

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 31.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	20
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	23
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	25

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen).....	11
Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)	12
Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)	13
Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen).....	13
Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit	14
Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	16
Tabelle 1-13: Stufentherapie der Myasthenia gravis.....	21
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Ziel-population (Angabe je Anwendungsgebiet)	23
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
Abs.	Absatz
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper
ASK	Arzneistoffkatalog
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
AUC	Area under the curve
BV	Besloten vennootschap (Gesellschaft mit beschränkter Haftung)
ca.	Circa
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
d. h.	Das heißt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie e.V.
EG	Europäische Gemeinschaft
EQ-5D VAS	Euro Quality of Life 5 Dimensions, 5 Level
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierendes Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
Halbs.	Halbsatz
ICD-10-GM-Code	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten, 10. Revision, deutsche Anpassung (<i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th revision, German modification</i>)
ID	Identifikationsnummer
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention to treat
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
LS-MWD	Least Square Mittelwertdifferenz
mg	Milligramm
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis activities of daily living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life Questionnaire
MID	Minimal Important Difference
ml	Milliliter
OD	Orphan Drug
PT	Preferred Terms nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QMG	Quantitativer Myasthenia gravis
RR	Relatives Risiko
SGB	Sozialgesetzbuch
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Modul wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

Modul 1 enthält administrative Informationen zum für das Dossier verantwortlichen pharmazeutischen Unternehmer und zum Zulassungsinhaber sowie die Zusammenfassung der Aussagen aus den Modulen 2, 3 und 4. Von den Modulen 3 und 4 liegen dabei ggf. mehrere Ausführungen vor, und zwar jeweils eine je zu bewertendes Anwendungsgebiet. Die Kodierung der Anwendungsgebiete (A-Z) ist in Modul 2 zu hinterlegen. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Abbildungen oder Tabellen verwenden, sind diese im Abbildungs- bzw. Tabellenverzeichnis aufzuführen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier**1.1 Administrative Informationen**

Benennen Sie in den nachfolgenden Tabellen (Tabelle 1-1 bis Tabelle 1-2) das für das Dossier verantwortliche pharmazeutische Unternehmen, die zuständige Kontaktperson sowie den Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels.

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	argenx Germany GmbH
Anschrift:	Konrad-Zuse-Platz 8 81829 München

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

Name des pharmazeutischen Unternehmens:	argenx BV
Anschrift:	Industriepark-Zwijnaarde 7 9052 Gent Belgien

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.1 (Allgemeine Angaben zum Arzneimittel) zusammengefasst.

Geben Sie in Tabelle 1-3 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code, die Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer, die Pharmazentralnummer (PZN) sowie den ICD-10-GM-Code und die Alpha-ID für die jeweilige Indikation an. Sofern zutreffend, sind jeweils mehrere Nummern bzw. Codes anzugeben.

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Efgartigimod alfa ^a
Handelsname:	Vyvgart [®]
ATC-Code:	L04A-A58
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45039
Pharmazentralnummer (PZN)	17991288
ICD-10-GM-Code	G70.0
Alpha-ID	I118117, I18562
a: Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Efgartigimod verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 2, Abschnitt 2.2 (Zugelassene Anwendungsgebiete) zusammengefasst.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-4 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht, einschließlich der Kodierung, die im Dossier für jedes Anwendungsgebiet verwendet wird. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.1)

Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Vyvgart® wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind	10.08.2022	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-5 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein. (Referenz: Modul 2, Abschnitt 2.2.2)

Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung
kein weiteres Anwendungsgebiet	-
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.1 (Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-6 die zweckmäßige Vergleichstherapie. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.1)

Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	nicht zutreffend ^c
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.</p> <p>b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren.</p> <p>c: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Begründen Sie zusammenfassend die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.1.2)

Auf Basis der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 hat Efgartigimod am 21. März 2018 den OD-Status durch die Europäische Kommission für das vorliegende Anwendungsgebiet erhalten. Der OD-Status wurde am 24.06.2022 durch den Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (COMP) bestätigt.

