

# 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+)

Vom 16. Februar 2023

## Inhalt

<b>1.</b>	<b>Rechtsgrundlage</b> .....	<b>2</b>
<b>2.</b>	<b>Eckpunkte der Entscheidung</b> .....	<b>3</b>
<b>2.1</b>	<b>Zusatznutzen des Arzneimittels</b> .....	<b>4</b>
2.1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation .....	4
2.1.2	Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise .....	4
2.1.3	Kurzfassung der Bewertung .....	9
<b>2.2</b>	<b>Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen</b> .....	<b>9</b>
<b>2.3</b>	<b>Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung</b> .....	<b>10</b>
<b>2.4</b>	<b>Therapiekosten</b> .....	<b>10</b>
<b>2.5</b>	<b>Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa eingesetzt werden können</b> .....	<b>10</b>
<b>3.</b>	<b>Bürokratiekostenermittlung</b> .....	<b>15</b>
<b>4.</b>	<b>Verfahrensablauf</b> .....	<b>15</b>

## 1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

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

## **2. Eckpunkte der Entscheidung**

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Efgartigimod alfa am 1. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Efgartigimod alfa zur Behandlung der Myasthenia gravis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa nicht abgestellt.

---

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

## **2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels**

### **2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation**

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 zugelassenes Anwendungsgebiet

### **2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise**

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor - Antikörper positiv sind, liegt für Efgartigimod alfa ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

#### **Begründung:**

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Phase III Studie ADAPT (ARGX-113-1704) vor.

Bei der ADAPT Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studie in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa (im Folgenden kurz als Efgartigimod bezeichnet) mit Placebo - jeweils in Kombination mit der Standardtherapie - verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer gMG der Klassen II, III oder IVa/b gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) zum Zeitpunkt des Screenings. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten der MGFA-Klasse I, d.h. mit rein okulärer MG, und MGFA-Klasse V entsprechend einer intubationsbedürftigen gMG (d.h. myasthene Krise) wurde in der ADAPT Studie nicht untersucht. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten bei stabil eingestellter Standardtherapie weiterhin krankheitsspezifische Symptome aufweisen (MG-ADL-Gesamt-Score  $\geq 5$  Punkte, mehr als 50 % des Scores durch nicht-okuläre Symptome). Als Standardtherapie durften Acetylcholinesterase(AChE)-Inhibitoren, Steroide und nicht-steroidale Immunsuppressiva entweder als Mono oder Kombinations-therapie eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate Eculizumab oder Rituximab erhalten haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zudem war der Einsatz dieser Wirkstoffe im Rahmen der Studie nicht erlaubt. Da diese Behandlungsoptionen für refraktäre Personen mit gMG empfohlen werden, stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang refraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind.

Die Studienpopulation der ADAPT-Studie umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch negativem AChR-Antikörper (AK) Status. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Subpopulation der AChR-AK positiven Patientinnen und Patienten betrachtet. Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf diese Subgruppe.

Die in die ADAPT-Studie eingeschlossenen Personen erhielten entweder Placebo (n = 64 AchR-AK<sup>+</sup>) oder Efgartigimod (n = 65 AchR-AK<sup>+</sup>) über mindestens einen und je nach individuellem Ansprechen bis zu drei Behandlungszyklen. Die Standardtherapie wurde in stabiler Dosierung in beiden Studienarmen weitergeführt. Ein Behandlungszyklus setzte sich aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase, in der 4 Infusionen von entweder Placebo oder Efgartigimod alfa (10 mg/kg) im wöchentlichen Abstand durchgeführt wurden, und einer 5-wöchigen Follow up-Periode zusammen. Die Behandlung mit Efgartigimod erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der Patientin oder des Patienten initiiert. Bedingung für einen weiteren Zyklus war der Verlust der Response, im Falle einer Response im vorherigen Zyklus, und ein MG-ADL-Gesamt-Score von  $\geq 5$  Punkten, wobei mehr als 50 % des Gesamt-Scores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Die Studiendauer betrug bis zu 26 Wochen. Patientinnen und Patienten, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Extensionsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer vorzeitig in die Studie ADAPT+ übertreten, wenn sie in Abhängigkeit der oben genannten Kriterien eine weitere Behandlung benötigten, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie ADAPT abschließen konnten (d. h. nach Woche 18). Im Median wurden die Patientinnen und Patienten dadurch in beiden Armen nur 142 Tage (20,3 Wochen) statt wie geplant 26 Wochen beobachtet.

Als Endpunkte wurden unter anderen die krankheitsspezifische Symptomatik, der allgemeine Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Nebenwirkungen erfasst.

Die Studienpopulation umfasst vorwiegend stark vorbehandelte Personen (75 bzw. 83 % mit  $\geq 3$  Vortherapien) mit einer langen Krankheitsdauer (Median 7,4 bzw. 6,2 Jahre) und einer leicht- bis mäßiggradigen generalisierten Myasthenie (MGFA Klasse II-III a/b). Nur 3 bzw. 5 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere gMG entsprechend einer MGFA Klasse IV auf. Wie viele bzw. ob therapierefraktäre Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie untersucht wurden, lässt sich anhand der vorgelegten Baseline-Charakteristika nicht ableiten.

Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhielten den ersten Behandlungszyklus. Einen zweiten Behandlungszyklus erhielten 79 % der Personen im Efgartigimod-Arm und 67% im Placebo-Arm. Einen dritter Behandlungszyklus wurde noch bei 11% im Efgartigimod- und bei 2% im Placebo-Arm durchgeführt. Da nach dem 1. Behandlungszyklus nur noch Daten aus einer selektiven Population vorliegen (< 70 % der Intention-to-treat-Population), die nicht mehr der randomisierten Population entspricht, können die im Folgenden dargelegten Responderanalysen nur für den 1. Behandlungszyklus herangezogen werden.

### Mortalität

Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

## Morbidität

### *Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)*

Der MG-ADL ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia Gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Haare kämmen oder Zähne putzen, Aufstehen von einem Stuhl, Vorkommen von Doppelbildern und hängende Augenlider erfasst.

Als primärer Endpunkt der ADAPT Studie wurde der prozentuale Anteil AChR-AK-positiver Personen mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamt-Scores um  $\geq 2$  Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 im Vergleich zum Baseline-Wert definiert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer eine an den primären Endpunkt angelehnte *post hoc* Analyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor (Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte), die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Efgartigimod.

Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zur *Area under the Curve* (AUC) vor, um den fluktuierenden Verlauf besser zu erfassen. Aufgrund der stark verringerten Rücklaufquoten ( $< 40\%$ ) nach Woche 20 werden die Ergebnisse nur bis einschließlich Woche 20 berücksichtigt. Anhand des p-Wertes lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod ableiten. Da die vorgelegten AUC-Mittelwerte abhängig von der Beobachtungszeit sind und größer werden, je länger gemessen wird, lassen sich die Werte jedoch nicht interpretieren und werden daher nicht im Beschluss dargestellt.

### *Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)*

Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responder Schwelle von 15 % ( $\geq 6$  Punkte) im 1. Behandlungszyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo. Es handelt sich allerdings um ein einmaliges Erreichen von 6 Punkten, statt eines Ansprechens über mindestens vier Wochen entsprechend der präspezifizierten Analyse des QMG. Vor dem Hintergrund des fluktuierenden Krankheitsverlaufs ist die einmalige Erhebung des Ansprechens mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Symptomatik (QMG und MG-ADL) ein Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo ableiten.

### *Myasthenia gravis composite (MGC)*

Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.

Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

### *Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)*

Der Gesundheitszustand wurde in der ADAPT Studie anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life-5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. In den vom pharmazeutischen Unternehmer *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo in Behandlungszyklus 1.

### Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der ADAPT Studie mittels des patientenberichteten Fragebogens „Myasthenia Gravis Quality of Life 15“ (MG-QoL15r) erhoben. Der MG-QoL15r erfasst das psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität der Patientinnen und Patienten.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch den MG-QoL15r, zeigen in der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % im 1. Behandlungszyklus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo.

### Nebenwirkungen

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ unerwünschte Ereignisse (UE) berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Abschluss der letzten Visite (über bis zu 26 Wochen) aufgetreten sind. Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrechen, wurden im Sicherheits-Follow-up monatlich bis Tag 182 nachbeobachtet.

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE), schwere UEs und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sowie UE von besonderem Interesse, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt hat und UE und SUE beobachtet wurden, die auch Ereignisse aus der Kategorie „Morbidity“ enthalten könnten.

Zudem ist bedingt durch das patientenindividuelle Behandlungsschema und das Studiendesign mit ggf. frühzeitigem Übergang in die ADAPT+-Studie das Verzerrungspotential erhöht. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential in der Kategorie Nebenwirkungen als hoch bewertet.

## Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa zur Behandlung Erwachsener mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv sind, liegen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ADAPT zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo vor. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus AChE-Inhibitoren, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Responderanalysen sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL und QMG) als auch zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ5D VAS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo für den 1. Behandlungszyklus. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für den Morbiditäts-Endpunkt „MG-ADL AUC“ vor, der den chronisch fluktuierenden Verlauf der Erkrankung über 20 Wochen berücksichtigt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Efgartigimod alfa.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Efgartigimod weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, feststellen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.

## Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegte pivotale doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie ADAPT wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering eingeschätzt.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus dem kurzen Beobachtungszeitraum der herangezogenen Daten. Mit Ausnahme des Endpunktes „MG-ADL AUC“, der einen Vorteil der myasthenen Symptomatik über 20 Wochen zeigt, beziehen sich die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität auf den 1. Behandlungszyklus, d.h. auf eine Beobachtungsdauer von 8 Wochen. Um die Nachhaltigkeit der Effekte abbilden zu können, wären bewertbare Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob und in welchem Umfang therapierefraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind. Dadurch ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der ADAPT-Studie uneingeschränkt auf diese Patientengruppe übertragbar sind.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

### **2.1.3 Kurzfassung der Bewertung**

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Vyvgart“ mit dem Wirkstoff „Efgartigimod alfa“. Efgartigimod alfa ist zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase III Studie ADAPT zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo herangezogen. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus AChE-Inhibitoren, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Responderanalysen sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL und QMG) als auch zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ5D VAS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo für den 1. Behandlungszyklus. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für den Morbiditäts-Endpunkt „MG-ADL AUC“ vor, der den chronisch fluktuierenden Verlauf der Erkrankung über 20 Wochen berücksichtigt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Efgartigimod alfa.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Efgartigimod weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, feststellen.

Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus dem kurzen Beobachtungszeitraum der herangezogenen Daten. Mit Ausnahme des Endpunktes „MG-ADL AUC“, der einen Vorteil der myasthenen Symptomatik über 20 Wochen zeigt, beziehen sich die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität auf den 1. Behandlungszyklus, d.h. auf eine Beobachtungsdauer von 8 Wochen. Um die Nachhaltigkeit der Effekte abbilden zu können, wären bewertbare Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig gewesen.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob und in welchem Umfang therapierefraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind. Dadurch ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der ADAPT-Studie uneingeschränkt auf diese Patientengruppe übertragbar sind.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie festgestellt.

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

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

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich aus der Ermittlung der Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia aus Routinedatenanalyse ergeben.

Bei seltenen Erkrankungen ist es fraglich, ob eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Daten der Betriebskrankenkassen auf die GKV ausreicht, um eine Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu erreichen. Darüber hinaus besteht unter anderem Unsicherheit, inwiefern Personen mit alleiniger okulärer Manifestation miterfasst wurden.

### 2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu 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](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.

