

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 3 A

Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte
Anwendung

Stand: 31.08.2022

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	4
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	7
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	8
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	9
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1.....	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1.....	10
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	11
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation.....	11
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung.....	19
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland.....	27
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation.....	35
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	39
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.....	40
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2.....	41
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung.....	46
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer.....	46
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie.....	50
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	53
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten.....	57
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen.....	58
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3.....	60
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3.....	61
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	63
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation.....	63
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen.....	69
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels.....	70
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan.....	71
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung.....	74
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4.....	74
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4.....	74
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V.....	75
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5.....	76

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der Myasthenia gravis nach den Kriterien der MGFA.....	15
Tabelle 3-2: Subgruppen der Myasthenia gravis.....	16
Tabelle 3-3: Stufentherapie der Myasthenia gravis.....	19
Tabelle 3-4: Prävalenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020	31
Tabelle 3-5: Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2019	32
Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2010 bis 2025	34
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	35
Tabelle 3-8: Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis im Jahr 2020.....	36
Tabelle 3-9: Anteil der Myasthenia gravis Patienten mit AChR-AK	37
Tabelle 3-10: Zielpopulation im Jahr 2020	37
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	39
Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	47
Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	49
Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	50
Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	52
Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	54
Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	55
Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)....	56
Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	57
Tabelle 3-20: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	71
Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	75

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Signaltransduktion an der motorischen Endplatte	13
Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Population erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis	29

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
°C	Grad Celsius
Abs.	Absatz
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AG	Aktiengesellschaft
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AVP	Apothekenverkaufspreis
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e. V.
BKK	Betriebskrankenkasse
BMG	Bundesministerium für Gesundheit
bzw.	Beziehungsweise
C ₁ Complement	Komplementkomponente 1
ca.	Circa
Ca ²⁺	Kalziumionen
CD20	Cluster of Differentiation 20
ColQ	Acetylcholinesterase-assoziiertes Kollagen
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
d. h.	Das heißt
DMG	Deutsche Myasthenie Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOMG	Early-onset Myasthenia gravis
EPAR	European Public Assessment Report
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union

Abkürzung	Bedeutung
EURD-Liste	European Union reference dates list
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
g	Gramm
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
ggf.	Gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GM	German Modification
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
GOP	Gebührenordnungsposition
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
Halbs.	Halbsatz
HAP	Herstellerabgabepreis
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems)
IgG	Immunglobulin G
IL-2	Interleukin 2
IU	International Unit
i. v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
K ⁺	Kaliumionen
kg	Kilogramm
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin
K _v 1.4	Spannungsgesteuerter Kaliumkanal 1.4
LANR	Lebenslange Arztnummer
LOMG	Late-onset Myasthenia gravis
LRP4	Lipoprotein-verwandtes Protein 4
LRP4-AK	Lipoprotein-verwandtes Protein 4-Autoantikörper
MAC	Membrane Attack Complex
MAH	Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (Marketing Authorization Holder)
mg	Milligramm

Abkürzung	Bedeutung
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
ml	Milliliter
MuSK	Muskelspezifische Kinase
MuSK-AK	Muskelspezifische Kinase-Autoantikörper
MwSt.	Mehrwertsteuer
Na ⁺	Natriumionen
OD	Orphan Drug
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PSUR	Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte (Periodic Safety Update Reports)
RMP	Risikomanagement-Plan
SGB	Sozialgesetzbuch
SoC	Standard of Care
TAMG	Thymom-assoziierte Myasthenia gravis
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschte Ereignisse
UVA	Ultraviolettstrahlung-A
vs.	Versus
WHO	World Health Organisation
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. 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.

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

1. Sofern als Vergleichstherapie eine Arzneimittelanwendung in Betracht kommt, muss das Arzneimittel grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben.
2. Sofern als Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung in Betracht kommt, muss diese im Rahmen der GKV erbringbar sein.
3. Als Vergleichstherapie sollen bevorzugt Arzneimittelanwendungen oder nichtmedikamentöse Behandlungen herangezogen werden, deren patientenrelevanter Nutzen durch den G-BA bereits festgestellt ist.
4. Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®], im Folgenden als Efgartigimod bezeichnet) wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind angewendet (1).

Entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 handelt es sich bei Efgartigimod um ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug) (2, 3).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel zur Behandlung seltener Leiden, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits 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 (zVT) zu erbringen. Die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens dieser Arzneimittel basiert auf der Zulassungsstudie ADAPT.

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.01.2022 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2021-B-380) (4). In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA eine Therapie nach ärztlicher Maßgabe als zVT für erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis bestimmt. Diese wird als Therapie verstanden, die eine bestmögliche, patientenindividuell optimierte, Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis gewährleistet. Der G-BA nannte folgende Therapien als mögliche Komparatoren für eine klinische Studie: Cholinesteraseinhibitoren, Immunsuppressiva wie Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolatmofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus sowie Eculizumab (4).

Seit dem Beratungsgespräch mit dem G-BA erfolgte eine Anpassung der Indikation. Gemäß der Zulassung ist Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis indiziert, die AChR-AK positiv sind (1).

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Efgartigimod wurden der Fachinformation entnommen (1).

Der Orphan Drug Status von Efgartigimod wurde am 24.06.2022 vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt (3).

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2021-B-380 (4).

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. European Medicines Agency (EMA). "Public summary of opinion on orphan designation. Efgartigimod alfa for the treatment of myasthenia gravis". 2018.
3. European Medicines Agency (EMA). "EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/18/1992". 2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-380. Efgartigimod zur Behandlung generalisierter Myasthenia Gravis.". 2022.

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die generalisierte Myasthenia gravis

Efgartigimod ist zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis indiziert, die AChR-AK positiv sind (1).

Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine Antikörper-vermittelte, potentiell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und auf diese Weise zu einer generalisierten Schwäche der Skelettmuskulatur führt (2, 3). Da die Muskelschwäche zu einer Beeinträchtigung bei der Ausführung alltäglicher Aufgaben, wie z. B. das Kämmen der Haare, Treppensteigen oder Haushaltstätigkeiten führt, wird die Lebensqualität der Patienten durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt (4, 5). Zudem geht eine krisenartige Verschlechterung der Erkrankung (myasthene Krise) mit einer hohen Letalität von 12 % und einer verringerten Lebenserwartung der Patienten (6).

In Europa liegt die Häufigkeit der Erkrankung bei zwei Erkrankten pro 10.000 Personen, womit die Myasthenia gravis zu den seltenen Erkrankungen zählt (7). Dabei ist die Inzidenz bei Frauen im Alter von 20 bis 40 Jahren und bei Männern im Alter von 60 bis 80 Jahren am höchsten (8).

Ursache der Myasthenia gravis

Bei normaler Funktion der Signaltransduktion an der neuromuskulären Endplatte führt ein Aktionspotential an der präsynaptischen Nervenendigung zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle, wodurch die Freisetzung von Acetylcholin und Agrin in den synaptischen Spalt ausgelöst wird. Bindet Acetylcholin daraufhin an AChR an der postsynaptischen Membran, wird die Öffnung von Natriumkanälen gefördert und somit eine Muskelkontraktion ausgelöst (Abbildung 3-1). Für die Aufrechterhaltung der postsynaptischen Strukturen der motorischen Endplatte muss eine Clusterbildung von AChR erfolgen, was durch einen Komplex aus Agrin, dem Lipo-Proteinrezeptor-verwandten Protein 4 (LRP4) und der muskelspezifischen Kinase (MuSK) bewirkt wird (9).

Der Verlust funktionsfähiger AChR an motorischen Endplatten durch Autoantikörper der Immunglobulin G (IgG)-Klasse gegen unterschiedliche Zielstrukturen ist ursächlich für die Myasthenia gravis (10, 11). Als Hauptangriffsort der pathogenen IgG-Antikörper wurde 1976 der AChR identifiziert (12). Neben AChR-Autoantikörpern (AChR-AK) wurden zudem Myasthenia gravis-assoziierte Antikörper gegen die MuSK, LRP4 und andere Proteine der neuromuskulären Endplatte nachgewiesen (Abbildung 3-1) (9). Bei ca. 15 % der Myasthenia gravis-Patienten können keine der genannten Antikörper nachgewiesen werden (13). Für diese seronegativen Patienten werden niedrige Antikörpertiter, Antikörper mit geringerer Affinität oder Antikörper gegen noch nicht identifizierte Zielstrukturen angenommen (2). Somit sind die Antikörper in diesen Fällen nicht mittels Standardmessverfahren nachweisbar (14). Die Mechanismen, die zur Initiierung einer Produktion der Myasthenia gravis-auslösenden Autoantikörper führen, sind bisher nicht ausreichend untersucht. Es wird jedoch von einer Beteiligung des Thymus ausgegangen, da dieser bei der Mehrheit der Myasthenia gravis-Patienten pathologische Veränderungen aufweist (10, 15). Darüber hinaus kann die Myasthenia gravis Ausdruck eines paraneoplastischen Syndroms bei Thymustumoren sein (Thymom-assoziierte Myasthenia gravis, TAMG). Eine funktionelle Beeinträchtigung regulatorischer T-Zellen scheint zur Entstehung der Autoimmunisierung beizutragen (2, 16). Etwa 24 % der Patienten leiden an einer weiteren Autoimmunerkrankung (17). Häufig sind hierbei Patienten mit einer Thymushyperplasie betroffen, bei denen es sich vorrangig um junge Frauen handelt, sodass sich eine hormonelle Beteiligung bei der Pathogenese der Erkrankung vermuten lässt (9, 10).

Im Folgenden wird der Pathogenitätsmechanismus der AChR-AK näher erläutert.

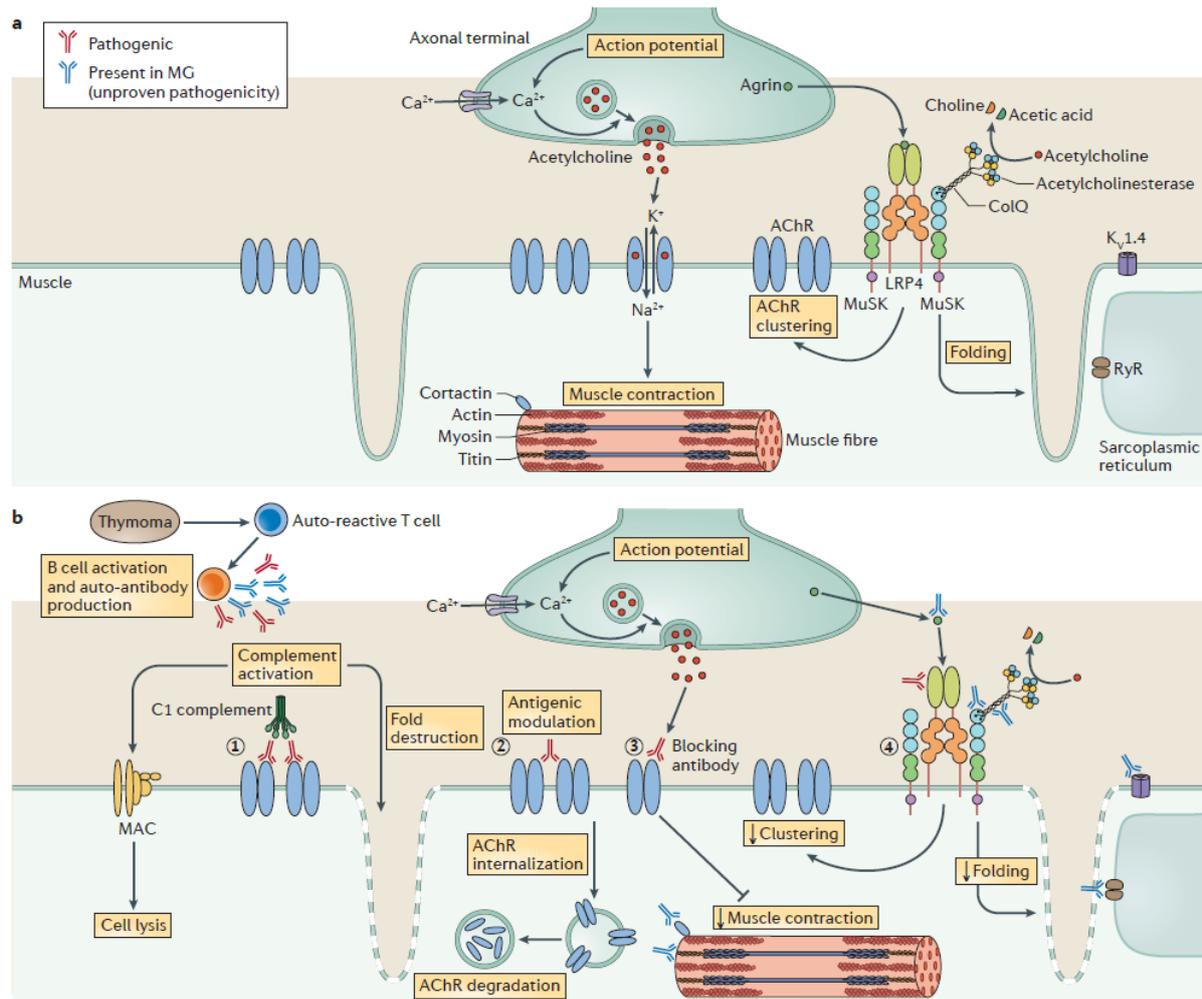


Abbildung 3-1: Signaltransduktion an der motorischen Endplatte

a: Normale Funktion der Signaltransduktion an der motorischen Endplatte. Dargestellt sind die wichtigsten Komponenten, die bei der Myasthenia gravis relevant sind. Ein an der präsynaptischen Nervenendigung ankommendes Aktionspotential bedingt die Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und die Freisetzung von Acetylcholin und Agrin in den synaptischen Spalt. Durch die Bindung von Acetylcholin an AChR der postsynaptischen Membran, wird die Öffnung von Natriumkanälen gefördert und somit eine Muskelkontraktion ausgelöst.

b: Pathogenitätsmechanismen der Myasthenia gravis-assoziierten Autoantikörper. AChR-AK rekrutieren das Komplementsystem, begünstigen die Internalisierung und den Abbau von AChR und blockieren die Acetylcholin-Bindestelle der AChR (1 bis 3). MuSK-AK und LRP4-AK blockieren die Interaktion von MuSK und LRP4.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach (9)

Autoantikörper gegen den Acetylcholinrezeptor

Etwa 80 % der Myasthenia gravis-Patienten sind AChR-AK positiv (2). AChR-AK gehören dem IgG1- und dem IgG3-Subtyp der IgG-Antikörper an (2, 11). Ein Mechanismus, durch den die Antikörper die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen, ist eine sterische Blockade der Bindestellen der Rezeptoren für Acetylcholin (9, 10, 18).