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Entsprechend sind gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie zu erbringen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Efgartigimod basiert auf der Zulassungsstudie ADAPT.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.3 (Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen) und Abschnitt 4.4.2 (Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Fassen Sie die Aussagen zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zusammen; unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3.000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Geben Sie auch die Effektmaße einschließlich der zugehörigen Konfidenzintervalle an. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.3)

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden im vorliegenden Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA) Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod und der Standardtherapie im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo und der Standardtherapie bei erwachsenen, AChR-AK positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis auf Grundlage der doppelt-verblindeten, randomisierten Studie ADAPT.

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, erfasst. In der Studie ADAPT traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Morbidität

Tabelle 1-7: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-29,0 [-43,94; -13,99]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,68 [-1,035; -0,328]		
AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,0 [-81,08; -37,02]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,92 [-1,283; -0,555]		
AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,2 [-90,67; -27,81]	< 0,001	geringer Zusatznutzen
Placebo	64	-0,62 [-0,967; -0,265]		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Behandlungs-arm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung der EQ-5D VAS über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	107,0 [33,27; 180,73]	0,005	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	0,39 [0,046; 0,739]		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 1-8: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	50 (76,9)	0,578 [0,425; 0,785]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	28 (44,4)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	46 (70,8)	0,157 [0,077; 0,321]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	7 (11,1)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	47 (72,3)	0,351 [0,224; 0,550]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	16 (25,4)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	44 (67,7)	0,492 [0,334; 0,726]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	21 (33,3)			
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für alle Endpunkte innerhalb der Nutzendimension Morbidität lagen zu Woche 20 statistisch signifikante Effekte zu Gunsten von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie vor. Dieser Vorteil zeigte sich über alle durchgeführten Analysen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Tabelle 1-9: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges'g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-QoL15r Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-67,8 [-94,82; -40,78]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,73 [-1,079; -0,371]		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Tabelle 1-10: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	43 (66,2)	0,600 [0,422; 0,852]	0,004	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	25 (39,7)			
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität lagen zu Woche 20 statistisch signifikante Effekte zu Gunsten von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie vor. Dieser Vorteil zeigte sich über alle durchgeführten Analysen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Verträglichkeit

Tabelle 1-11: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Übersicht der UE bis Woche 20					
UE (gesamt)					
Efgartigimod	65	49 (75,4)	0,893 [0,750; 1,064]	0,273	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	54 (84,4)			
SUE					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,328 [0,069; 1,566]	0,164	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	6 (9,4)			
UE (mild)					
Efgartigimod	65	41 (63,1)	0,897 [0,702; 1,146]	0,456	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	45 (70,3)			
UE (moderat)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,058 [0,713; 1,569]	0,860	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	27 (42,2)			
UE (schwer)					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,703 [0,235; 2,101]	0,560	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	7 (10,9)			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,656 [0,113; 3,799]	0,680	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	3 (4,7)			
UE, die zum Tod führten					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE auf, die zum Tode führten.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine schweren UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
UE von besonderem Interesse bis Woche 20^c					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamtrate)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwer)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺) c: Eine RR < 1 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>					

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit lagen zu Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, vor. Dies zeigte sich über alle durchgeführten Analysen.

Geben Sie in Tabelle 1-12 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie für alle Anwendungsgebiete, für die die Anerkennung eines Zusatznutzens beansprucht wird, warum sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen ergibt und worin der Zusatznutzen besteht (maximal 5000 Zeichen je Anwendungsgebiet). Stellen Sie dabei die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines Zusatznutzens unter Berücksichtigung der Ergebnissicherheit dar und kategorisieren Sie das Ausmaß des Zusatznutzens (erheblich, beträchtlich, gering, nicht quantifizierbar). Berücksichtigen Sie bei den Aussagen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Basierend auf der hohen Ergebnissicherheit der vorliegenden Nachweise sind die Studienergebnisse der Studie ADAPT für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie geeignet. Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß IQWiG Methodenpapier 6.1 verfahren. Auf Basis der dargestellten Ergebnisse wird ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet.