### 2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. Februar 2023).

#### Behandlungsdauer:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen. Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

Der AChE-Inhibitor Neostigmin wird mehrmals täglich patientenindividuell unterschiedlich angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochenzyklus	1 – 7,4	4	4 -29,6

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Patientenindividuelle Standardtherapie <sup>2</sup>				
Azathioprin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Pyridostigmin	kontinuierlich 2 – 4 x täglich	365	1	365
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich			
Distigmin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Mycophenolat Mofetil <sup>3</sup>	kontinuierlich 0,5 – 2,5 mg täglich	365	1	365

### Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m<sup>2</sup> (Berechnung nach Du Bois 1916)<sup>4</sup>.

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/ Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa	10 mg / kg KG	770 mg	2 x 400 mg	4 – 29,6	8 – 59,2 x 400 mg

<sup>2</sup> Alternativ zu Azathioprin und Mycophenolat Mofetil 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.

<sup>3</sup> Mycophenolat Mofetil 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

<sup>4</sup> Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Bezeichnung der Therapie	Dosierung/Anwendung	Dosis/Patientin bzw. Patient/Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/Behandlungstag	Behandlungstage / Patientin bzw. Patient/Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Patientenindividuelle Standardtherapie <sup>2</sup>					
Azathioprin	2 mg/kg KG = 154 mg –	154 mg –	1 x 100 mg + 1 x 50 mg –	365	365 x 100 mg + 365 x 50 mg
	3 mg/kg KG = 231 mg	231 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg		730 x 100 mg + 365 x 25 mg
Prednisolon	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Prednison	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Pyridostigmin	10 mg –	30 mg –	3 x 10 mg –	365	1095 x 10 mg
	540 mg	1080 mg	6 x 180 mg		2190 x 180 mg
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigmin	10 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Mycophenolat Mofetil	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365	365 x 500 mg –
	2500 g	2500 g	5 x 500 mg		1825 x 500 mg

Kosten:

**Kosten der Arzneimittel:**

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
<b>Zu bewertendes Arzneimittel</b>					
Efgartigimod alfa 400 mg	1 IFK	9 522,39 €	2,00 €	926,63 €	8 593,76 €
<b>Patientenindividuelle Standardtherapie<sup>2</sup></b>					
Azathioprin <sup>5</sup> 100 mg	100 FTA	57,98 €	2,00 €	3,69 €	52,29 €
Azathioprin <sup>5</sup> 50 mg	100 TAB	40,64 €	2,00 €	2,32 €	36,32 €
Azathioprin <sup>5</sup> 25 mg	100 FTA	29,74 €	2,00 €	1,46 €	26,28 €
Prednisolon <sup>5</sup> 5 mg	100 TAB	15,40 €	2,00 €	0,33 €	13,07 €
Prednisolon <sup>5</sup> 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
Prednison <sup>5</sup> 5 mg	100 TAB	16,71 €	2,00 €	0,43 €	14,28 €
Prednison <sup>5</sup> 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Pyridostigminbromid 10 mg	100 FTA	21,02 €	2,00 €	1,23 €	17,79 €
Pyridostigminbromid 180 mg	100 RET	264,08 €	2,00 €	32,00 €	230,08 €
Neostigminmetilsulfat	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigminbromid 5 mg	50 TAB	90,43 €	2,00 €	7,51 €	80,92 €
Mycophenolat Mofetil <sup>5</sup> 500 mg	250 FTA	409,91 €	2,00 €	31,53 €	376,38 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; TAB = Tabletten; RET = Retard-Tabletten; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023

<sup>5</sup> Festbetrag

#### Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

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

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

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

#### Sonstige GKV-Leistungen:

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

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

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

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

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

### **3. Bürokratiekostenermittlung**

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

### **4. Verfahrensablauf**

Am 31. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 Verfo fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA ([www.g-ba.de](http://www.g-ba.de)) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. Januar 2023 vorgelegt.

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

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

## Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss  
gemäß § 91 SGB V  
Der Vorsitzende

Prof. Hecken