Darüber hinaus sind sie in der Lage eine Aktivierung des Komplementsystems zu vermitteln, wodurch eine Zerstörung der AChR erfolgt. Des Weiteren stimulieren AChR-AK eine vermehrte Endozytose der Rezeptoren und führen dadurch zu einer Verringerung der Rezeptordichte an der postsynaptischen Membran. Schließlich kommt es zur Lyse der postsynaptischen Membran durch Membranangriffskomplexe nach Aktivierung des Komplementsystems (9, 10, 18). Die geschädigte postsynaptische Membran weist infolgedessen eine verringerte elektrophysiologische Reaktion auf Acetylcholin auf. Zudem kommt es zu einem Verlust von spannungsabhängigen Natriumkanälen, wodurch der benötigte Schwellenwert des Endplattenpotentials zur Auslösung eines Muskelaktionspotentials erhöht wird (11). In Summe führen diese Mechanismen zu einer gestörten Signaltransduktion und einer verminderten bzw. fehlenden Auslösung eines Muskelaktionspotentials, was zum klinischen Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche führt (2, 9, 19).

Diagnose der Myasthenia gravis

Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert (20). Dieses und weitere Anzeichen einer Myasthenia gravis können mittels einer differenzierten Anamnese festgestellt werden. Hierzu zählt die gezielte Nachfrage zu Symptomen wie Doppelbildern, Ptosis, Kau- und Schluckbeschwerden, mit ggf. einhergehendem Gewichtsverlust, abnormer Ermüdung insbesondere proximaler Muskelgruppen unter Belastung sowie eine transiente Verschlechterung der Symptome bei Infekten, bei Einnahme bestimmter Medikamente oder während der Menstruation (15). Ein Verdacht auf eine Myasthenia gravis kann durch weiterführende Diagnostik bestätigt werden. Zu diesem Zweck werden pharmakologische Tests, bei denen eine Verbesserung kurz nach der Verabreichung von Edrophonium (i. v.) oder Pyridostigmin (oral) zu beobachten ist sowie elektrophysiologische Tests mit repetitiver Nervenstimulation zum Nachweis einer postsynaptischen neuromuskulären Übertragungsstörung verwendet. Einen hohen Stellenwert hat die Labordiagnostik, die bei einem typischen klinischen Syndrom durch einen serologischen Nachweis relevanter Autoantikörper die Krankheit nachweist (15, 21). Daten deuten darauf hin, dass die Erkrankung vor allem in der älteren Population unterdiagnostiziert zu sein scheint (22).

Klassifikation der Myasthenia gravis

Die Klassifikation der Myasthenia gravis erfolgt anhand des maximalen klinischen Schweregrads unter Verwendung der Einteilung der amerikanischen Myasthenia gravis Gesellschaft (MGFA) (Tabelle 3-1) (15, 23).

Tabelle 3-1: Klassifikation der Myasthenia gravis nach den Kriterien der MGFA

Klassifikation	Charakteristika
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leichte bis mäßige generalisierte Myasthenie mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, häufig einschließlich der Augenmuskeln
III	mäßige generalisierte Myasthenie, häufig einschließlich der Augenmuskeln
IV	schwere generalisierte Myasthenie
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung, ausgenommen im Rahmen eines routinemäßigen postoperativen Managements ^a
Subgruppen der Klassen II bis IV	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen
a: Die Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht Klasse IVB Quelle: (15, 23)	

In der Klinik wird die Myasthenia gravis zudem anhand ihrer klinischen Erscheinungsform, des Antikörperstatus, dem Alter zu Krankheitsbeginn, sowie der Thymuspathologie in Subgruppen eingeteilt (Tabelle 3-2) (10, 15). Auf diese Weise wird eine Myasthenia gravis, die primär durch AChR-AK ausgelöst wird, gemäß dem typischen Alter zu Krankheitsbeginn in eine Early-onset Myasthenia gravis (EOMG) und eine Late-onset Myasthenia gravis (LOMG) unterteilt. Während die EOMG im Alter von bis zu 50 Jahren einsetzt, tritt die LOMG bei älteren Patienten auf. Mit Ausnahme der Thymom-assoziierten Myasthenia gravis, die in den meisten Fällen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren auftritt, besteht für die weiteren Subgruppen der Myasthenia gravis kein charakteristisches Alter zu Krankheitsbeginn. Darüber hinaus unterscheiden sich die Subgruppen in der typischerweise vorliegenden Thymuspathologie. So zeigt sich bei vielen Patienten mit EOMG eine lymphofollikuläre Hyperplasie des Organs (Thymushyperplasie; auch Thymitis genannt) mit Auftreten von Keimzentren, wohingegen bei LOMG-Patienten vornehmlich Atrophien zu beobachten sind. Bei Patienten mit MuSK-AK oder LRP4-AK liegt typischerweise keine Thymuspathologie vor (10, 15).

Tabelle 3-2: Subgruppen der Myasthenia gravis

Subgruppe	Antikörperstatus	Alter zu Krankheitsbeginn	Thymuspathologie
Early-onset Myasthenia gravis (EOMG)	AChR-AK	≤ 45 Jahre	Hyperplasie
Late-onset Myasthenia gravis (LOMG)	AChR-AK andere	≥ 45 Jahre	Atrophie
Thymom-assoziierte Myasthenia gravis (TAMG)	AChR-AK	jedes Alter, meistens 40 – 60 Jahre	Thymom (WHO-Typ A, AB, B1, B2 und B3)
MuSK-AK-assoziierte Myasthenia gravis	MuSK-AK	jedes Alter, meistens jüngere Patienten	keine
LRP4-AK-assoziierte Myasthenia gravis	LRP4-AK	jedes Alter	keine
Seronegative Myasthenia gravis	keine detektierbar	jedes Alter	variabel
Okuläre Myasthenie ^a	AChR-AK MuSK-AK LRP4-AK keine detektierbar	jedes Alter	variabel

a: Die Subgruppe okuläre Myasthenie umfasst ausschließlich Patienten mit okulären Symptomen, ohne Schwäche anderer Muskeln.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (10, 15)

Klinische Manifestation der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine klinisch-pathogenetisch heterogene Erkrankung (10). Zumeist beginnt die Erkrankung jedoch in Form einer okulären Myasthenie, die sich in einer Diplopie und Ptosis aufgrund einer Schwäche der Augenmuskeln äußert. Bei etwa 80 % der Betroffenen entwickelt sich aus der okulären Myasthenie eine generalisierte Form der Erkrankung (15). Nach ein bis drei Jahren okulärem Verlauf ist eine Generalisierung unwahrscheinlich. Während bei der okulären Myasthenie ausschließlich die extraokulären Muskeln von der Muskelschwäche betroffen sind, ist die generalisierte Myasthenia gravis durch eine Schwäche der bulbären Muskeln, der Extremitäten und der axialen Muskulatur gekennzeichnet. Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe. So werden durch eine Schwäche der bulbären Muskulatur das Sprechen, Schlucken und Kauen beeinträchtigt. Die Schwäche der axialen Muskulatur resultiert in einer Schwäche der Rumpf- und Kopfhaltemusculatur. Eine Beteiligung der unteren Extremitäten äußert sich in einem instabilen Gang, während eine Schwäche der oberen Muskeln der Extremitäten Schwierigkeiten beim Heben der Arme verursacht (4, 24, 25). 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. Charakteristisch nehmen die Krankheitssymptome in Abhängigkeit der muskulären Tätigkeit tagsüber zu und verbessern sich in Ruhephasen (20).

Auswirkungen der Myasthenia gravis auf die Lebensqualität

Da Myasthenia gravis-Patienten aufgrund der Muskelschwäche bereits bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Treppensteigen, dem Kämmen der Haare oder der Haushaltsführung eingeschränkt sind, ist etwa ein Drittel der Patienten auf die Betreuung durch einen Lebenspartner oder eine Pflegekraft angewiesen (4, 5). Die Beeinträchtigung durch die Muskelschwäche äußert sich zudem durch Probleme beim Gehen, sowie einer zunehmenden Muskelschwäche bei körperlicher Belastung (5, 20). Bei Beteiligung der Atemmuskulatur und damit verbundener Verminderung der Vitalkapazität, z. B. im Rahmen von akuten Exazerbationen, kann die allgemeine körperliche Belastbarkeit deutlich eingeschränkt sein (26). Patienten sind darüber hinaus häufig nicht in der Lage Auto zu fahren, da eine okuläre Symptomatik zur Sehbehinderung führt oder eine Muskelschwäche der Arme verhindert, dass die Betroffenen ein Lenkrad halten können. Insgesamt werden Myasthenia gravis-Patienten somit in ihrer Mobilität und Unabhängigkeit stark eingeschränkt (4, 5, 26). Zusätzlich zu der Muskelschwäche sind zwischen 44 und 82 % der Myasthenia gravis-Patienten von Fatigue betroffen, wobei eine starke Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Prävalenz sowie dem Ausmaß der Fatigue besteht (27, 28). Diese beeinträchtigt die Ausführung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens und übt somit einen negativen Einfluss auf Lebensqualität der Patienten aus (28). Ungeachtet der aktuellen Therapieoptionen kommt es zu keiner ausreichenden Linderung der Myasthenia gravis-Symptomatik, wodurch die Krankheitslast der Patienten auch unter Therapie bestehen bleibt (27). Zudem kann es durch Nebenwirkungen der aktuellen Therapeutika zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität kommen.

Funktionelle Einschränkungen und eine schnelle Ermüdbarkeit beeinträchtigen bei Fortschreiten der Erkrankung die Arbeitsfähigkeit von Betroffenen. So gaben bei der Befragung von 1.660 Myasthenia gravis-Patienten der deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) etwa 73 % der Patienten an, Einschränkungen im Berufsleben aufgrund der Myasthenia gravis erlebt zu haben (17). Ein deutlicher Einfluss der Erkrankung auf die Berufstätigkeit der Patienten wurde bereits 11 Jahre zuvor im Rahmen einer Befragung der DMG-Mitglieder festgestellt (20). Entsprechend besteht bei Myasthenia gravis-Patienten, zwei Jahre nach der Diagnose, ein etwa sechsfach höheres Risiko für eine Arbeitslosigkeit (26, 29). Insgesamt beläuft sich die Beschäftigungsquote bei Myasthenia gravis-Patienten auf etwa 50 % (30). Durch den negativen Einfluss der Myasthenia gravis auf das Berufsleben, sowie die Betreuungsbedürftigkeit der Betroffenen entsteht eine zusätzliche finanzielle Belastung für Myasthenia gravis-Patienten und ihre Angehörigen (5, 26, 30, 31). Folglich ist die Teilhabe sowohl am sozialen als auch am beruflichen Leben durch die Erkrankung eingeschränkt.

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 einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten besitzen (5, 17, 20, 26, 32).

Fast die Hälfte der Patienten leidet somit unter Angststörungen und etwa ein Drittel der Betroffenen leiden an Depressionen (32). Dabei zeigte eine Studie den Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Krankheitsschwere der Myasthenia gravis und einer Verschlechterung von Depressionen und Angststörungen (26). Darüber hinaus korrelierten eine längere Krankheitsdauer der Myasthenia gravis, die Krankheitsschwere sowie Myasthenia gravis-induziertes Atemversagen mit erhöhten Depressionsraten (32).

Die eingeschränkte Muskelfunktion führt zusätzlich zu einer schlechten Körperhaltung und damit verbundenen Schmerzen, sowie einem erhöhten Risiko für eine Schlafapnoe (4). Patienten, bei denen die Erkrankung durch Standardtherapien nicht adäquat kontrolliert werden kann, machen, je nach Quelle, etwa 10 bis 30 % der Myasthenia gravis-Patienten aus (24, 26, 33, 34). In dieser Gruppe kommt es häufiger zu myasthenen Krisen, die mit einer hohen Letalität von 12 % einhergehen, Hospitalisierungen und schweren, lebensbedrohlichen Exazerbationen als bei Patienten, bei denen eine Wirkung von konventionellen Therapien erkennbar ist. Insgesamt stellt die refraktäre Myasthenia gravis sowohl für die Patienten als auch das Gesundheitssystem eine erhebliche Belastung dar (5, 6, 33, 34).

Charakterisierung der Zielpopulation

Bei der Zielpopulation des vorliegenden Dossiers handelt es sich um erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind (1). Die Charakterisierung und Definition der Größe der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlung der Myasthenia gravis

Bei der Behandlung der Myasthenia gravis finden verschiedene Aspekte, wie klinische Charakteristika (okuläre oder generalisierte Erkrankung mit leicht-, mittelgradiger oder schwerer Ausprägung), Patientenalter, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und Kontraindikationen für bestimmte Therapien, Berücksichtigung. Ziel ist eine langfristig stabile Remission. Nicht alle Substanzen, die in der Praxis seit vielen Jahren eingesetzt werden, besitzen eine Zulassung für diese Indikation. 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 (8, 15, 35).

Eine Immunsuppression ist zumindest über mehrere Jahre, teilweise aber auch lebenslang erforderlich. Gemäß der S2k-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie (DGN) wird hierbei eine Stufentherapie empfohlen, die aus einer Basistherapie sowie einer Eskalationstherapie besteht und sowohl zugelassene als auch off-label Therapien einschließt (15). Eine Übersicht der empfohlenen Therapieoptionen ist in Tabelle 3-3 dargestellt.

Tabelle 3-3: Stufentherapie der Myasthenia gravis

Therapiestufe	Erste Wahl	Zweite Wahl
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) • Proteasom-inhibitoren • Immunoablation, Myeloablation, Stammzelltransplantation
a: In der Indikation Myasthenia gravis zugelassene Therapieoptionen b: In der Indikation Myasthenia gravis nicht zugelassene, aber erstattungsfähige Therapieoption Quelle: (15, 36)		

Im folgenden Abschnitt werden die aktuellen Behandlungsmöglichkeiten in der Indikation näher erläutert.

Symptomatische Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren

Cholinesteraseinhibitoren stellen die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme dar und werden in der Versorgungsrealität breit eingesetzt (15, 20, 37). Sie wirken über eine reversible Blockade der Acetylcholinesterase und eine Steigerung des Acetylcholin-Angebots im synaptischen Spalt (15). Ihre Wirkdauer ist auf wenige Stunden begrenzt (38, 39).

Pyridostigmin ist für die Therapie der Myasthenia gravis zugelassen und wird insbesondere für die orale, symptomatische Langzeitbehandlung empfohlen (15, 39). Es hemmt die Hydrolyse des Neurotransmitters Acetylcholin im synaptischen Spalt und erhöht somit die Anzahl an Interaktionen zwischen Acetylcholin und AChR (38). Der Einsatz von Pyridostigmin als initiale, symptomatische Behandlung der Myasthenia gravis wird neben der Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) auch durch die Leitlinie der Association of British Neurologists und die internationale Konsensusleitlinie, die im Auftrag der MGFA erstellt wurde, empfohlen (15, 35, 40). Es bestehen jedoch keine randomisierten, kontrollierten Studien zur Anwendung von Pyridostigmin, die eine evidenzbasierte Empfehlung ermöglichen würden. Stattdessen gründet der Einsatz auf Beobachtungsstudien und der täglichen klinischen Erfahrung (15, 37, 41). Zudem deuten Daten darauf hin, dass die Wirksamkeit von Pyridostigmin im Verlauf von Wochen oder Monaten nachlässt (42). Dabei kommt es zu einem Verlust von postsynaptischen AChR sowie einer verringerten Amplitude des Endplattenpotentials an der motorischen Endplatte (37, 43).

Bei seltener Bromid-Unverträglichkeit kann alternativ Ambenonium-Chlorid eingesetzt werden. Neostigmin, ein weiterer Cholinesterasehemmer, ist für die orale Therapie in Deutschland nicht mehr verfügbar. Andere Cholinesterasehemmer werden zur Therapie der Myasthenia gravis nicht empfohlen (15). Typische unerwünschte cholinerge Wirkungen von Cholinesterasehemmern sind gastrointestinale Beschwerden wie Übelkeit und Diarrhoe, vermehrter Speichelfluss (Hypersalivation), erhöhte Bronchialsekretion, vermehrtes Schwitzen oder Bradykardie (15, 37, 39).

Patienten, die unter einer symptomatischen Behandlung mit Cholinesterasehemmern unzureichend eingestellt sind, sollen eine immunsuppressive Therapie erhalten. Im Folgenden wird die Basistherapie der Myasthenia gravis näher erläutert.

Basistherapie

Im Rahmen der Basistherapie werden in erster Linie Azathioprin und Glukokortikosteroide als Mono- oder Kombinationstherapie zur Immunsuppression genutzt. Bei Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen auf diese Therapien wird alternativ der off-label Einsatz von Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolatmofetil oder Tacrolimus empfohlen. Die Wahl des geeigneten Wirkstoffs wird patientenindividuell getroffen (15).

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide werden zur kurz- und mittelfristigen Immunsuppression als Mono- oder überwiegend als Kombinationstherapie mit einem Steroid-sparenden Immunsuppressivum eingesetzt (15, 44). Dabei sind die Glukokortikosteroide Prednison und Prednisolon in der Indikation Myasthenia gravis zugelassen (45, 46). Glukokortikosteroide zeigen eine hohe Ansprechrate von bis zu 70 bis 80 % innerhalb weniger Wochen (10, 15). Aufgrund der Diversität ihrer Wirkmechanismen kann der Einsatz von Glukokortikosteroiden mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen, wie verminderter Glukosetoleranz, Osteoporose, Volumenretention mit arterieller Hypertonie und Magen-Darm-Ulcera einhergehen (44, 45). Dabei stellen sowohl die Dosierung als auch die Dauer der Therapie wichtige Risikofaktoren für das Auftreten von Nebenwirkungen dar. Während die Häufigkeit von Nebenwirkungen wie Ekchymose, cushingoide Merkmale, pergamentartige Haut, Beinödeme oder Schlafstörungen mit steigender Dosierung zunimmt, folgen andere Nebenwirkungen, wie Gewichtszunahme, Epistaxis, Glaukome, Depressionen oder Bluthochdruck einem Schwellenwert-Dosis-Wirkungsmuster, bei dem es jenseits eines bestimmten Schwellenwerts zu einer erhöhten Häufigkeit der Nebenwirkungen kommt (44). Jedoch besteht nur wenig Evidenz aus kontrollierten Studien zur optimalen Dosierung von Glukokortikosteroiden, sodass eine Therapie mit Glukokortikosteroiden von individuellen Faktoren und Komorbiditäten abhängt (15, 35, 40). Da es bei der Behandlung der Myasthenia gravis mit Glukokortikosteroiden zu einer initialen Symptomverschlechterung kommen kann, empfiehlt sich eine stationäre Einstellung der Therapie bei Patienten mit schweren bulbären Verläufen (45, 46). Bei einer andauernden Therapie, wie es eine chronische Erkrankung wie die Myasthenia gravis erfordert, sind zudem regelmäßige ärztliche Untersuchungen, sowie augenärztliche Kontrollen in dreimonatigen Abständen angezeigt (45).

Nach Stabilisierung der Symptomatik soll für die Erhaltungstherapie die minimale effektive Dosis angestrebt werden (15).

Azathioprin

Azathioprin ist das einzige zugelassene, nichtsteroidale Immunsuppressivum für die Myasthenia gravis (15). Durch Azathioprin wird über mehrere Stufen eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese und somit eine Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter B- und T-Lymphozyten bewirkt (47). Aufgrund dieses Wirkmechanismus setzt die klinische Wirkung im Vergleich zu Glukokortikosteroiden deutlich später und zu Beginn weniger verlässlich ein, weshalb Azathioprin zu Beginn der Therapie in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht wird (15, 47, 48).

Eine randomisiert-kontrollierte Studie zeigte die Überlegenheit einer Kombinationstherapie mit Prednisolon gegenüber einer Prednisolon-Monotherapie (15). Die Wirkung wurde jedoch erst nach einer Behandlungsdauer von 12 bis 18 Monaten deutlich. Bei 10 bis 20 % der Patienten kann mit Azathioprin auch in Kombination mit hochdosierten Glukokortikosteroiden keine befriedigende Stabilisierung erreicht werden, sodass andere Immunsuppressiva eingesetzt werden (15). Zudem bestehen einige Kontraindikationen und die Gefahr von seltenen schweren Nebenwirkungen, wie z. B. schweren opportunistischen Infektionen oder einer gesteigerten UVA-Photosensibilität mit erhöhter Inzidenz von Hautkrebs. Auch wurde ein erhöhtes Risiko für andere Tumorerkrankungen unter einer Dauerbehandlung mit Azathioprin beschrieben (15, 47). Da mit zunehmender Dauer der Immunsuppression schwerwiegende therapieassoziierte Begleiterkrankungen auftreten, sollte eine Therapiedauer von mehr als zehn Jahren mit Azathioprin vermieden werden (15).

Mycophenolatmofetil

Mycophenolatmofetil ist in der Indikation nicht zugelassen, jedoch bei Unverträglichkeit oder Therapieresistenz gegenüber Azathioprin, sowie in Fällen, in denen die Glukokortikosteroiddosierung nicht auf einen Wert unterhalb der Cushing-Schwelle (mehr als 7,5 mg Prednisolon-Äquivalent pro Tag) gesenkt werden kann, erstattungsfähig (15, 36). Die Datenlage zu diesem Wirkstoff ist begrenzt, es bestehen lediglich Hinweise aus unkontrollierten Kohortenstudien, dass ein positiver Effekt sowohl in der Monotherapie als auch in Kombination mit Prednisolon eintritt. Dieser lässt sich jedoch erst verzögert nach ca. sechs Monaten Behandlung erkennen (15, 49-51). Dem gegenüber stehen die Daten zweier doppelt-verblindeter, randomisierter, kontrollierter Studien, die keinen Vorteil für eine Therapie mit Mycophenolatmofetil belegen konnten (52-54). Mycophenolatmofetil ist stark teratogen und in der Schwangerschaft kontraindiziert (55).

Calcineurininhibitoren

Bei Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten gegenüber einer Standardtherapie mit Azathioprin und Glukokortikosteroiden kann der off-label Einsatz der Calcineurininhibitoren Ciclosporin A und Tacrolimus erwogen werden (15, 35). Diese inhibieren selektiv die Transkription proinflammatorischer Zytokine und IL-2 in T-Lymphozyten und hemmen somit die Immunreaktion (15, 56). Während für Tacrolimus keine ausreichend lange, randomisierte und verblindete kontrollierte Studien verfügbar sind, konnte die Wirksamkeit von Cyclosporin A im Rahmen einer randomisierten kontrollierten Studie bestätigt werden (8, 48). Der Einsatz beider Wirkstoffe wird jedoch durch ihre schwerwiegenden Nebenwirkungen stark eingeschränkt (4, 8, 48). Hierzu zählen Enzephalopathie, Bluthochdruck und Tremor. Zudem wirken Ciclosporin A und Tacrolimus nephrotoxisch, was eine engmaschige Überwachung der Patienten notwendig macht (4, 8, 25, 48).

Methothrexat

Methotrexat ist ein Folsäureanalogon das bei der Behandlung von onkologischen und Autoimmunerkrankungen eingesetzt wird (57). Durch Methotrexat wird die Proliferation aktivierter T- und B-Lymphozyten gehemmt und die Anzahl von antikörperproduzierenden Plasmazellen reduziert (48). Methotrexat ist in der Indikation nicht zugelassen, kann jedoch als steroidsparendes Mittel bei Myasthenia gravis-Patienten in Betracht gezogen werden, bei denen andere Therapieoptionen versagt haben (8, 15, 58). Obwohl Methotrexat bereits seit mehreren Jahrzehnten zur Behandlung der Myasthenia gravis eingesetzt wird, ist die verfügbare Evidenz gering und die Wirksamkeit von Methotrexat konnte in kontrollierten, randomisierten Studien nicht belegt werden (15, 40, 58, 59). Eine Behandlung mit Methotrexat kann schwere Nebenwirkungen, wie Schädigungen der Leber, Nierenfunktionsstörungen und Knochenmarksdepressionen, bedingen (15). Zudem wirkt Methotrexat teratogen, weshalb eine Anwendung während einer Schwangerschaft oder innerhalb der Stillzeit kontraindiziert ist (35, 40).

Eskalationstherapie

Kann mithilfe der Basistherapie keine ausreichende Kontrolle der Erkrankung erreicht werden, werden weitere Substanzen zur Remissionserhaltung empfohlen. Hierzu zählen neben Eculizumab, der monoklonale Antikörper Rituximab, sowie das alkylierende Zytostatikum Cyclophosphamid.

Rituximab

Rituximab ist ein monoklonaler CD20-Antikörper, der zu einer B-Zell-Depletion führt und in Fällen mit schwerer generalisierter Myasthenie, bei denen die klassischen Therapieoptionen versagt haben, gemäß Leitlinie der DGN eingesetzt werden kann (15). Rituximab ist in der Indikation nicht zugelassen. Einzelfallberichte zeigen, dass Patienten jedoch von dieser Therapie profitieren können (15, 60). Zu berücksichtigen ist das Risiko seltener schwerer Nebenwirkungen, einschließlich der progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (61). In Anbetracht der möglichen Nebenwirkungen, sollte eine Therapie mit Rituximab gemäß der deutschen S2k-Leitlinie lediglich für Patienten mit schwerer, generalisierter Myasthenia gravis, bei denen klassische Therapieoptionen versagt haben, in Erwägung gezogen werden (15). Gegen einen Nutzen von Rituximab in der Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis spricht eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Phase-II-Studie. Im Rahmen der Studie wurde ein Nutzen von Rituximab gegenüber Placebo, jeweils mit einer begleitenden immunsuppressiven Therapie, untersucht. Für den primären Endpunkt der Studie, der als eine Reduktion der begleitenden Steroiddosis um $\geq 75\%$, ohne eine Verschlechterung der Symptomatik definiert war, konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt werden. Dies traf auch auf alle weiteren Wirksamkeitsendpunkte der Studie zu (62).

Eculizumab

Eculizumab ist zur Behandlung erwachsener Patienten mit einer AChR-AK seropositiven refraktären generalisierten Myasthenia gravis zugelassen. Über die Hemmung der terminalen Komplementaktivität blockiert Eculizumab die Bildung von Membranangriffskomplexen und folglich die Lyse der postsynaptischen Membran (63). Im Rahmen der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie REGAIN (NCT01997229) zeigten mehrere sekundäre Endpunkte einen potenziellen Nutzen von Eculizumab, jedoch lag für den primären Endpunkt Verbesserung des Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo vor (64, 65). Da durch Komplementinhibitoren einer der wichtigsten Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger beeinträchtigt wird, besteht bei ihrem Einsatz das Risiko von opportunistischen Infektionen (18). Aufgrund dieses Wirkmechanismus wird die Anfälligkeit der Patienten für Meningokokkeninfektionen erhöht, weshalb eine Therapie mit Eculizumab eine vorangehende Meningokokkenimpfung, sowie eine Überwachung bezüglich Frühzeichen einer Meningokokkeninfektion erfordert (18, 63). Ohne einen aktuellen Impfschutz gegen Meningokokken kann eine Therapie mit Eculizumab eingeleitet werden, sofern die Patienten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach der Meningokokkenimpfung erhalten (63). Da eine Impfung eine zusätzliche Aktivierung des Komplementsystems hervorrufen kann, kann es hierbei zu einer Verstärkung der Symptome kommen (63).

Cyclophosphamid

Das alkylierende Zytostatikum kann bei sehr schwerem Krankheitsverlauf nach Versagen der Standardtherapie eingesetzt werden. Es liegen positive Erfahrungen und kleine unkontrollierte Fallserien mit verschiedenen Therapieschemata vor (15, 66). Jedoch kann eine Therapie mit Cyclophosphamid ursächlich für gravierende Spätkomplikationen, wie Malignome, Lungenfibrose oder Myokardschäden sein. Eine Behandlung mit Cyclophosphamid wird daher durch die deutsche S2k-Leitlinie lediglich für ausgewählte Patienten mit einem sehr schweren, lebensbedrohlichen Verlauf der Myasthenia gravis als Therapieoption genannt. (15).

Interventionstherapie

Zur Krisenintervention oder zur Verhinderung einer krisenartigen Verschlechterung sowie in besonderen Situationen zur kurzfristigen Symptomstabilisierung stehen die Gabe von intravenösen Immunglobulinen (IVIG), die Plasmapherese oder die Immunadsorption zur Verfügung (2, 15). Mit den zwei zuletzt genannten Verfahren wird eine relevante Reduktion der Serumkonzentrationen von Immunglobulinen erreicht. IVIG wirken über die Verminderung der Halbwertszeit pathogener Immunglobuline sowie über andere immunmodulatorische Effekte (2). Für IVIG besteht eine Erstattungsfähigkeit im Fall einer myasthenen Krise oder einer schweren Exazerbation auch unter einer laufenden immunsuppressiven Langzeittherapie (36). Bei unzureichender Stabilisierung unter einer medikamentösen Behandlung können IVIG zur Erhaltungstherapie über längere Zeit eingesetzt werden. Darüber hinaus werden in Einzelfällen Patienten mit Kontraindikationen für die klassische Immuntherapie dauerhaft mit IVIG therapiert (15). Allerdings besteht durch die pleiotrope Wirkung das Risiko von unerwünschten Ereignissen, wie kardiovaskulären Ereignissen oder seltenen Ereignissen wie ein akutes Nierenversagen (2).

Alle drei Therapieoptionen führen nach Anwendung nur zu einer temporären Stabilisierung der Erkrankung. Die Wahl des Verfahrens wird auf Basis von patientenindividuellen Faktoren, wie Begleiterkrankungen und Kontraindikationen, sowie strukturellen Bedingungen, z. B. der Verfügbarkeit, getroffen (15, 35).

Thymektomie

Aufgrund der pathogenetischen Relevanz wird eine Thymektomie in allen Fällen mit Thymomnachweis empfohlen (15, 35, 40). Bei Patienten mit generalisierter Myasthenie mit einer EOMG empfehlen die Autoren der S2k-Leitlinie und die Leitlinie der britischen Fachgesellschaft die Thymektomie innerhalb der ersten zwei Jahre nach Diagnosestellung, sofern die Patienten AChR-AK positiv sind (15, 35). Der Nutzen einer Thymektomie bei AChR-AK positiven Patienten mit nicht-thymomatöser Myasthenia gravis konnte im Rahmen einer internationalen, randomisierten Studie demonstriert werden. Hierbei zeigte sich bei Patienten, die zusätzlich zu einer Standardtherapie mit Prednison eine Thymektomie erhielten eine reduzierte Symptomlast sowie ein verringerter Prednisondosierung im Vergleich zu einer Monotherapie mit Prednison (67).

Bedarfsdeckung durch Efgartigimod

Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Dies trifft neben Efgartigimod nur auf die Wirkstoffe Azathioprin, Pyridostigminbromid, Neostigminmetilsulfat, Distigminbromid sowie die Glukokortikosteroide Prednison und Prednisolon zu (39, 45-47, 68, 69). Zudem ist der monoklonale Antikörper Eculizumab für die Behandlung der refraktären generalisierten Myasthenia gravis bei AChR-AK positiven Patienten zugelassen (63). Es besteht jedoch eine Diskrepanz zwischen den in der Indikation zugelassenen und den in der Leitlinie empfohlenen Medikamenten. Off-label werden dort Mycophenolatmofetil, Ciclosporin A, Tacrolimus, Rituximab, Cyclophosphamid und Proteasominhibitoren als Therapieoptionen genannt (15).

Die verfügbaren Therapieoptionen die Erkrankung nicht ausreichend kontrollieren, sodass bei bis zu einem Drittel der Patienten kein Behandlungserfolg erzielt wird oder starke Nebenwirkungen auftreten (5, 24, 26, 33, 34). Bei fehlender frühzeitiger Stabilisierung kann die Erkrankung einen schweren, krisenartigen Verlauf zeigen und mit psychischen Komorbiditäten einhergehen (17, 26). Die derzeit verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten wirken überwiegend immunsuppressiv mit verzögertem oder fehlendem Ansprechen und mit Auftreten von Toxizitäten (15, 35). 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 (70, 71). Dieser pharmakodynamische Effekt ging in der Phase-III-Studie ADAPT mit einem klinischen Ansprechen einher. Die Behandlung mit Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie (SoC) der Patienten bewirkte bereits nach ein bis vier Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome gegenüber Placebo in Kombination mit SoC (71). Somit zeigt Efgartigimod einen deutlich schneller einsetzenden Therapieeffekt als aktuelle Standardtherapien zur Immunsuppression, wie Azathioprin und Mycophenolatmofetil (15). Des Weiteren war das Ansprechen nach Wiederholung der Behandlung reproduzierbar (71).

Der Vorteil eines flexiblen Dosierungsschemas liegt in einer patientenindividuellen Behandlungsstrategie. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann also abhängig von der Dauer des Ansprechens individuell gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen ermöglicht und somit der Therapieaufwand für den Patienten reduziert.

Die eingesetzten Therapien zur Behandlung der Myasthenia gravis gehen häufig mit potentiell schweren Nebenwirkungen einher, die wie im Fall von Glukokortikosteroiden (u. a. cushingoide Merkmale, Osteoporose), Azathioprin (u. a. Tumorerkrankungen, opportunistische Infektionen) und Methotrexat (u. a. Leerschäden, Nierenfunktionsstörungen) zu einer Begrenzung der Anwendungsdauer führen (15, 44, 45, 47). Ein weiterer Vorteil von Efgartigimod im Vergleich zu bestehenden Standardtherapien ist die sehr gute Verträglichkeit. So wurden in der ADAPT-Studie weniger unerwünschte Ereignisse (UE) im Efgartigimod-Behandlungsarm berichtet als im Vergleichsarm (75,4 % versus 84,4 %) (72). Die Mehrzahl der beobachteten UE waren leicht- oder mittelgradig. Der Anteil an Patienten, der ein Ereignis des Schweregrades Grad ≥ 3 aufwies, war in beiden Studienarmen ähnlich verteilt (7,7 % im Efgartigimod-Behandlungsarm und 10,9 % im Vergleichsarm) (72). Zudem besteht durch die Zusatztherapie mit Efgartigimod die Möglichkeit, die Dosis der nebenwirkungsträchtigen Standardmedikationen wie z. B. Glukokortikosteroiden zu reduzieren.

Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei AChR-AK positiven Patienten fehlen bis heute gezielt an der Krankheitsursache wirkende Therapien, die die Erkrankung in der Gesamtheit der Patientenpopulation ausreichend und langfristig kontrollieren. Mit Efgartigimod steht den Betroffenen das erste Mal ein an den pathogenen Autoantikörpern wirkendes Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Krankheitsursache zur Verfügung. Efgartigimod stellt eine zielgerichtete, sehr gut verträgliche Therapie der generalisierten Myasthenia gravis dar und deckt den therapeutischen Bedarf der AChR-AK positiven Patienten, die unter der Krankheitslast und den unzureichenden sowie nebenwirkungsreichen Therapieoptionen leiden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Eine systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2010, die Ergebnisse aller bevölkerungsbezogenen epidemiologischen Studien zur Myasthenia gravis weltweit zusammenfasste, zeigte eine Prävalenzrate der Myasthenia gravis zwischen 1,5 und 17,9 pro 100.000 sowie eine Inzidenzrate von 0,18 bis 2,1 pro 100.000 (73). Die Erkrankung beginnt zumeist in der okulären Form, aus der sich bei etwa 80 % der Betroffenen eine generalisierte Myasthenia gravis entwickelt (15).

Efgartigimod ist zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind zugelassen (1). Im Folgenden wird die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung generalisierte Myasthenia gravis dargestellt.

Methodik

Datenbasis

Um die Prävalenz und Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis in Deutschland zu bestimmen, wurde eine Analyse auf Basis von anonymisierten Daten von etwa sechs Millionen Patienten aus der Datenbank der GWQ ServicePlus AG Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen der Jahre 2010 bis 2020 durchgeführt. Die GWQ ist ein GKV-Verband von Betriebskrankenkassen (BKK).

Herleitung der prävalenten und inzidenten Population

Efgartigimod ist zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind zugelassen (1). Für die Herleitung der Prävalenz und Inzidenz der Grunderkrankung generalisierte Myasthenia gravis wurden folgende Herleitungsschritte definiert (vergleiche auch Abbildung 3-2):

1. Patienten mit Myasthenia gravis

Im ersten Herleitungsschritt wurden Patienten mit Myasthenia gravis in der GWQ-Datenbank identifiziert. Patienten mit mindestens einer bestätigten primären oder sekundären stationären Diagnose für Myasthenia gravis oder zwei bestätigten ambulanten Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) wurden eingeschlossen. Die Diagnosen wurden anhand der Codes der internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) definiert (G70.0).

2. Erwachsene Patienten mit Myasthenia gravis

Im zweiten Herleitungsschritt wurde die Population auf erwachsene Patienten eingeschränkt. Es wurden entsprechend nur Patienten in einem Alter von mindestens 18 Jahren im Analysejahr eingeschlossen. Diese mussten mindestens eine Verschreibung von Acetylcholinesteraseinhibitoren in mindestens vier unterschiedlichen Quartalen erhalten haben. Zudem wurden nur Patienten mit einem Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr nach ihrer ersten bestätigten G70.0 Diagnose eingeschlossen.

3. Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis

Da für die generalisierte Form der Myasthenia gravis kein ICD-10-Code zur Verfügung steht, wurde die generalisierte Myasthenia gravis Population im zweiten Herleitungsschritt auf Basis des Fachgebiets des behandelnden Arztes geschätzt. Hierfür wurden Patienten mit einer ambulanten Myasthenia gravis-Diagnose durch einen Neurologen eingeschlossen. Diagnosen, die durch einen Neurologen erfolgten, wurden anhand der Fachgruppenschlüssel 51 und 53 der lebenslangen Arztnummer (LANR) definiert.

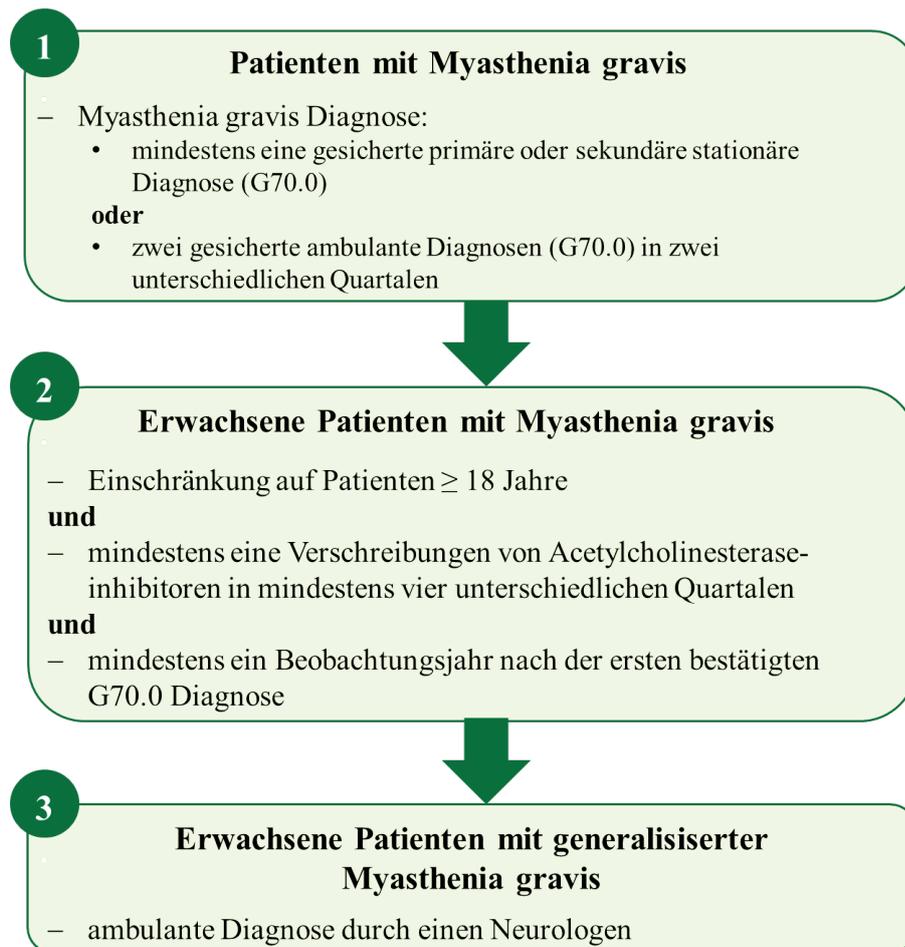


Abbildung 3-2: Schematische Darstellung der Schritte zur Herleitung der Population erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis

Prävalenz

Patienten wurden als prävalent erfasst, wenn ihre erste erfasste Diagnose innerhalb des Analysejahres oder vor diesem erfolgte. Für die Erfassung mussten Patienten mindestens einen Tag innerhalb des Analysejahres in den Daten erfasst sein. Die Herleitung der Ein-Jahres-Prävalenz erfolgte für die Jahre 2010 bis 2020.

Inzidenz

Patienten wurden als inzident erfasst, wenn ihre erste erfasste Diagnose innerhalb des Analysejahres erfolgte. Für die Erfassung mussten Patienten mindestens einen Tag innerhalb des Analysejahres in den Daten erfasst sein. Die Herleitung der Ein-Jahres-Inzidenz erfolgte für die Jahre 2011 bis 2019.

Hochrechnung der Prävalenz und Inzidenz auf die GKV-Population

Für die Hochrechnung von Prävalenz und Inzidenz in der GWQ-Datenbank auf die deutsche GKV-Population wurde zunächst für jedes Analysejahr ein Hochrechnungsfaktor wie folgt bestimmt:

$$\text{Hochrechnungsfaktor} = \frac{\text{Gesamtzahl der Patienten in der GKV}}{\text{Gesamtzahl der Patienten im GWQ-Datensatz}}$$

Anschließend wurde der ermittelte Hochrechnungsfaktor für das jeweilige Analysejahr auf die Population der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG-Population) angewendet, die in der GWQ-Datenbank identifiziert wurden:

$$\text{GKV-Population} = \text{gMG-Population} * \text{Hochrechnungsfaktor}$$

Bei der GWQ handelt es sich um einen GKV-Verband von Betriebskrankenkassen, die für die Öffentlichkeit zugänglich sind. Bezüglich der Versicherten zeigt sich eine Altersverzerrung hin zu einer jüngeren Bevölkerung (74). Um diesen Sachverhalt bei der Hochrechnung auf die GKV-Population zu berücksichtigen, wurden Daten von Altersgruppen, die in der Datenbank unterrepräsentiert sind, stärker gewichtet. Die verwendeten Hochrechnungsfaktoren nach Alter und Geschlecht sind der Dokumentation der Datenbankanalyse zu entnehmen (75).

Ergebnisse

Die GWQ-Datenbank enthielt im Analysezeitraum 2010 bis 2020 etwa sechs Millionen Patienten. Darunter wurden 3.091 Patienten mit mindestens einer stationären Diagnose oder zwei ambulanten Diagnosen mit dem ICD-10-Code G70.0 identifiziert. 2.429 Patienten erhielten entsprechende Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen und wiesen einen Beobachtungszeitraum von mindestens einem Jahr nach ihrer ersten bestätigten G70.0 Diagnose auf. In dieser Population erhielten 1.205 Patienten mindestens eine Verschreibung von Acetylcholinesteraseinhibitoren in vier unterschiedlichen Quartalen. Die Myasthenia gravis-Diagnose erfolgte bei 1.438 Patienten durch einen Neurologen. Insgesamt 1.003 Patienten erfüllten beide Kriterien und wurden somit in Herleitungsschritt 2 eingeschlossen.

Prävalenz

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Prävalenz der generalisierten Myasthenia gravis darzustellen, wurde eine Aufteilung in Altersgruppen sowie nach Geschlecht vorgenommen. Die Darstellung der resultierenden Daten erfolgt in Tabelle 3-4.

Tabelle 3-4: Prävalenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2020

Altersgruppe (in Jahren)	Prävalenzrate pro 100.000 in der GKV		
	männlich	weiblich	gesamt
≤ 15	0,0	0,0	0,0
15 - 20	0,7	0,9	0,8
20 - 25	0,7	4,6	2,6
25 - 30	0,7	8,6	4,5
30 - 35	4,3	12,9	8,5
35 - 40	4,5	8,8	6,6
40 - 45	7,5	20,3	14,0
45 - 50	8,4	16,3	12,5
50 - 55	15,8	25,7	20,9
55 - 60	21,1	19,5	20,3
60 - 65	32,9	20,5	26,3
65 - 70	72,7	29,6	49,3
70 - 75	85,7	63,9	73,6
75 - 80	109,1	49,4	74,7
80 - 85	174,5	61,6	103,3
Gesamt	28,8	22,4	25,5

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (76)

Mit zunehmendem Alter steigt die Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia gravis an. Im Alter ≤ 55 Jahre übersteigt die Prävalenzrate in der weiblichen Population dabei die Prävalenzrate innerhalb der männlichen Population. In den Altersgruppen ≥ 55 Jahre ist das Verhältnis der Prävalenzraten zwischen den Geschlechtern umgekehrt. Insgesamt liegt in der männlichen Population eine geringfügig höhere Prävalenzrate im Vergleich zu der weiblichen Population vor.

Die ermittelte Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia gravis von 25,5 Patienten pro 100.000 Personen entspricht den Angaben in der Literatur, sowie der Annahme der EMA im Rahmen der Orphan Designation. Dort wird die Prävalenzrate der Myasthenia gravis in Europa mit 20 bis 36 Patienten pro 100.000 Personen angegeben (7, 77, 78). Dabei leiden etwa 20 % der Erkrankten an einer okulären Myasthenie und etwa 80 % der Patienten an einer generalisierten Myasthenia gravis (2).

Die deutlich höhere Prävalenzrate bei Frauen im Alter < 55 Jahre im Vergleich zu Männern der gleichen Altersgruppe ist auf ein früheres Einsetzen der Erkrankung bei Frauen zurückzuführen. So erkranken Frauen häufig bereits im Alter von 20 bis 40 Jahren, während Männer überwiegend erst in einem Alter von 60 bis 80 Jahren von der Myasthenia gravis betroffen sind (8). Es handelt sich somit um einen alters- und geschlechtsabhängigen Effekt, der bereits aus der Literatur bekannt ist.

Inzidenz

Um alters- und geschlechtsspezifische Unterschiede in der Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis darzustellen, wurde eine Aufteilung in Altersgruppen sowie nach Geschlecht vorgenommen. Die Darstellung der resultierenden Daten erfolgt in Tabelle 3-5.

Tabelle 3-5: Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population nach Alter und Geschlecht für das Jahr 2019

Altersgruppe (in Jahren)	Inzidenzrate pro 100.000 in der GKV		
	männlich	weiblich	gesamt
≤ 15	0,0	0,0	0,0
15 - 20	0,0	0,0	0,0
20 - 25	0,0	0,8	0,4
25 - 30	0,0	0,7	0,4
30 - 35	0,6	1,3	0,9
35 - 40	0,0	0,0	0,0
40 - 45	2,7	1,3	2,0
45 - 50	0,0	0,0	0,0
50 - 55	1,0	1,0	1,0
55 - 60	2,2	1,6	1,9
60 - 65	3,6	1,5	2,5
65 - 70	12,1	3,9	7,6
70 - 75	5,9	5,9	5,9
75 - 80	6,7	3,3	4,8
80 - 85	6,0	2,4	3,7
Gesamt	2,2	1,5	1,8

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (76)

Mit zunehmendem Alter steigt die Inzidenzrate der generalisierten Myasthenia gravis an. Dabei liegt die höchste Inzidenz in der Altersgruppe der 65- bis 70-jährigen vor. Im Alter ≤ 50 Jahre übersteigt die Inzidenzrate in der weiblichen Population dabei die Inzidenzrate innerhalb der männlichen Population. In den Altersgruppen ≥ 55 Jahre ist das Verhältnis der Inzidenzrate zwischen den Geschlechtern umgekehrt. Insgesamt sind ist die Inzidenzrate bei Männern höher als bei Frauen.

Die ermittelte Inzidenzrate der generalisierten Myasthenia gravis von 1,8 Patienten pro 100.000 Personen entspricht den Angaben in der Literatur. Dort wird die Inzidenzrate der Myasthenia gravis in Europa mit 0,3 bis 3,0 Patienten pro 100.000 Personen angegeben (15, 77, 79). Etwa 20 % der Erkrankten leiden dabei an einer okulären Myasthenie, während etwa 80 % der Patienten an einer generalisierten Myasthenia gravis leiden (15). Ein Effekt von Alter und Geschlecht auf die Inzidenz ist ebenfalls in der Literatur beschrieben. Hier wird bei Frauen mit geringerem Alter eine höhere Inzidenz berichtet wird, wohingegen Männer wiederum in einem Alter von 60 bis 80 Jahren eine höhere Inzidenz aufweisen (8).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Die Prävalenz- und Inzidenzraten der generalisierten Myasthenia gravis wurden wie oben beschrieben ebenfalls für die Jahre 2010 bis 2020 für die Prävalenz bzw. 2011 bis 2019 für die Inzidenz bestimmt. Um die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz- und Inzidenzrate in den Jahren 2021 bis 2025 abzuschätzen, wurden Prävalenz und Inzidenz basierend auf den Daten für die Jahre 2010 bis 2020 mittels linearer Regression für die nachfolgenden Jahre fortgeschrieben (Tabelle 3-6).

Tabelle 3-6: Prävalenz und Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2010 bis 2025

Jahr	Prävalenz pro 100.000 in der GKV	Inzidenz pro 100.000 in der GKV
Ergebnis der Analyse der GWQ Datenbank ^a		
2010	14,1	- ^b
2011	17,7	2,7
2012	19,8	1,6
2013	17,8	1,8
2014	20,0	2,3
2015	21,7	1,7
2016	23,7	2,4
2017	26,8	2,9
2018	23,0	1,9
2019	24,9	1,8
2020	25,5	- ^b
Voraussichtliche Entwicklung ^c		
2020	-	2,3
2021	27,7	2,3
2022	28,7	2,4
2023	29,8	2,4
2024	30,8	2,4
2025	31,9	2,5
<p>a: Die Daten zur Prävalenz und Inzidenz für die Jahre 2011 bis 2020 beruhen auf der Analyse der GWQ-Datenbank.</p> <p>b: Durch das Aufgriffkriterium für Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis von mindestens vier Quartalen mit einer Verschreibung von Acetylcholinesteraseinhibitoren liefern die Jahre 2010 und 2020 keine genauen Ergebnisse für die Inzidenzrate und wurden daher nicht berechnet.</p> <p>c: Die Daten zur voraussichtlichen Prävalenz- und Inzidenzentwicklung für die Jahre 2021 bis 2025 wurden mittels linearer Regression fortgeschrieben.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (76, 80)</p>		

Auf Basis der dargestellten Prognose kann abgeleitet werden, dass die Prävalenz der generalisierten Myasthenia gravis bis 2025 ansteigen wird, während die Inzidenz in Deutschland stabil ist.

Die beobachtete Steigerung der Prävalenz bei gleichzeitig konstanter Inzidenz ist auf eine stetige Entwicklung in der Medizin zurückzuführen. Hierbei konnte in den letzten Jahren durch eine Verbesserung der Therapielandschaft ein Anstieg der Lebenserwartung von Myasthenia gravis-Patienten bewirkt werden, was in einer ansteigenden Anzahl der prävalenten Patienten resultiert (15, 20).

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Efgartigimod (Vyvgart®) zusätzlich zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind	15.903 - 19.084	14.014 - 16.816
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76, 80)		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung der Zielpopulation

Analog zu der oben beschriebenen Herleitung der Prävalenz und Inzidenz wurde die Zielpopulation von Efgartigimod mithilfe der GWQ-Datenbank bestimmt.

Hochrechnung der Zielpopulation von Efgartigimod auf die deutsche GKV-Population

Für die Hochrechnung der Zielpopulation in der GWQ-Datenbank auf die deutsche GKV-Population wurde zunächst für jedes Analysejahr ein Hochrechnungsfaktor wie folgt bestimmt:

$$\text{Hochrechnungsfaktor} = \frac{\text{Gesamtzahl der Patienten in der GKV}}{\text{Gesamtzahl der Patienten im GWQ-Datensatz}}$$

Anschließend wurde der ermittelte Hochrechnungsfaktor wie oben beschrieben auf die Population der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG-Population) angewendet, die in der GWQ-Datenbank identifiziert wurden:

$$\text{GKV-Population} = \text{gMG-Population} * \text{Hochrechnungsfaktor}$$

Hochrechnung der Zielpopulation von Efgartigimod auf die deutsche Gesamtbevölkerung

Der für die GKV-Population ermittelte Anteil der Patienten pro 100.000 Personen in der Zielpopulation von Efgartigimod für das Jahr 2020 wurde auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland hochgerechnet. Die Hochrechnung wurde wie folgt durchgeführt:

$$\frac{\text{Patienten in der GKV-Population (pro 100.000 in 2020)}}{100.000} * \text{Bevölkerungsstand (2020)}$$

Die Angabe zur Gesamtbevölkerung in Deutschland für 2020 wurde den Daten des DESTATIS entnommen (Bevölkerungsstand 2020: 83.155.031) (81).

Herleitung AChR-AK positiver Patienten

Efgartigimod ist zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind zugelassen. Da keine spezifische Kodierung für AChR-AK positive Patienten existiert, erfolgte zudem die Abschätzung der Anzahl AChR-AK positiver Patienten auf Basis relevanter Publikationen.

Ergebnis der Herleitung der Zielpopulation von Efgartigimod

Ergebnis der Herleitung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis

Die Zielpopulation von Efgartigimod umfasst erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind. Die aus der oben beschriebenen Herleitung der Population resultierende Anzahl an erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis ist in Tabelle 3-8 dargestellt.

Tabelle 3-8: Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis im Jahr 2020

	Anzahl der Patienten
Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis pro 100.000 Personen	25,5
Anzahl der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (Bevölkerungsstand 83.155.031 im Jahr 2020)	21.205
Anzahl der Patienten in der GKV (73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020)	18.685
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (76, 80-82)	

Auf Basis der oben beschriebenen Identifikation von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis in der der GWQ-Datenbank wurde eine Prävalenzrate von 25,5 pro 100.000 Personen in der GKV-Population im Jahr 2020 bestimmt. Ausgehend von einem Bevölkerungsstand von 83.155.031 im Jahr 2020 ergibt sich eine Anzahl von 21.205 Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis in der deutschen Gesamtbevölkerung. Zudem errechnet sich aus insgesamt 73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020 eine Anzahl von 18.685 GKV-Versicherten mit generalisierter Myasthenia gravis (76, 81, 82).

Ergebnis der Herleitung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind

Innerhalb von Krankenkassendaten erfolgt bei der Kodierung keine Unterscheidung von Serotypen. Daher erfolgt nachfolgend eine Abschätzung der Anzahl AChR-AK positiver Patienten auf Basis relevanter Publikationen. Hierzu wurden die jeweiligen Anteile der Patienten mit AChR-AK aus den verfügbaren Publikationen extrahiert und nachfolgend in Tabelle 3-9 dargestellt.

Tabelle 3-9: Anteil der Myasthenia gravis Patienten mit AChR-AK

Publikation	Anteil der Myasthenia gravis Patienten mit AChR-AK	Referenz
DGN (2017)	ca. 85 %	(15)
Gilhus et. al. (2016)	75 - 80 %	(9)
Leite et. al. (2008)	ca. 80 %	(83)
Conti-Fine et. al. (2006)	80 - 90 % ^a	(84)
a: Der angegebene Anteil an Patienten bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Der Anteil AChR-AK positiver Patienten wird in der Literatur mit 75 bis 90 % angegeben (9, 15, 83, 84). Entsprechend wurde eine Spanne für die Zielpopulation von Efgartigimod ausgehend von der zuvor ermittelten Anzahl der Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis in der deutschen Gesamtbevölkerung bzw. in der GKV auf Basis der GWQ-Datenbank bestimmt (Tabelle 3-10).

Tabelle 3-10: Zielpopulation im Jahr 2020

Population	Anzahl der Patienten
Anzahl der Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung (Bevölkerungsstand 83.155.031 im Jahr 2020)	15.903 - 19.084
Anzahl der Patienten in der GKV (73.274.131 GKV-Versicherten im Jahr 2020)	14.014 - 16.816
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (80)	

Es ergibt sich für die Zielpopulation von Efgartigimod eine Anzahl von 15.903 bis 19.084 Patienten in der deutschen Gesamtbevölkerung, sowie eine Anzahl von 14.014 bis 16.816 Patienten in der GKV-Population.

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Zur Herleitung der Anzahl an erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis wurde eine Analyse der Datenbank der GWQ ServicePlus AG Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen durchgeführt. Hierbei wird der ICD-10-GM-Code für Myasthenia gravis zur Definition von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis berücksichtigt. Zudem wird die chronische Natur der Myasthenia gravis durch eine Diagnose in mindestens zwei Quartalen einbezogen.

Die Myasthenia gravis wird durch den ICD-10-GM-Code G70.0 kodiert. Es erfolgt hierbei keine Unterscheidung zwischen der okulären und der generalisierten Form der Erkrankung. Auch unter Einbezug von Verschreibungen zur Behandlung der Myasthenia gravis und der Fachrichtung des behandelnden Arztes kann nicht ausgeschlossen werden, dass es sich bei den identifizierten Patienten ausschließlich um Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis handelt. Somit könnte eine nicht näher quantifizierbare Überschätzung der Patientenzahlen vorliegen.

Ebenfalls erfolgt bei der Kodierung keine Unterscheidung von Serotypen, wodurch es zu einer Überschätzung der Patientenzahlen kommt. Um dieser Limitation der Krankenkassendatenanalyse zu begegnen, erfolgte eine Abschätzung der Anzahl AChR-AK positiver Patienten auf Basis relevanter Publikationen.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	beträchtlich	14.014 - 16.816
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl gesetzlich versicherter Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod (Vyvgart®) entspricht, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende, händische Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung der Myasthenia gravis herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie aus deutschen und internationalen Leitlinien entnommen.

Für die Darstellung der Prävalenz und Inzidenz sowie der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (Abschnitte 3.2.3 bis 3.2.5) wurden die Ergebnisse aus einer GKV-Routinedatenanalyse herangezogen (76). Für die Darstellung der Zielpopulation wurden zudem relevante Publikationen zur Abschätzung des Anteils an Myasthenia gravis Patienten mit AChR-AK herangezogen. Zur Validierung der Ergebnisse der GKV-Routinedatenanalyse wurden diese mit den Daten aus aktuellen epidemiologischen Publikationen verglichen.

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des DESTATIS und des BMG entnommen (81, 82).

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. Keller CW, Pawlitzki M, Wiendl H, Lunemann JD. "Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis". *Int J Mol Sci.* 2021;22 (11).
3. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. "Lifetime course of myasthenia gravis". *Muscle Nerve.* 2008;37 (2):141-149.
4. Sieb JP. "Myasthenia gravis: an update for the clinician". *Clin Exp Immunol.* 2014;175 (3):408-418.
5. Jacob S. "Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets". *Eur Neurol Rev.* 2018;13(1):18-20.
6. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schonenberger S, Bosel J, et al. "Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases". *Neurology.* 2020;94 (3):e299-e313.
7. European Medicines Agency (EMA). "Public summary of opinion on orphan designation. Efgartigimod alfa for the treatment of myasthenia gravis". 2018.
8. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. "Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis". *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2011;7:151-160.
9. Gilhus NE, Skeie GO, Romi F, Lazaridis K, Zisimopoulou P, Tzartos S. "Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy". *Nat Rev Neurol.* 2016;12 (5):259-268.
10. Gilhus NE, Tzartos S, Evoli A, Palace J, Burns TM, Verschuuren J. "Myasthenia gravis". *Nat Rev Dis Primers.* 2019;5 (1):30.
11. Phillips WD, Vincent A. "Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms". *F1000Res.* 2016;5.
12. Lindstrom JM, Seybold ME, Lennon VA, Whittingham S, Duane DD. "Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value". *Neurology.* 1976;26 (11):1054-1059.
13. Vincent A, Lang B, Kleopa KA. "Autoimmune channelopathies and related neurological disorders". *Neuron.* 2006;52 (1):123-138.
14. Huda S, Waters P, Woodhall M, Leite MI, Jacobson L, De Rosa A, et al. "IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG". *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm.* 2017;4 (4):e357.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). "Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms". 2017.
16. Balandina A, Lecart S, Darteville P, Saoudi A, Berrih-Aknin S. "Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis". *Blood.* 2005;105 (2):735-741.
17. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. "Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective". *J Neurol.* 2021.
18. Jacob S. "Myasthenia Gravis - A Review of Current Therapeutic Options". *Eur Neurol Rev.* 2018;13(2):86-92.

19. Daha NA, Banda NK, Roos A, Beurskens FJ, Bakker JM, Daha MR, et al. "Complement activation by (auto-) antibodies". *Mol Immunol*. 2011;48 (14):1656-1665.
20. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. "Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients". *Health Qual Life Outcomes*. 2010;8:129.
21. Juel VC, Massey JM. "Myasthenia gravis". *Orphanet J Rare Dis*. 2007;2:44.
22. Vincent A, Clover L, Buckley C, Grimley Evans J, Rothwell PM, Survey UKMG. "Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people". *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74 (8):1105-1108.
23. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA). MGFA Clinical Classification 0000 [Available from: <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf>].
24. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. "Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature". *Intractable Rare Dis Res*. 2019;8 (4):231-238.
25. Keeseey JC. "Clinical evaluation and management of myasthenia gravis". *Muscle Nerve*. 2004;29 (4):484-505.
26. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. "Understanding the burden of refractory myasthenia gravis". *Ther Adv Neurol Disord*. 2019;12:1756286419832242.
27. Ruiter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. "Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis". *Neuromuscul Disord*. 2021;31 (7):612-621.
28. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. "Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life". *Brain Behav*. 2016;6 (10):e00538.
29. Frost A, Svendsen ML, Rahbek J, Stapelfeldt CM, Nielsen CV, Lund T. "Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: a Danish nationwide cohort study". *BMC Neurol*. 2016;16 (1):224.
30. Guastafierro E, Tramacere I, Toppo C, Leonardi M, Mantegazza R, Bonanno S, et al. "Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis". *Neuroepidemiology*. 2020;54 (4):304-312.
31. Schepelmann K, Winter Y, Spottke AE, Claus D, Grothe C, Schroder R, et al. "Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy". *J Neurol*. 2010;257 (1):15-23.
32. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. "A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis". *Cureus*. 2020;12 (7):e9184.
33. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. "Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life". *J Clin Neuromuscul Dis*. 2019;20 (4):173-181.
34. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. "Healthcare resource utilization by patients with treatment-refractory myasthenia gravis in England". *J Med Econ*. 2019;22 (7):691-697.
35. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. "Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines". *Pract Neurol*. 2015;15 (3):199-206.
36. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie. Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use)". 2022.
37. Mehndiratta MM, Pandey S, Kuntzer T. "Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis". *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 (10):CD006986.

38. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. *"Treatment of Myasthenia Gravis"*. *Neurol Clin.* 2018;36 (2):311-337.
39. Hormosan Pharma GmbH. *"Fachinformation. Kalymin® 10 N (Stand: 02/2018)"*. 2018.
40. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. *"International consensus guidance for management of myasthenia gravis: Executive summary"*. *Neurology.* 2016;87 (4):419-425.
41. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. *"Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society"*. *J Neurol.* 2016;263 (8):1473-1494.
42. Morsch M, Reddel SW, Ghazanfari N, Toyka KV, Phillips WD. *"Pyridostigmine but not 3,4-diaminopyridine exacerbates ACh receptor loss and myasthenia induced in mice by muscle-specific kinase autoantibody"*. *J Physiol.* 2013;591 (10):2747-2762.
43. Richtsfeld M, Yasuhara S, Martyn J. *"Kongressbeitrag P8 - Chronische Behandlung mit Pyridostigmin vermindert die Expression von Acetylcholinrezeptoren"*. *Anästhesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther.* 2005;40 (1):doi: 10.1055/s-2005-861734.
44. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. *Corticosteroid Adverse Effects*. StatPearls. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing; 2020.
45. acis Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation. Prednison acis (Stand: 03/2022)"*. 2022.
46. Pharmapol Arzneimittelvertrieb-GmbH. *"Fachinformation. Okrido® (Stand: 05/2021)"*. 2021.
47. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation. Imurek (Stand: 07/2021)"*. 2021.
48. Urban PP, Jacobi C, Jander S. *"Treatment Standards and Individualized Therapy of Myasthenia Gravis"*. *Neurology International Open.* 2018;2:E84-E92.
49. Hehir MK, Burns TM, Alpers J, Conaway MR, Sawa M, Sanders DB. *"Mycophenolate mofetil in AChR-antibody-positive myasthenia gravis: outcomes in 102 patients"*. *Muscle Nerve.* 2010;41 (5):593-598.
50. Hanisch F, Wendt M, Zierz S. *"Mycophenolate mofetil as second line immunosuppressant in Myasthenia gravis--a long-term prospective open-label study"*. *Eur J Med Res.* 2009;14 (8):364-366.
51. Ciafaloni E, Massey JM, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. *"Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: an open-label pilot study"*. *Neurology.* 2001;56 (1):97-99.
52. Heatwole C, Ciafaloni E. *"Mycophenolate mofetil for myasthenia gravis: a clear and present controversy"*. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2008;4 (6):1203-1209.
53. Sanders DB, Hart IK, Mantegazza R, Shukla SS, Siddiqi ZA, De Baets MH, et al. *"An international, phase III, randomized trial of mycophenolate mofetil in myasthenia gravis"*. *Neurology.* 2008;71 (6):400-406.
54. Muscle Study Group. *"A trial of mycophenolate mofetil with prednisone as initial immunotherapy in myasthenia gravis"*. *Neurology.* 2008;71:394-399.
55. Roche Registration GmbH. *"Fachinformation. CellCept® 500 mg Filmtabletten (Stand: Februar 2022)"*. 2022.
56. Naesens M, Kuypers DR, Sarwal M. *"Calcineurin inhibitor nephrotoxicity"*. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2009;4 (2):481-508.
57. Pasnoor M, Heim AJ, Herbelin L, Statland J, Dimachkie MM, Becker M, et al. *"Methotrexate Polyglutamation in a Myasthenia Gravis Clinical Trial"*. *Kans J Med.* 2020;13 (Suppl 2):10-13.
58. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al. *"International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update"*. *Neurology.* 2021;96 (3):114-122.

59. Hart IK, Sathasivam S, Sharshar T. *"Immunosuppressive agents for myasthenia gravis"*. Cochrane Database Syst Rev. 2007 (4):CD005224.
60. Gilhus NE. *"Myasthenia Gravis"*. N Engl J Med. 2016;375 (26):2570-2581.
61. Behin A, Le Panse R. *"New Pathways and Therapeutic Targets in Autoimmune Myasthenia Gravis"*. J Neuromuscul Dis. 2018;5 (3):265-277.
62. Nowak RJ, Coffey CS, Goldstein JM, Dimachkie MM, Benatar M, Kissel JT, et al. *"Phase 2 Trial of Rituximab in Acetylcholine Receptor Antibody-Positive Generalized Myasthenia Gravis: The BeatMG Study"*. Neurology. 2022.
63. Alexion Europe SAS. *"Fachinformation. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 05/2020)"*. 2020.
64. Gilhus NE. *"Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis?"*. Lancet Neurol. 2017;16 (12):947-948.
65. ClinicalTrials.gov. NCT01997229 - Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01997229?term=regain&type=Intr&cond=%22Neuromuscular+Diseases%22&phase=2&draw=2&rank=3>].
66. DeZern AE, Styler MJ, Drachman DB, Hummers LK, Jones RJ, Brodsky RA. *"Repeated treatment with high dose cyclophosphamide for severe autoimmune diseases"*. Am J Blood Res. 2013;3 (1):84-90.
67. Wolfe GI, Kaminski HJ, Cutter GR. *"Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis"*. N Engl J Med. 2016;375 (20):2006-2007.
68. PANPHARMA GmbH. *"Fachinformation. Neostigmin PANPHARMA, 0,5 mg/ml Injektionslösung (Stand: 05/2021)"*. 2021.
69. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation. Ubretid® Tabletten 5,0 mg (Stand: 07/2021)"*. 2021.
70. Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. *"Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans"*. J Clin Invest. 2018;128 (10):4372-4386.
71. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. *"Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial"*. Lancet Neurol. 2021;20 (7):526-536.
72. argenx Germany GmbH. *"Nachberechnungen zu Efgartigimod. Studie ARGX-113-1704 (ADAPT)."*. 2022.
73. Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J. *"A systematic review of population based epidemiological studies in Myasthenia Gravis"*. BMC Neurol. 2010;10:46.
74. Baillargeon J. *"Characteristics of the healthy worker effect"*. Occup Med. 2001;16 (2):359-366.
75. SmartStep Data Institute GmbH. *"SHI upscaling factors"*. 2022.
76. SmartStep Data Institute GmbH. *"Incidence, prevalence, and treatment patterns in myasthenia gravis: A German real-world data analysis"*. 2022.
77. Carey IM, Banchoff E, Nirmalanathan N, Harris T, DeWilde S, Chaudhry UAR, et al. *"Prevalence and incidence of neuromuscular conditions in the UK between 2000 and 2019: A retrospective study using primary care data"*. PLoS One. 2021;16 (12):e0261983.
78. Westerberg E, Punga AR. *"Epidemiology of Myasthenia Gravis in Sweden 2006-2016"*. Brain Behav. 2020;10 (11):e01819.

79. McGrogan A, Sneddon S, de Vries CS. *"The incidence of myasthenia gravis: a systematic literature review"*. Neuroepidemiology. 2010;34(3):171-183.
80. argenx Germany GmbH. *"Zusatzberechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis"*. 2022.
81. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Fortschreibung des Bevölkerungsstandes 2022 [Available from: <https://www-genesis.destatis.de/genesis/online?operation=statistic&levelindex=0&levelid=1636625973529&code=12411#abreadcrumb>.].
82. Bundesministerium für Gesundheit (BMG). *"Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2020"*. 2021.
83. Leite MI, Jacob S, Viegas S, Cossins J, Clover L, Morgan BP, et al. *"IgG1 antibodies to acetylcholine receptors in 'seronegative' myasthenia gravis"*. Brain. 2008;131 (Pt 7):1940-1952.
84. Conti-Fine BM, Milani M, Kaminski HJ. *"Myasthenia gravis: past, present, and future"*. J Clin Invest. 2006;116 (11):2843-2854.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-19 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-19 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

Efgartigimod wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind angewendet (1).

Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-12 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-12: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (10 mg/kg Körpergewicht i.v.)	untere Grenze: 4,00 ^a	4
			obere Grenze 5,92 ^a	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
nicht zutreffend ^b				
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: 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+.</p> <p>b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-3)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-12 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Beschreibung der Population ist in Abschnitt 3.2.4 dargelegt. Die Informationen bezüglich des Behandlungsmodus von Efgartigimod wurden der Fachinformation entnommen (1). Entsprechend erfolgt eine Behandlung mit Efgartigimod in Zyklen aus vier intravenösen Infusionen, die im Abstand von jeweils einer Woche verabreicht werden. Die empfohlene Dosis Efgartigimod beträgt 10 mg/kg, maximal jedoch 1.200 mg. Unter Verwendung einer 0,9 %-igen Natriumchloridlösung wird eine Infusionslösung mit einem Gesamtvolumen von 125 ml hergestellt, die über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht wird.

Die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgt gemäß der Fachinformation patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen und kann aus diesem Grund je nach Patient variieren. Entsprechend ist eine konkrete Bestimmung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr nicht möglich. Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als 7 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen (1). In der folgenden Kostenkalkulation wurde die randomisierte, kontrollierte Studie ADAPT sowie die open-label Extensionsstudie ADAPT+ für die Bestimmung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr exemplarisch herangezogen (1-3). In den Studien erfolgte die klinische Bewertung anhand des MG-ADL-Scores. Nach Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus wurde eine erneute Behandlung eingeleitet, wenn die Patienten eine Verringerung des MG-ADL-Scores von < 2 Punkte im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungszyklus zeigten (2-4). Der MG-ADL erhebt den Einfluss der Muskelschwäche auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und spiegelt somit die Krankheitslast des Patienten wider. Eine Reduktion des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte wird als klinisch signifikante Verbesserung des Zustands des Patienten bewertet (5-8). Eine Unterschreitung dieser Relevanzschwelle bedeutet für den Patienten das erneute Auftreten von Symptomen und bedingt eine erneute Behandlungsbedürftigkeit. Innerhalb der Studie ADAPT betrug die mittlere Dauer der Behandlungszyklen für Patienten, die mit Efgartigimod behandelt wurden, etwa 13 Wochen (94,4 Tage in Behandlungszyklus 1, 98,4 Tage in Behandlungszyklus 2) (1, 2). In der Studie ADAPT+ betrug die mittlere Dauer der Behandlungszyklen etwa sieben bis 12 Wochen, woraus sich eine durchschnittliche Zyklusdauer von 8,79 Wochen über alle beobachteten Behandlungszyklen ergibt (3). Für die Bestimmung der Anzahl an Behandlungen pro Patient und Jahr wurde ausgehend von einer unteren beobachteten Zyklusdauer von 8,79 Wochen und einer oberen beobachteten Zyklusdauer von 13 Wochen eine Spanne errechnet. Hieraus ergeben sich bei 52 Kalenderwochen 4,00 bis 5,92 Behandlungen pro Jahr.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-13 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-12). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-13: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (10 mg/kg Körpergewicht i. v.)	untere Grenze: 16 ^a
			obere Grenze: 24 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
nicht zutreffend ^b			
<p><i>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</i></p> <p>a: 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+.</p> <p>b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-3)</p>			

Bei vier Infusionen Efgartigimod pro Behandlungszyklus, die im Abstand von einer Woche verabreicht werden und 4,00 bis 5,92 Behandlungen pro Jahr ergeben sich 16 bis 24 Behandlungstage pro Jahr.

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-14 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-14: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	untere Grenze: 16 ^a	800 mg ^b (10 mg/kg)	untere Grenze: 12.800 mg
		obere Grenze: 24 ^a		obere Grenze: 19.200 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
nicht zutreffend ^c				
<p>a: 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+.</p> <p>b: 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 (9), 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.</p> <p>c: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-3)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-14 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Efgartigimod wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation ermittelt (1). Zur Bestimmung des Zeitraums zwischen zwei Behandlungszyklen wurden zudem Daten der kontrollierten, randomisierten Studie ADAPT und der open-label Extensionsstudie ADAPT+ herangezogen (1-3).

Ein Vial enthält 400 mg des Wirkstoffs Efgartigimod. Unter Berücksichtigung einer zu verabreichenden Dosis von 10 mg/kg sind zwei Vials für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 80 kg ausreichend. Gemäß Mikrozensus beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland 77 kg (9). Somit kann davon ausgegangen werden, dass zwei Vials Efgartigimod pro Behandlung für einen Großteil der Patienten ausreichend sind. Nach Anbruch eines Vials, darf dieses nicht weiterverwendet werden. Dieser Verwurf wird bei der Angabe zum Verbrauch pro Gabe sowie dem Jahresverbrauch inkludiert.

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in mg multipliziert. Der errechnete Jahresverbrauch pro Patient beträgt 12.800 mg bis 19.200 mg.

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-15 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-15: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Efgartigimod (Vyvgart®)	9.522,40 € ein Vial à 400 mg	8.980,09 € [1,77 € ^a ; 540,54 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
nicht zutreffend ^c		
<p>a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (1,77 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a SGB V c: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1, 10)</p>		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-15 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Efgartigimod ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 1,77 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Zudem ist Efgartigimod lediglich in einer Packungsgröße (ein Vial à 400 mg Efgartigimod) im Handel. Dementsprechend wird in den nachfolgenden Kalkulationen die wirtschaftlichste Packungsgröße verwendet. Die Kosten pro Packung nach AVP betragen 9.522,40 € pro Vial. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß §130 SGB V in Höhe von 1,77 € und des Herstellerabschlags gemäß §130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 540,54 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 8.980,09 € pro Vial Efgartigimod (10).

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-16: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen und sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	4	untere Grenze: 16 ^a
				obere Grenze: 24 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
nicht zutreffend ^b				
<p>a: 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+.</p> <p>b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-3, 11)</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für das zu bewertende Arzneimittel zusätzlich erforderlichen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation sowie der Hilfstaxe entnommen (1, 11).

Efgartigimod ist ein von dem humanen IgG1 abgeleitetes und modifiziertes kristallisierbares Fragment (Fc-Fragment), welches intravenös verabreicht wird. Da die Herstellung einer parenteralen Efgartigimod-Lösung analog zu der Herstellung einer Lösung mit einem monoklonalen Antikörper erfolgt, ist diese in gleichem Maße abrechnungsfähig. Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die „Zubereitung einer parenteralen Infusionslösungen mit monoklonalen Antikörpern“ pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 71,00 € abrechnungsfähig ist (11). Pro Behandlungstag fällt daher eine zusätzliche sonstige GKV-Leistung an. Folglich werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten 16 bis 24 zusätzlich sonstige GKV-Leistungen bezüglich der Herstellung der parenteralen Efgartigimod-Lösung angesetzt. Eine Testung des AchR-Antikörperstatus erfolgt bereits im Rahmen der Diagnostik der generalisierten Myasthenia gravis und wird daher nicht zusätzlich angesetzt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-16 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern ^a	71,00 €
a: Die Angaben sind der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen (11). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-17 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Efgartigimod entnommen (1). Die angegebenen Kosten wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe (Stand: 01.03.2022) entnommen (11).

Geben Sie in Tabelle 3-18 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-16 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-17 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung / sonstige GKV-Leistungen	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen Antikörpern	untere Grenze: 1.136,00 € ^a
			obere Grenze: 1.704,00 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
nicht zutreffend ^b			
<p>a: 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+.</p> <p>b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (11)</p>			

Zur Behandlung der Patienten mit Efgartigimod fallen durch die parenterale Zubereitung der Wirkstoffinfusion Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Höhe von 1.136,00 € bis 1.704,00 € an. Die jährlichen Kosten für die parenterale Zubereitung sind in Tabelle 3-18 dargestellt und ergeben sich aus den Kosten pro Patient pro Behandlungstag multipliziert mit den Behandlungstagen im Jahr (16 bis 24 Behandlungen). Die Berechnungen zu den Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen pro Behandlungstag und pro Jahr werden pro Patient im Folgenden näher erläutert.

Pro Behandlungstag fallen Kosten in Höhe von 71,00 € für die Zubereitung einer parenteralen Efgartigimod-Infusionslösung an.

Daher betragen die jährlichen Kosten durch die parenterale Zubereitung der Efgartigimod-Lösung pro Patient:

Untere Grenze: 71,00 € x 16 Behandlungen pro Jahr = 1.136,00 €

Obere Grenze: 71,00 € x 24 Behandlungen pro Jahr = 1.704,00 €

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-19 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-19: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	untere Grenze: 287.363,01 € ^a	-	untere Grenze: 1.136,00 € ^a	untere Grenze: 288.499,01 € ^a
		obere Grenze: 431.044,52 € ^a	-	obere Grenze: 1.704,00 € ^a	obere Grenze: 432.748,52 € ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
nicht zutreffend ^b					
<p>a: 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+.</p> <p>b: Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen eines solchen Arzneimittels durch die Zulassung als belegt. Da die Bewertung von Efgartigimod auf der Zulassungsstudie ADAPT beruht, wird eine zVT nicht bestimmt. Aus diesem Grund werden an dieser Stelle nur die Angaben des zu bewertenden Arzneimittels dargestellt.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (1-3, 11)</p>					

Unter Einbezug der Arzneimittelkosten und der Kosten für sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich für Efgartigimod Jahrestherapiekosten von 288.499,01 € bis 432.748,52 € pro Patient.

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

In der Indikation generalisierte Myasthenia gravis sind in Deutschland neben Efgartigimod die Wirkstoffe Azathioprin, Pyridostigminbromid, Neostigminmetilsulfat, Distigminbromid sowie die Glukokortikosteroide Prednison und Prednisolon zugelassen (12-17). Zudem ist der monoklonale Antikörper Eculizumab für die Behandlung der refraktären generalisierten Myasthenia gravis bei Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiven Patienten zugelassen (18). Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Efgartigimod ist in Abschnitt 3.2.4 mit 14.014 bis 16.816 Patienten angegeben. Aufgrund der beschriebenen zugelassenen Präparate sowie der Verwendung von weiteren nicht zugelassenen Medikamenten ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Efgartigimod behandelt werden, unter der Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation bleiben wird.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Efgartigimod den dennoch bestehenden hohen Bedarf einer schnell, hoch wirksamen Medikation bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit deckt. Demnach ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung in der Patientenpopulation mit generalisierter Myasthenia gravis auszugehen.

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Efgartigimod bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Efgartigimod oder einen der Hilfsstoffe (Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Dinatriumhydrogenphosphat, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Polysorbat 80) kontraindiziert (1).

Da keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vorliegen, können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Efgartigimod im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Dementsprechend können Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt werden.

Patientenpräferenzen

Die Behandlung mit Efgartigimod ist im Allgemeinen für die Patienten sehr gut verträglich und schnell hochwirksam. Im Vergleich zu den bisher angewandten Therapiemethoden besteht eine bei einer Behandlung mit Efgartigimod eine deutlich bessere Verträglichkeit, sodass davon auszugehen ist, dass viele Patienten die Therapie mit Efgartigimod gegenüber den bisherigen Therapieoptionen bevorzugen. Dennoch können keine näheren Angaben zur Patientenpräferenz gemacht werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung der Myasthenia gravis erfolgt in der Regel ambulant. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine ambulante Behandlung mit Efgartigimod, ebenso wie andere Infusionstherapien zur Behandlung der Myasthenia gravis, überwiegend in Expertenzentren durchgeführt wird. Eine stationäre Behandlung von Myasthenia gravis Patienten erfolgt für gewöhnlich nur im Fall einer myasthenen Krise oder schwerer Exazerbationen. Diese treten überwiegend bei Patienten auf, deren Erkrankung durch Standardtherapien nicht adäquat kontrolliert werden kann. Je nach Quelle beläuft sich der Anteil der hiervon Betroffenen auf etwa 10 bis 30 % der Myasthenia gravis-Patienten (19-22). Daher spielt die stationäre Behandlung von Patienten mit Efgartigimod nur eine untergeordnete Rolle.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargelegten Therapiekosten wurden für alle potenziellen erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, berechnet. Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Efgartigimod behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Wie hier beschrieben ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Efgartigimod zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung von Efgartigimod in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Fachinformation entnommen (1). Für die Angaben der Behandlungsdauer und zum Verbrauch in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden neben der Fachinformation zusätzlich die mittlere Dauer der Behandlungszyklen in den Studien ADAPT und ADAPT+ herangezogen (1-3). Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der Lauer-Taxe (Stand: 06.07.2022) berechnet. Die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Hilfstaxe entnommen (11).

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. argenx BV. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT). Clinical Study Report (18.08.2020)". 2020.
3. argenx BV. "ARGX-113-1705. A Long-term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT+). Interim Clinical Study Report - Analysis 3". 2021.
4. argenx BVBA. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Clinical Trial Protocol v3.0 (11.07.2019)". 2019.
5. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Mg C, Mg-Qol15 Study G. "MG-ADL: still a relevant outcome measure". Muscle Nerve. 2011;44 (5):727-731.
6. Muppidi S. "The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile". Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:114-119.
7. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. "Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis". Neurol Clin. 2018;36 (2):339-353.
8. European Medicines Agency (EMA). "Soliris (Eculizumab). EPAR - Medicine Overview". 2019.
9. Statistisches Bundesamt (DESTATIS). Bevölkerung auf Grundlage des Zensus 2011. Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen (2017). 2022 [Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>].
10. argenx Germany GmbH. "Kostenberechnung für Efgartigimod alfa". 2022.
11. GKV Spitzenverband. "Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand: 01.03.2022)". 2022.
12. Aspen Pharma Trading Limited. "Fachinformation. Imurek (Stand: 07/2021)". 2021.
13. Hormosan Pharma GmbH. "Fachinformation. Kalymin® 10 N (Stand: 02/2018)". 2018.
14. PANPHARMA GmbH. "Fachinformation. Neostigmin PANPHARMA, 0,5 mg/ml Injektionslösung (Stand: 05/2021)". 2021.
15. CHEPLAPHARM Arzneimittel GmbH. "Fachinformation. Ubretid® Tabletten 5,0 mg (Stand: 07/2021)". 2021.
16. acis Arzneimittel GmbH. "Fachinformation. Prednison acis (Stand: 03/2022)". 2022.
17. Pharmapol Arzneimittelvertrieb-GmbH. "Fachinformation. Okrido® (Stand: 05/2021)". 2021.
18. Alexion Europe SAS. "Fachinformation. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 05/2020)". 2020.

19. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. *"Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature"*. Intractable Rare Dis Res. 2019;8 (4):231-238.
20. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. *"Understanding the burden of refractory myasthenia gravis"*. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
21. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. *"Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life"*. J Clin Neuromuscul Dis. 2019;20 (4):173-181.
22. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. *"Healthcare resource utilization by patients with treatment-refractory myasthenia gravis in England"*. J Med Econ. 2019;22 (7):691-697.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind der Fachinformation (Stand: 08/2022) von Vyvgart[®] entnommen (1).

Anwendungsgebiete

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

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

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

Efgartigimod alfa muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Dauer der Haltbarkeit: 18 Monate
- Aufbewahrung: Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.
- Die chemische und physikalische Stabilität des gebrauchsfertigen Produkts wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufgezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.
- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung

Art der Anwendung

Dieses Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion, wie in Abschnitt 6.6 der Fachinformation beschrieben, angewendet werden. Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion anwenden. Es sollte vor der Anwendung mit 9 mg/ml (0,9%iger) Natriumchlorid-Injektionslösung verdünnt werden.

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einer Stunde hinweg gegeben werden. Im Falle von Infusionsreaktionen kann die Infusion entweder vorübergehend unterbrochen oder verlangsamt werden (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Dosierung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über vier Wochen (ein Zyklus). Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patient variieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens sieben Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als sieben Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 120 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 1200 mg (drei Durchstechflaschen) je Infusion (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Infusion nicht möglich ist, kann die Behandlung bis zu drei Tage vor oder nach dem geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden. Danach sollte das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist. Wenn eine Dosis um mehr als drei Tage verschoben werden muss, sollte die Dosis nicht gegeben werden, um sicherzustellen, dass die Gabe von zwei aufeinanderfolgenden Dosen im Abstand von mindestens drei Tagen stattfindet.

Überdosierung

Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Efgartigimod alfa bekannt. Im Falle einer Überdosierung sind keine anderen Nebenwirkungen als bei der empfohlenen Dosis zu erwarten. Die Patienten sollten auf Nebenwirkungen überwacht werden und es ist eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung einzuleiten. Es gibt kein spezifisches Antidot für eine Überdosierung mit Efgartigimod alfa.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vor, bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sind die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sehr begrenzt, und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

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

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewandten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Patienten der Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Die Behandlung von Patienten der MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung, mit Efgartigimod alfa wurde nicht untersucht. Es sind die Reihenfolge der Einleitung etablierter Therapien zur Behandlung der MG-Krise und der Gabe von Efgartigimod alfa sowie deren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5 der Fachinformation).

Infektionen

Da Efgartigimod alfa eine vorübergehende Verringerung des IgG-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1 der Fachinformation). Die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.8 der Fachinformation). Patienten sollten während der Behandlung mit Vyvgart 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 mit Efgartigimod alfa bis zum Abklingen der Infektion berücksichtigt werden. Beim Auftreten schwerwiegender Infektionen, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Efgartigimod alfa zu verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.

Infusionsreaktionen

Es können Infusionsreaktionen wie Hautausschlag oder Pruritus auftreten. In der klinischen Studie waren diese leicht bis mittelschwer und führten nicht zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung. 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 es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Nach dem vollständigen Abklingen der Reaktion kann die Anwendung gegebenenfalls bei einer langsameren Infusionsgeschwindigkeit fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2 der Fachinformation).

Immunisierungen

Die Immunisierung mit Impfstoffen während der Therapie mit Efgartigimod alfa wurde nicht untersucht. Die Sicherheit der Immunisierung mit lebenden oder lebend-attenuierten Impfstoffen und die Reaktion auf die Immunisierung mit Impfstoffen sind nicht bekannt. Alle Impfstoffe sollten den Immunisierungsrichtlinien entsprechend und mindestens vier Wochen vor Beginn der Behandlung gegeben werden. Während der Behandlung wird eine Impfung mit lebenden oder 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 gegeben werden.

Immunogenität

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 25/165 Patienten (15 %) mit gMG vorbestehende Antikörper nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 17/83 Patienten (21 %) wurden behandlungsinduzierte Antikörper gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen. Bei drei dieser 17 Patienten persistierten die behandlungsinduzierten Anti-Drug-Antikörper (ADA) bis zum Ende der Studie. Neutralisierende Antikörper wurden bei 6/83 (7 %) der mit Vyvgart behandelten Patienten nachgewiesen, einschließlich der drei Patienten mit persistierenden, behandlungsinduzierten Anti-Drug-Antikörpern. Eine erneute Behandlung führte nicht zu einem Anstieg der Inzidenz oder der Titer von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa.

Es gab keine offensichtliche Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder 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.

Natriumgehalt

Dieses Arzneimittel enthält 67,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,4 % der von der WHO für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Efgartigimod alfa kann die Konzentration von Substanzen verringern, die an den humanen FcRn binden, d. h. von Immunglobulinprodukten, monoklonalen Antikörpern oder Antikörper-Derivaten, welche die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten. Sofern möglich, wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Produkten gegebenenfalls bis auf 2 Wochen nach der letzten Dosis eines Behandlungszyklus von Vyvgart® zu verschieben. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten, die Vyvgart erhalten, während sie mit diesen Produkten behandelt werden, engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen auf diese Produkte überwacht werden.

Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die Konzentration von Efgartigimod alfa im Blut verringern.

Die potenzielle Wechselwirkung mit Impfstoffen wurde in einem nicht-klinischen Modell unter Verwendung von Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) als Antigen untersucht. Bei wöchentlicher Verabreichung von 100 mg/kg an Affen ergaben sich keine Auswirkungen auf die Immunantwort nach Immunisierung mit KLH. Dessen ungeachtet sollten alle Impfstoffe den Immunisierungsrichtlinien entsprechend und mindestens vier Wochen vor Beginn eines Behandlungszyklus und frühestens zwei Wochen nach der letzten Infusion des Behandlungszyklus gegeben werden. Während der Behandlung wird eine Impfung mit lebenden oder lebend-attenuierten Impfstoffen nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Es liegen keine Daten zur Anwendung von Efgartigimod alfa während der Schwangerschaft vor. Es ist bekannt, dass Antikörper, einschließlich therapeutischer monoklonaler Antikörper, aktiv durch die Plazenta transportiert werden (nach 30 Schwangerschaftswochen), indem sie an den FcRn binden.

Efgartigimod alfa kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Da davon auszugehen ist, dass Efgartigimod alfa die mütterlichen Antikörperspiegel senkt und außerdem die Übertragung mütterlicher Antikörper auf den Fötus hemmt, ist eine Verringerung des passiven Schutzes des Neugeborenen zu erwarten. Daher sind Risiken und Nutzen der Gabe von lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen an Säuglinge, die Efgartigimod alfa in utero ausgesetzt waren, abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4 der Fachinformation).

Die Behandlung schwangerer Frauen mit Vyvgart® sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Efgartigimod alfa in der Muttermilch, über Auswirkungen auf das gestillte Kind oder über Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Efgartigimod alfa in die Milch durchgeführt, daher kann eine Ausscheidung in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass maternales IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Die Behandlung stillender Frauen mit Efgartigimod alfa sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Wirkung von Efgartigimod alfa auf die Fertilität beim Menschen vor. Tierexperimentelle Studien ließen keinen Einfluss von Efgartigimod alfa auf männliche und weibliche Fertilitätsparameter erkennen (siehe Abschnitt 5.3 der Fachinformation).

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Vyvgart hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von sechs Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-20 dargestellt (2).

Tabelle 3-20: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierbare Risiken		
keine	-	-
Wichtige potenzielle Risiken		
schwerwiegende Infektionen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 und 4 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ARGX-113-1705 (Q4 2023) • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Malignome	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • spezifischer Fragebogen zur Nachbeobachtung von Nebenwirkungen für Malignome <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Verwendung bei schwangeren Frauen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.6 • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Auswirkung auf Wirksamkeit von Impfungen und Anwendung von lebenden oder lebendattenuierten Impfstoffen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.5 Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Anwendung von monoklonalen Antikörpern	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation, Abschnitt 4.5 Packungsbeilage, Abschnitt 2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> <u>keine</u> <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Anwendung bei Patienten mit moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Langzeitsicherheit der Therapie mit Efgartigimod	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> ARGX-113-1705 (Q4 2023) Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung an immungeschwächten Patienten	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (2)</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen, die über die oben beschriebenen hinausgehen und die in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem RMP beschrieben sind, bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Produkt- und Fachinformation (1, 3) sowie dem RMP (2) des zu bewertenden Arzneimittels Efgartigimod (Vyvgart®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. argenx BV. "EU Risk Management Plan Vyvgart (Efgartigimod [ARGX-113]) Version 1.0, Stand: 21.06.2022". 2022.
3. argenx BV. "EPAR-Produktinformation zu Vyvgart® (Efgartigimod alfa)". 0000.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-21 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-21: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung auf Infektionen	Patienten sollten während der Behandlung mit Vyvgart auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden (Seite 1 der Fachinformation, Abschnitt 4.4).	ja
2	Überwachung auf Infusionsreaktionen	Die Patienten sollten während der Gabe und eine Stunde danach auf klinische Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen überwacht werden (Seite 1 der Fachinformation, Abschnitt 4.4).	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (1)			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 08/2022 (1)

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-21, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-21 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 3. Quartal 2022 (2)

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientenpopulationen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). "Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (3. Quartal 2022)". 2022.