

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

Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 16. März 2023 (BAnz AT 18.04.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

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

Beschluss wurde aufgehoben

Efgartigimod alfa

Beschluss vom: 16. Februar 2023
In Kraft getreten am: 16. Februar 2023
BAnz AT TT. MM JJJJ Bx

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. August 2022):

Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Efgartigimod alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Symptomatik und im allgemeinen Gesundheitszustand.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim MG-QoL15r.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

Studie ADAPT: RCT über bis zu 26 Wochen; Efgartigimod alfa vs. Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; AChR-Antikörper-positive Subpopulation

Mortalität

Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.

Morbidität

Endpunkt;	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 64		Efgartigimod vs. Placebo
	Baseline MW (SD)	Ver- änderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Baseline MW (SD)	Ver- änderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Differenz LS-MWD [95%-KI]; p-Wert
Krankheitsspezifische Symptomatik - Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)					
Veränderung AUC MG-ADL über 20 Wochen	9,0 (2,48)	-	8,6 (2,14)	-	^a < 0,001 Hedges' g [95%-KI] - 0,68 [-1,035; -0,328]
Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 63 ^b		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Verbesserung des MG- ADL um ≥ 4 Punkte von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen in Behandlungszyklus 1	65	29 (44,6)	64	8 (12,5)	3,57 [1,77; 7,21]; < 0,001
Krankheitsspezifische Symptomatik - Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)					
Einmalige Verbesserung des QMG -Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	46 (70,8)	63	7 (11,1)	6,37 [3,11; 13,03]; < 0,001
Allgemeiner Gesundheitszustand - Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L					
Verbesserung um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	44 (67,7)	63	21 (33,3)	2,03 [1,38; 2,99]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Efgartigimod alfa		Placebo		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale Score (MG-QoL15r-Score)					
Einmalige Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	43 (66,2)	63	25 (39,7)	1,67 [1,17; 2,37]; 0,004

Nebenwirkungen

Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64	Efgartigimod vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^{c,e} ; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt^f			
	49 (75,4)	54 (84,4)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
	6 (9,2)	7 (10,9)	0,84 [0,30; 2,374]; 0,778
Schwerwiegende UE (SUE)			
	3 (4,6)	6 (9,4)	0,49 [0,13; 1,88]; 0,324
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^g			
	2 (3,1)	3 (4,7)	0,66 [0,11; 3,8]; 0,680
UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	5 (7,7)	10 (15,6)	0,49 [0,18; 1,36]; 0,181
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen^h</i>	29 (44,6)	22 (34,4)	1,3 [0,84; 2,00]; 0,281

Infektion der oberen Atemwege ^h	9 (13,8)	2 (3,1)	4,43 [1,0; 19,71]; 0,054
Erkrankungen des Nervensystems	20 (30,8)	26 (40,6)	0,76 [0,47; 1,21]; 0,273

^a Mittelwerte sind von der Beobachtungszeit abhängig und dadurch nicht interpretierbar.
^b Entspricht nicht der ITT-Population
^c Entspricht einer einmaligen Verbesserung um die jeweilig angegebenen Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.
^d Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.
^e Post hoc Analyse
^f Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.
^g Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Notwendigkeit einer Notfalltherapie, Schwangerschaft, lebensbedrohliches SUE oder ein SUE, welches ein ernstzunehmendes Sicherheitsrisiko birgt, oder Beginn der Einnahme einer unzulässiger Medikation laut Protokoll, je nachdem was früher auftrat.
^h UE von besonderem Interesse

Verwendete Abkürzungen:
AUC: Area Under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ5D- 5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; LS-MWD: Least-Square-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus

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

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor - Antikörper positiv sind

ca. 14 000 – 16 800 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 25. November 2022):

https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa muss durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €
Patientenindividuelle Standardtherapie ² :	
Azathioprin	323,43 € - 477,64 €
Prednisolon	47,71 € - 103,44 €
Prednison	52,12 € - 119,32 €
Pyridostigminbromid	194,80 € - 5 038,75 €
Neostigminmetilsulfat	patientenindividuell unterschiedlich
Distigminbromid	1 181,43 €
Mycophenolat Mofetil ³	549,51 € - 2 747,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

²Alternativ zu Azathioprin und MMF können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit weiteren nichtsteroidalen Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin und Tacrolimus behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

³ Mycophenolatmofetil ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch im Rahmen des Off label use (AM-RL Anlage VI) bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit erstattungsfähig.

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor Antikörper positiv sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken