

Dokumentvorlage, Version vom 20.02.2020

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
1 Modul 1 – allgemeine Informationen	6
1.1 Administrative Informationen.....	7
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	8
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels.....	9
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	10
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	11
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	28
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	33
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	35

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	7
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	7
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	8
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	10
Tabelle 1-7: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Morbidität von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet).....	17
Tabelle 1-8: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Morbidität von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten).....	18
Tabelle 1-9: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)	20
Tabelle 1-10: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten).....	20
Tabelle 1-11: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Sicherheit von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet).....	22
Tabelle 1-12: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Sicherheit von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten).....	22
Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	25
Tabelle 1-14: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	31
Tabelle 1-15: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-16: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	33
Tabelle 1-17: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	34

Abbildungsverzeichnis

Seite

Es konnten keine Einträge für ein Abbildungsverzeichnis gefunden werden.

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
DGN	Deutsche Gesellschaft für Neurologie
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life 5 Dimensions, 5 Level
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-treat
i.v.	intravenös
KI	Konfidenzintervall
LS MD	Least Square Mittelwertdifferenz
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MG-QoL15r	Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised
MID	Minimal Important Difference
PEI	Paul-Ehrlich-Institut
PT	Preferred Term nach MedDRA
QMG	Quantitativer Myasthenia gravis
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Relatives Risiko
s.c.	subkutan
SOC	System Organ Class nach MedDRA (Systemorganklasse)
SoC	Standard of Care (Standardtherapie)

Abkürzung	Bedeutung
SUE	Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Efgartigimod alfa ^a
Handelsname:	Vyvgart®
ATC-Code:	L04A-A58
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45039
Pharmazentralnummer (PZN)	20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 17991288 1 000 mg Injektionslösung: 18843236
ICD-10-GM-Code	G70.0
Alpha-ID	I118117, I18562
a: Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Efgartigimod verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

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

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.
b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichung zu markieren.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.12.2023 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2023-B-268). In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bestimmt.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

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

Die Ableitung des Zusatznutzens von Efgartigimod beruht im Wesentlichen auf den indirekten Vergleichen der Ergebnisse der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod und der Zulassungsstudien CHAMPION für Ravulizumab bzw. REGAIN für Eculizumab. Im Hinblick auf die aus Studien vorliegende Evidenz für Efgartigimod liegen zum einen Ergebnisse aus indirekten Vergleichen nach Bucher *et al.* unter Verwendung von Placebo + Standardtherapie (SoC) als Brückenkompator gegenüber Ravulizumab basierend auf der Studie ADAPT zu Efgartigimod und der Studie CHAMPION zu Ravulizumab bzw. gegenüber Eculizumab basierend auf der Studie REGAIN vor. Des Weiteren wird die Evidenz der Studie ADAPT im Vergleich zu Placebo + SoC herangezogen, auf der die Zulassung von Efgartigimod basiert.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)-Methodenpapier 7.0 verfahren. Es liegt für die Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Für die beiden indirekten Vergleiche (Efgartigimod [ADAPT] vs. Ravulizumab [CHAMPION] bzw. Efgartigimod [ADAPT] vs. Eculizumab [REGAIN]) dient Placebo + SoC als Brückenkompator, da dies in allen drei Studien den Vergleichsarm darstellte. Die Vergleiche werden gemäß den Vorgaben des IQWiG als adjustierter Vergleich nach Bucher *et al.* durchgeführt. Die indirekten Vergleiche wurden für diejenigen Endpunkte durchgeführt, zu denen argenx Daten für die durch den G-BA bestimmten Komparatoren aus Veröffentlichungen, Zulassungsunterlagen und Publikationen extrahieren konnte.

Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie zeigen eine frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Es ist zu beachten, dass es in der Studie ADAPT aufgrund des Wechsels in die Erweiterungsstudie ADAPT+ nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in der Studie kam, mit einer Rücklaufquote < 70 %.

Mortalität

In den Studien ADAPT und REGAIN sind keine Todesfälle aufgetreten; in der Studie CHAMPION traten zwei Todesfälle auf. Insgesamt zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Efgartigimod und Ravulizumab.

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)-Scores

Der patientenberichtete MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis. Dabei kann der MG-ADL-Gesamtscore einen Wert von null bis 24 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren. Da der MG-ADL-Fragebogen elementare Alltagsaktivitäten wie das Zähneputzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl abfragt, zeigt der Endpunkt die Beeinträchtigung durch die Myasthenia gravis im Leben der Patienten auf [21]. Zudem ist der Endpunkt patientenberichtet und verdeutlicht die direkt wahrgenommene Beeinträchtigung der Patienten im normalen Alltag. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26“ konnte eine statistisch signifikante Verbesserung zugunsten von Efgartigimod früh im Laufe der Behandlung zu Woche 4 im indirekten Vergleich von Efgartigimod vs. Ravulizumab sowie nach 26 Wochen gezeigt werden. Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Unter Efgartigimod wurde insbesondere eine Verbesserung im Vergleich zu Ravulizumab vor allem in den frühen Wochen der Behandlung beobachtet. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Ravulizumab (beste Ansprechrate = Woche 26). Es zeigte sich zwar ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, dieser war jedoch statistisch nicht signifikant (Least Square Mittelwertdifferenz [LS MD]: -1,28 [-2,692; 0,132] p = 0,0753). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ (entspricht 15 % Responseschwelle) zeigte im Rahmen des indirekten Vergleichs Efgartigimod vs. Ravulizumab, dass unter Efgartigimod die Responsekriterien bereits zu Woche 4 erreicht wurden. Mit einem relativen Risiko (RR) von 2,32 [1,176; 4,563]; p = 0,0150 ist dieser Vorteil statistisch signifikant und von beträchtlichem Ausmaß. Es ist anzumerken, dass unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, innerhalb der ersten 4 Studienwochen eine starke Verbesserung des MG-ADL-Scores zu beobachten war. In den

darauffolgenden Wochen war zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen, zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befanden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder standen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß war wie zu Studienbeginn.

Zusammenfassend erreichen Patienten unter Efgartigimod-Behandlung signifikant früher eine Milderung der Symptomatik, welche aufrechterhalten wird. Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagstätigkeiten abfragt, impliziert die frühzeitige Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten bereits früh in der Behandlung. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus. Entsprechend Arzneimittel-Nutzenverordnung (AM-NutzenV) § 5 Absatz 7 ergibt sich für den Endpunkt „Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores“ ein **Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich**.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Zwischen Efgartigimod und Eculizumab wurden im indirekten Vergleich der „Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26“ keine statistisch signifikanten Unterschiede festgestellt. Der Vergleich der „Besten Ansprechrate des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ verglich die Wochen mit der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (beste Ansprechrate = Woche 4) und Eculizumab (beste Ansprechrate = Woche 2). Es zeigte sich ein Vorteil zugunsten von Efgartigimod, welcher jedoch statistisch nicht signifikant ist (Woche 4 vs. Woche 2: LS MD: -1,03 [-2,705; 0,645] $p = 0,2303$). Die Responderanalyse des „Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ zu Woche 26 ergab keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Efgartigimod und Eculizumab (RR: 0,85 [0,306; 2,335] $p = 0,7590$).

Ein **Zusatznutzen** für den Endpunkt in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten ist damit **nicht belegt**.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)-Scores

Beim QMG handelt sich um einen Arzt-berichteten Fragebogen. Der QMG-Fragebogen erfasst die Funktionen verschiedener Muskelgruppen sowie die Ausdauer der Muskelkraft und bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab. Die Gesamtskala des QMG-Fragebogens erstreckt sich von 0 bis 39 Punkten, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen. Obwohl die Symptome, die im QMG-Instrument erfasst werden, nicht direkt von den Patienten selbst berichtet werden, sind sie klinisch deutlich erkennbar. Die Relevanz dieser Symptome für die Patienten wird durch die Bewertung eines Arztes bestätigt und bleibt daher aussagekräftig. Entsprechend wird der

Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 zwischen Efgartigimod und Ravulizumab ergab ähnlich wie bei den MG-ADL-Auswertungen bereits früh in der Behandlung zu den Wochen 1 und 4 einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod. Das Hedges' g zu Woche 4 von -0,82 (95 %-KI: [-1,327; -0,313]) lag außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist somit klinisch relevant in geringem Ausmaß. Mit Efgartigimod wurde die beste Ansprechrate bereits früh zu Woche 4 erreicht, während unter Ravulizumab-Behandlung zu Woche 18 und 26 die beste Ansprechrate des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline erreicht wurde. Die Mittelwertdifferenz war zwischen den Behandlungsgruppen zu beiden Zeitpunkten zugunsten von Efgartigimod statistisch signifikant (Woche 4 vs. Woche 18: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$; Woche 4 vs. Woche 26: LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351]; $p = 0,0007$). Die Hedges' g lagen in beiden Vergleichen vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und sind somit klinisch relevant in geringem Ausmaß (Woche 4 vs. Woche 18: Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]); Woche 4 vs. Woche 26: Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse. Der Vergleich der AUC der Veränderung über 10 Wochen zeigte ebenfalls statistisch signifikante Ergebnisse zugunsten von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab. Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen beansprucht.

Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert. Der QMG-Fragebogen quantifiziert die belastungsabhängige Ausdauer der Muskelkraft als charakteristisches Symptom der Erkrankung. Der Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag bereits sehr früh in der Behandlung mit Efgartigimod dar. Insgesamt lässt sich basierend auf dem frühen Ansprechen unter der Behandlung mit Efgartigimod ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die Veränderung des QMG-Scores im Vergleich von Baseline bis Woche 26 zwischen Efgartigimod und Eculizumab ergab zu den Wochen 2 bis 4, also früh in der Behandlung, statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod (Woche 2: LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377]; $p = 0,0198$; Woche 3: LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848]; $p = 0,0073$; Woche 4: LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892]; $p = 0,0073$). Das Hedges' g lag hier zu Woche 3 und 4 (Woche 3: Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]; Woche 4: Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]) vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und zeigt die klinische Relevanz der Ergebnisse in geringem Ausmaß. Der indirekte Vergleich der besten Ansprechrate des QMG-Scores im

Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod zu Woche 4 mit Eculizumab zu Woche 26. Der Vergleich ergab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Substanzen (LS MD: -2,10 [-4,574; 0,374] p = 0,0959). Dies gilt auch für den Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu Woche 26.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des Myasthenia gravis Composite (MGC)-Scores

Der MGC-Fragebogen kombiniert sowohl selbstberichtete Informationen von Patienten als auch Angaben von Ärzten. Der Fragebogen erfasst in Form der Muskelstärke sowie der bulbären und respiratorischen Funktion der Patienten charakteristische Symptome der Myasthenia gravis. Dabei kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von 0 bis 50 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Anhand des indirekten Vergleichs zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline wurden zu den frühen Wochen in Behandlung Vorteile zugunsten von Efgartigimod mit statistischer Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762]; p = 0,0013) beobachtet. Das Hedges' g mit -0,74 (95 %-KI: [-1,229; -0,251]) lag hierbei vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs und ist klinisch relevant in geringem Ausmaß. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Ravulizumab (Woche 26) ergab einen statistisch signifikanten Vorteil im Efgartigimod-Arm (LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275]; p = 0,0311). Es wird ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen abgeleitet. Der indirekte Vergleich des Anteils der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte bis Woche 26 zeigte insbesondere zu den frühen Wochen – in Einklang mit den MG-ADL- und QMG-Auswertungen – numerische Vorteile zugunsten von Efgartigimod verglichen mit Ravulizumab, jedoch ohne statistisch signifikante Ergebnisse.

In der Gesamtbetrachtung dieses Endpunkts ergibt sich ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Eculizumab zum Endpunkt der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline ergab zu keinem verglichenen Zeitpunkt statistisch signifikant unterschiedliche Ergebnisse zwischen den beiden Substanzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate zwischen Efgartigimod (Woche 4) und Eculizumab (Woche 8) ergab zwar einen numerischen Vorteil zugunsten von Efgartigimod (LS MD: -1,59 [-5,302; 2,122] p = 0,4086), welcher jedoch nicht statistisch signifikant ist.

Zusammenfassend wird für diesen Endpunkt für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab (refraktäre Population) ein **nicht belegter Zusatznutzen** abgeleitet.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuellen Analogskala (EQ-5D VAS)

Die EQ-5D VAS erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auf einer Skala von 0 bis 100, wobei eine Zunahme des Wertes eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellt. Der Endpunkt wird anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab zum Endpunkt der mittleren Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod zu Woche 4 (LS MD: 10,57 [4,157; 16,983]; $p = 0,0013$), welcher ebenfalls einen relevanten Vorteil in geringem Ausmaß aufweist (Hedges' g : 0,79 [0,313; 1,267]). Auch im Rahmen dieses Endpunktes werden somit frühe Vorteile zugunsten einer Efgartigimod-Behandlung sichtbar. Dieser signifikante Vorteil zeigte, dass eine Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis Patienten bewirkt, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist. Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte bis Woche 26 wurden zu keinem Zeitpunkt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Substanzen beobachtet.

Insgesamt lässt sich für den Endpunkt der Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS ein **geringer Zusatznutzen** für Efgartigimod ableiten.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-7: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Morbidität von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -1,78 [-3,115; -0,445], p = 0,0090 Hedges' g: -0,62 [-1,101; -0,139]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 26	LS MD: 2,39 [0,515; 4,265], p = 0,0124 Hedges' g: 0,81 [0,062; 1,558]	Nicht quantifizierbar
Verbesserung um ≥ 4 Punkte zu Woche 4 (15 % Responseschwelle)	RR: 2,32 [1,176; 4,563], p = 0,0150	Beträchtlich (schwerwiegend)
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 1	LS MD: -1,68 [-3,324; -0,036], p = 0,0448 Hedges' g: -0,35 [-0,829; 0,129]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,38 [-5,149; -1,611], p = 0,0002 Hedges' g: -0,82 [-1,327; -0,313]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 18)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,78 [-1,290; -0,270]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,18 [-5,009; -1,351], p = 0,0007 Hedges' g: -0,80 [-1,307; -0,293]	Gering (nicht schwerwiegend)
AUC der Veränderung im Vergleich zu Baseline über 10 Wochen	LS MD: -18,61 [-35,860; -1,370] 0,0341	Nicht quantifizierbar
<i>MGC-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -4,47 [-7,178; -1,762], p = 0,0013 Hedges' g: -0,74 [-1,229; -0,251]	Gering (nicht schwerwiegend)
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,07 [-5,865; -0,275], p = 0,0311 Hedges' g: -0,53 [-1,022; -0,038]	Nicht quantifizierbar
<i>EQ-5D VAS</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: 10,57 [4,157; 16,983], p = 0,0013 Hedges' g: 0,79 [0,313; 1,267]	Gering (nicht schwerwiegend)
Zur Berechnung der AUC-Analysen über 10 Wochen wurden entsprechend die LS MW-Werte zu Woche 1, 2, 4 und 10 in den beiden Studien herangezogen. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-8: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Morbidität von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 40) vs. Placebo (N = 41) Eculizumab (N = 62) vs. Placebo (N = 63) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Morbidität		
<i>MG-ADL-Score und MGC-Score</i>		
Zusatznutzen nicht belegt		
<i>QMG-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 2	LS MD: -2,39 [-4,403; -0,377], p = 0,0198 Hedges' g: -0,68 [-1,281; -0,085]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 3	LS MD: -3,14 [-5,432; -0,848], p = 0,0073 Hedges' g: -0,80 [-1,399; -0,208]	Gering (nicht schwerwiegend)
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,30 [-5,708; -0,892], p = 0,0073 Hedges' g: -0,83 [-1,440; -0,228]	Gering (nicht schwerwiegend)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale - Revised (MG-QoL15r)-Scores

Bei dem MG-QoL15r-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die durchgeführten Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG Methodenpapiers 7.0. Entsprechend wird dieser Endpunkt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Der indirekte Vergleich des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich von Baseline bis zu Woche 26 ergab Vorteile für die Patienten im Efgartigimod-Arm mit einer statistischen Signifikanz zu Woche 4 (LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367]; p = 0,0017). Es zeigt sich ein nicht quantifizierbarer Zusatznutzen. Der Vergleich der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline verglich die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate mit Ravulizumab in der Studie CHAMPION (Woche 26). Hierbei zeigten sich statistisch signifikante Ergebnisse, welche klinisch relevant sind, da sich das Hedges' g vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs im beträchtlichen Ausmaß befand (LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192]; p = 0,0036; Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]). Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung

des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte wurden Vorteile zugunsten von Efgartigimod insbesondere zu den frühen Wochen mit statistisch signifikanten Unterschieden zu Woche 4 und 12 aufgezeigt (Woche 4: RR: 2,32 [1,113; 4,816]; $p = 0,0244$; Woche 12: RR: 2,11 [1,042; 4,265]; $p = 0,0378$). In beiden Fällen handelt es sich um klinisch relevante Ergebnisse von beträchtlichem (Woche 4) und geringem (Woche 12) Ausmaß.

Somit wird für den Endpunkt insgesamt ein **Zusatznutzen** von **beträchtlichem Ausmaß** abgeleitet, da im natürlichen Verlauf der Erkrankungen keinerlei Verbesserung auftritt.

Der MG-QoL15r-Fragebogen bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der vier Themengebiete Mobilität, Symptome, allgemeines und emotionales Wohlbefinden ab. Insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten geht die Myasthenia gravis mit psychischen Komorbiditäten wie Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben. Der beträchtliche Zusatznutzen von Efgartigimod bezüglich des MG-QoL15r-Scores äußert sich somit in einer bedeutsamen Verbesserung der vielfältig eingeschränkten Lebensqualität der Patienten schon sehr früh unter der Behandlung mit Efgartigimod, die sowohl in der Bewältigung des Alltags, als auch im Rahmen des Sozial- und Berufslebens deutlich wird. Dies spiegelt sich auch in den Endpunkten der Morbidität wider.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Der indirekte Vergleich der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline ergab statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab zu den Wochen 8 und 20, welche nicht quantifizierbar sind. Im Rahmen des indirekten Vergleichs der besten Ansprechrate des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline wurde die beste Ansprechrate unter Efgartigimod in der Studie ADAPT (Woche 4) mit der besten Ansprechrate unter Eculizumab in der Studie REGAIN (Woche 8) verglichen. Hier zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Es wird insgesamt ein **nicht quantifizierbarer Zusatznutzen** abgeleitet.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-9: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 4	LS MD: -3,63 [-5,893; -1,367], p = 0,0017 Hedges' g: -0,81 [-1,609; -0,011]	Nicht quantifizierbar
Beste Ansprechrate (Woche 4 vs. Woche 26)	LS MD: -3,63 [-6,068; -1,192], p = 0,0036 Hedges' g: -0,84 [-1,328; -0,352]	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 4	RR: 2,32 [1,113; 4,816], p = 0,0244	Beträchtlich
Verbesserung um ≥ 5 Punkte zu Woche 12	RR: 2,11 [1,042; 4,265], p = 0,0378	Zusatznutzen, Ausmaß: Gering
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 1-10: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 40) vs. Placebo (N = 41) Eculizumab (N = 62) vs. Placebo (N = 63) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Lebensqualität		
<i>MG-QoL15r-Score^a</i>		
Mittlere Veränderung zu Woche 8	LS MD: 4,78 [0,257; 9,303], p = 0,0380 Hedges' g: 0,26 [-0,318; 0,847]	Nicht quantifizierbar
Mittlere Veränderung zu Woche 20	LS MD: 5,29 [0,275; 10,305], p = 0,0384 Hedges' g: 0,35 [-0,264; 0,961]	Nicht quantifizierbar
a: In der REGAIN-Studie wird die nicht überarbeitete Version des MG-QoL15 verwendet (Skala 0 - 60). Die Ergebnisse sind daher nur teilweise mit ADAPT vergleichbar, da hier die überarbeitete Version verwendet wird (Skala 0 - 30). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Efgartigimod vs. Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Die Auswertung der Patienten mit mindestens einem unerwünschten Ereignis (UE) Grad < 3 bis Woche 26 ergab einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod (RR: 0,78 [0,648; 0,944]; p = 0,0105) in geringem Ausmaß. Zudem zeigten die Auswertungen zu den UEs Grad < 3 nach der Systemorganklasse (System Organ Class, SOC) und Preferred Term (PT) einen statistisch signifikanten Vorteil (RR: 0,10 [0,016; 0,651] p = 0,0157) zugunsten von Efgartigimod in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ in erheblichem Ausmaß.

Es konnte kein UE identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Ravulizumab-Therapie statistisch häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Auch die EMA geht davon aus, dass das Sicherheitsprofil von Efgartigimod bei Patienten mit gMG akzeptabel ist. Dies begründet die EMA darin, dass im Allgemeinen die Behandlung mit Efgartigimod gut vertragen wurde, wobei die Inzidenz von schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUE), schweren UEs und UEs, die zum Abbruch der Behandlung führten, gering war [5]. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet und es zeigen sich ausschließlich positive Effekte unter Efgartigimod gegenüber Ravulizumab.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod abgeleitet werden.

Efgartigimod vs. Eculizumab (refraktäre Patienten)

Die UE-Auswertungen der moderaten UE nach SOC und PT zeigten einen statistisch signifikanten Unterschied in dem PT „Kopfschmerzen“ mit einem RR von 22,78 [1,156; 448,877]; p = 0,0395. Der statistisch signifikante Unterschied ist gemäß IQWiG-Methoden jedoch geringfügig (geringfügig: $1 \leq \text{KI-Obergrenze}$) und ein Zusatznutzen ist nicht belegt. Für keine weitere Auswertung innerhalb der Nutzendimension Sicherheit lagen statistisch signifikante Unterschiede zwischen Efgartigimod und Eculizumab vor. Eine Therapie mit Efgartigimod gegenüber Eculizumab beinhaltet somit keine zusätzliche Belastung für den Patienten.

Zusammenfassend kann für den Endpunkt der unerwünschten Ereignisse **kein Hinweis auf einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten abgeleitet werden.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-11: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Sicherheit von Efgartigimod im Vergleich zu Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 65) vs. Placebo (N = 64) Ravulizumab (N = 86) vs. Placebo (N = 89) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 UE (Grad < 3)	RR: 0,78 [0,648; 0,944], p = 0,0105	Gering
Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 nach SOC und PT, SOC: Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	RR: 0,10 [0,016; 0,651], p = 0,0157	Erheblich
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Tabelle 1-12: Zusammenfassung und Ausmaß des Zusatznutzens der patientenrelevanten Ergebnisse der Sicherheit von Efgartigimod im Vergleich zu Eculizumab (refraktäre Patienten)

Endpunkt	Indirekter Vergleich Efgartigimod (N = 40) vs. Placebo (N = 41) Eculizumab (N = 62) vs. Placebo (N = 63) Effektmaß [95 %-KI], p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Sicherheit		
Patienten mit ≥ 1 moderaten UE nach SOC und PT – PT: Kopfschmerzen	RR: 22,78 [1,156; 448,877], p = 0,0395	Nicht belegt
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Weitere vorliegende Evidenz zu Efgartigimod

Weitere Evidenz liefert unmittelbar auch die ADAPT-Studie selbst. Der Vergleich erfolgt gegenüber Placebo + SoC in der Intention-to-treat (ITT⁺)-Population, die alle Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK)-positiven Studienteilnehmer einschließt, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Studie ADAPT weist eine Gesamtstudiendauer von 26 Wochen auf. Gemäß Studienprotokoll konnten Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten, in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten.

Die Auswertungen im vorliegenden Dossier sind nicht wie im ersten Nutzenbewertungsverfahren nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der beiden indirekten Vergleiche herzustellen.

Somit erfolgen die Auswertungen nach Zeit seit Behandlungsbeginn über die gesamte Studiendauer von 26 Wochen und erfüllen die Kriterien des G-BA, der eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen als notwendig erachtet. Für die Auswertungen nach Zyklen wird auf das Modul 4 im ersten Nutzenbewertungsverfahren verwiesen. Im Rahmen des ersten Nutzenbewertungsverfahrens hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie festgestellt.

Mortalität

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

Morbidität

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL-Scores

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte an 4 aufeinanderfolgenden Wochen kann ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC gezeigt werden: RR: 1,86 [1,299; 2,658]; $p = 0,0007$.

Im Durchschnitt beträgt die Dauer der klinischen Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte im Efgartigimod-Arm 10,18 und im Placebo + SoC-Arm 5,81 Wochen, somit ist die Dauer der klinischen Verbesserung doppelt so lang im Efgartigimod-Arm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo + SoC bis Woche 26 (LS MD: 4,47 [1,819; 7,121]; $p = 0,0011$). Dieser Unterschied im Vergleich zu Placebo + SoC auf Basis des Hedges' g ist als relevant einzustufen, da dieses vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs lag (95 % KI: [0,232; 0,937]).