Morbidität*Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL*

Anhand der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen, sowie der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagstätigkeiten abfragt, impliziert die Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG*

Anhand der AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen, sowie der klinisch relevanten Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Der klinisch relevante Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine bedeutsame Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag dar.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC

Anhand der AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen konnte ein geringer Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Dieser zeigt sich einer erhöhten Belastbarkeit der Patienten, durch eine verbesserte Muskelstärke sowie einer Reduktion der Beeinträchtigung von Sprechen, Schlucken und Kauen.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil, der einem beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie entspricht, gezeigt werden. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich ebenfalls in der AUC-Analyse bis Woche 20. Dieser Vorteil überschreitet nicht den Schwellenwert der klinischen Relevanz. Zu Woche 26 konnte der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls beobachtet werden. Eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bewirkt insgesamt eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis Patienten, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier*Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität*

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der Myasthenia-gravis-spezifischen Muskelschwäche, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigt. Dieser Behandlungseffekt wurde darüber hinaus im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitwirksamkeit (Woche 26) und im zweiten Behandlungszyklus bestätigt. Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod erfolgt ein schnelles Ansprechen der Patienten, das bereits nach vier Infusionen zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im erneuten Behandlungszyklus fortgeführt wird. Eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie führt bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zu einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der Muskelschwäche sowie der damit verbundenen Ausführung von Alltagsaktivitäten. Dabei zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Symptomatik, die in der klinischen Praxis akzeptierte Schwellenwerte für MIDs übersteigt. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Anhand der AUC der Veränderung des MGQoL15r-Scores über 20 Wochen, sowie der klinisch relevanten Verbesserung des MGQoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, gezeigt werden.

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der durch die Myasthenia gravis eingeschränkten Lebensqualität. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit lagen zu Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, vor. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitverträglichkeit (Woche 26) bestätigt. Es konnte kein UE identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Placebo-Therapie häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet.

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie vor.

Zusammenfassung

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Placebo zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, vor.

1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) sowie aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 (Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Charakterisieren Sie zusammenfassend die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel im Rahmen der im Dossier bewerteten Anwendungsgebiete gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation); unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.1)

Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine Antikörper-vermittelte, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und auf diese Weise zu einer generalisierten Schwäche der Skelettmuskulatur führt. Es handelt sich um eine klinisch-pathogenetisch heterogene Erkrankung, die zumeist in Form einer okulären Myasthenie beginnt und sich in einer Diplopie und Ptosis aufgrund einer Schwäche der Augenmuskeln äußert. Bei ca. 80 % der Betroffenen entwickelt sich aus der okulären Myasthenie eine generalisierte Form der Erkrankung, die durch eine Schwäche der bulbären Muskeln, der Extremitäten- und der axialen Muskulatur gekennzeichnet ist. Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe. Typischerweise ist bei der Symptomatik eine Fluktuation erkennbar, da zum einen unterschiedliche Muskelgruppen betroffen sein können und zum anderen Symptome über den Tagesverlauf hinweg stark variieren können. Zusätzlich zur Muskelschwäche leiden Myasthenia gravis Patienten häufig an Fatigue. Die Symptome der Myasthenia gravis haben Folgen für die Patienten, die über die rein physischen Aspekte hinausgehen. So geht die Erkrankung insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten mit psychischen Komorbiditäten wie Fatigue-Komplex, der über die muskuläre Erschöpfbarkeit auch eine psychische Komponente aufweist, Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen. Insgesamt beeinträchtigt die Myasthenia gravis die Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie die Arbeitsfähigkeit. Ungeachtet der aktuellen Therapieoptionen kommt es für viele Patienten zu keiner ausreichenden Linderung der Myasthenia gravis Symptomatik, wodurch die Krankheitslast der Patienten auch unter Therapie bestehen bleibt.

Beschreiben Sie zusammenfassend, welcher therapeutische Bedarf über die bereits vorhandenen Behandlungsmöglichkeiten hinaus in den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils besteht (maximal 1500 Zeichen je Anwendungsgebiet). Beschreiben Sie dabei, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.2)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Gemäß der S2k-Leitlinie der DGN wird eine Stufentherapie empfohlen, die aus einer Basistherapie sowie einer Eskalationstherapie besteht und sowohl zugelassene als auch off-label Therapien einschließt (Tabelle 1-13). Es gibt somit eine Diskrepanz zwischen Leitlinienempfehlungen bzw. dem Versorgungsalltag und dem Zulassungsstatus. Empfehlungen aus Leitlinien basieren überwiegend auf übereinstimmenden Expertenmeinungen, klinischer Erfahrung und retrospektiven Analysen. Daten aus größeren kontrollierten Studien sind begrenzt.

Tabelle 1-13: Stufentherapie der Myasthenia gravis

Therapiestufe	Erste Wahl	Zweite Wahl
Symptomatische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> Cholinesteraseinhibitoren (Pyridostigmin^a, Ambenonium-Chlorid) 	
Basistherapie	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikosteroide^a ± Azathioprin^a Thymektomie 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikosteroide^a ± <ul style="list-style-type: none"> Ciclosporin A Methothrexat Mycophenolatmofetil^b Tacrolimus
Eskalationstherapie	<ul style="list-style-type: none"> Rituximab Cyclophosphamid 	<ul style="list-style-type: none"> Monoklonale Antikörper (Eculizumab^a, Alemtuzumab, Daclizumab) Proteasominhibitoren Immunoablation, Myeloablation, Stammzelltransplantation
a: In der Indikation Myasthenia gravis zugelassene Therapieoptionen b: In der Indikation Myasthenia gravis nicht zugelassene, aber erstattungsfähige Therapieoption		

Die aktuell verfügbaren Therapieoptionen können die Erkrankung häufig nicht ausreichend kontrollieren, sodass bei bis zu einem Drittel der Patienten kein Behandlungserfolg erzielt wird oder starke Nebenwirkungen auftreten. Bei fehlender frühzeitiger Stabilisierung kann die Erkrankung einen schweren, krisenartigen Verlauf zeigen und mit psychischen Komorbiditäten einhergehen. Im Gegensatz zu herkömmlichen unspezifisch wirkenden immunsuppressiven Therapien führt Efgartigimod als Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors zu einer Reduktion von IgG und somit auch pathogenen IgG-Autoantikörpern und entfaltet somit seine Wirksamkeit gezielt an der Krankheitsursache. Dabei zeigt Efgartigimod einen deutlich schneller einsetzenden Therapieeffekt als aktuelle Standardtherapien bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit. Somit deckt Efgartigimod den therapeutischen Bedarf der AChR-AK positiven Patienten, die unter der Krankheitslast und den unzureichenden sowie nebenwirkungsreichen Therapieoptionen leiden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-14 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	14.014 – 16.816

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Beschreiben Sie in Tabelle 1-15 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	beträchtlich	14.014 – 16.816

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Geben Sie in Tabelle 1-16 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro ^{b, c}
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	288.499,01 € bis 432.748,52 €

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studien ADAPT und ADAPT+.

c: Ein Vial enthält 400 mg Efgartigimod. Bei einer zu verabreichenden Dosis von 10 mg/kg sind somit zwei Vials für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 80 kg ausreichend. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77 kg gemäß Mikrozensus, werden zwei Vials Efgartigimod pro Behandlung für einen Großteil der Patienten als ausreichend betrachtet. Nicht verwendete Lösung muss nach dem Anbruch des Vials verworfen werden. Dieser Verwurf wird bei der Angabe zum Verbrauch pro Gabe sowie dem Jahresverbrauch berücksichtigt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Geben Sie in Tabelle 1-17 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	nicht zutreffend ^b	Zielpopulation	nicht zutreffend ^b

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung einer seltenen Erkrankung, dessen medizinischer Zusatznutzen nach § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung als belegt gilt. Da die Bewertung eines Arzneimittels mit OD-Status per Definition auf der Zulassungsstudie basiert, ist eine Bestimmung der zVT nicht notwendig.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

In diesem Abschnitt werden die Angaben aus Modul 3, Abschnitt 3.4 (Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung) zusammengefasst, und zwar für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht.

Beschreiben Sie zusammenfassend, ob und, wenn ja, welche Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels bestehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht (maximal 3000 Zeichen je Anwendungsgebiet). (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.4)

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung entstammen der Fachinformation:

- Anwendung durch medizinisches Fachpersonal unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes
- Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung
 - Haltbarkeit: 18 Monate
 - Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C), vor Licht zu schützen
 - Sofortige Verwendung nach Verdünnung
 - Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel oder Abfallmaterial gemäß nationaler Anforderung
- Verabreichung und Dosierung
 - Verdünnung vor Anwendung mit 9 mg/ml NaCl-Injektionslösung
 - Empfohlene Dosis: 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen
 - Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen.
 - Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg beträgt die empfohlene Dosis 1.200 mg.
 - Wenn eine geplante Infusion nicht möglich ist, kann die Behandlung bis zu drei Tage vor oder nach dem geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden.
 - Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Efgartigimod bekannt und keine anderen Nebenwirkungen als bei der empfohlenen Dosis zu erwarten. Eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung ist einzuleiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Besondere Patientengruppen
 - Ältere Patienten (≥ 65 Jahre): Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Nierenfunktionsstörung: Bei leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei moderater Nierenfunktionsstörung sind die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sehr begrenzt, bei schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.
 - Leberfunktionsstörung: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Kinder und Jugendliche: Es liegen keine Daten vor.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung
 - Rückverfolgbarkeit: Die Arzneimittel- und Chargenbezeichnung des angewandten Arzneimittels müssen eindeutig dokumentiert werden.
 - Patienten der Klasse V gemäß MGFA: Es sind die Reihenfolge der Einleitung etablierter Therapien zur Behandlung der MG-Krise und der Gabe von Efgartigimod sowie deren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen.
 - Infektionen: Patienten sollten während der Behandlung mit Efgartigimod auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung bis zum Abklingen der Infektion berücksichtigt werden. Beim Auftreten schwerwiegender Infektionen, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung zu verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.
 - Infusionsreaktionen: Die Patienten sollten während der Gabe und eine Stunde danach auf klinische Anzeichen von Infusionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollte die Infusion unterbrochen werden und geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden.
 - Immunisierung: Alle Impfstoffe sollten den Immunisierungsrichtlinien entsprechend und mindestens vier Wochen vor Beginn der Behandlung verabreicht werden. Während der Behandlung wird eine Impfung mit lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen nicht empfohlen. Alle anderen Impfstoffe sollten mindestens zwei Wochen nach der letzten Infusion eines Behandlungszyklus und vier Wochen vor Beginn des nächsten Behandlungszyklus verabreicht werden.
 - Immunogenität: Es gab keine offensichtliche Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder auf die Pharmakokinetik und pharmakodynamische Parameter.
 - Therapien mit Immunsuppressiva und Cholinesteraseinhibitoren: Wenn nichtsteroidale Immunsuppressiva, Kortikosteroide und Cholinesteraseinhibitoren reduziert oder abgesetzt werden, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Krankheitsverschlechterung zu überwachen.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

- Schwangerschaft: Die Behandlung schwangerer Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt. Risiken und Nutzen der Gabe von lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen an Säuglinge, die Efgartigimod in utero ausgesetzt waren, ist abzuwägen.
- Stillzeit: Es ist bekannt, dass maternales IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Die Behandlung stillender Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.
- Fertilität: Es liegen keine Daten vor.
- Interaktionen mit anderen Arzneimitteln
 - Efgartigimod kann die Konzentration von Substanzen verringern, die an den humanen FcRn binden. Es wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Produkten ggf. bis auf zwei Wochen nach der letzten Dosis eines Behandlungszyklus von Efgartigimod zu verschieben und die Patienten engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen zu überwachen.
 - Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die Konzentration von Efgartigimod im Blut verringern.