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 49 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 13 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 % KI]: 3,88 [1,954; 7,692]; $p = 0,0001$) und entspricht einem Zusatznutzen mit dem Ausmaß beträchtlich.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 55 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 28 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,00 [1,291; 3,099]; $p = 0,0019$) und von beträchtlichem Ausmaß.

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

In der Studie ADAPT trat bei 48 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 27 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,82 [1,134; 2,906]; $p = 0,0131$).

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r-Scores

In der Studie ADAPT trat bei 65 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39 % der Patienten im Placebo + SoC-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen bis Woche 26 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,66 [1,165; 2,379]; $p = 0,0052$) und somit kann hier von einem Zusatznutzen von beträchtlichem Ausmaß ausgegangen werden.

Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse

Die Auswertungen zu den unerwünschten Ereignissen befinden sich im Anhang 4-G des Moduls 4.

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Sicherheit auf der Ebene der Gesamtraten lagen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo + SoC vor. Hinsichtlich der UE nach SOC und PT (unabhängig vom Schweregrad) lassen sich statistisch signifikante Unterschiede (PT: „Infektion der oberen Atemwege“) zu Ungunsten von Efgartigimod nachweisen. Da Efgartigimod eine vorübergehende Verringerung des Immunglobulin G (IgG)-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen. Die mit statistischer Signifikanz zu Ungunsten von Efgartigimod aufgetretenen Ergebnisse stehen im Einklang, mit dem im Rahmen der Zulassung von Efgartigimod beurteilten und in Form des Abschnitts 4.8 (Fachinformation) dargestellten Sicherheitsprofils, welches durch die EMA auch als aus klinischer Sicht akzeptabel und günstig mit beherrschbaren Nebenwirkungen eingestuft wurde.

Insgesamt besitzt Efgartigimod ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet. Es findet sich somit kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen für die Therapie mit Efgartigimod gegenüber Placebo.

Geben Sie in Tabelle 1-13 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-13: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

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

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

Basierend auf der hohen Ergebnissicherheit der vorliegenden Nachweise sind die Ergebnisse der indirekten Vergleiche für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie geeignet.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt. In den randomisierten kontrollierten Studien (RCT) ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurden patientenrelevante Endpunkte zur Morbidität, Lebensqualität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Somit ist die Aussagekraft der Studien insgesamt als hoch einzustufen. Die Studienqualität war für alle Studien hoch und die für die Bewertung herangezogenen Endpunkte waren valide. Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene sowie für die Endpunkte niedrig.

Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend betrachtet aus den beiden indirekten Vergleichen gegenüber den zVT Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten) sowie der verfügbaren Evidenz der ADAPT Studie selbst, die supportiv betrachtet wird, zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie eine frühzeitige Abschwächung

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

schwerwiegender Symptome und somit eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten bereits früh in der Behandlung. Zudem wird frühzeitig eine Verbesserung der Myasthenia gravis-spezifischen Muskelschwäche unter einer Therapie mit Efgartigimod erreicht, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg konsistent zeigt. Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt eine schnelle Verbesserung der Patienten, die oft bereits nach nur 4 Wochen unter Therapie zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im Laufe der Studie fortgeführt wird. Die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite übersteigen hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierten Schwellenwerte für minimal relevante Unterschiede (Minimal important difference; MID). Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Zusammenfassung der Nutzendimension Gesundheitsbezogene Lebensqualität

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

Zusammenfassung der Nutzendimension Sicherheit

Insgesamt konnte in der Sicherheit eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod im gesamten Anwendungsgebiet gegenüber Ravulizumab gezeigt werden, da signifikant weniger Patienten mindestens ein UE Grad < 3 als auch ≥ 1 UE Grad < 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ im Efgartigimod-Arm erlitten. Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Sicherheit ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** vor.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Der abgeleitete Zusatznutzen stützt sich insbesondere auf das konsistent frühe Ansprechen auf die Efgartigimod-Therapie sowohl im Vergleich zu Ravulizumab im gesamten Anwendungsgebiet als auch im Vergleich zu Eculizumab in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten. Für Patienten mit gMG stellt eine Behandlung, die sehr schnell wirkt, aus mehreren Gründen einen Zusatznutzen zu aktuell vorhandenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet dar:

- **Schnelle Symptomlinderung:** Eine rasche Wirksamkeit der Behandlung trägt dazu bei, dass die Patienten schnell eine Linderung ihrer gMG-Symptome erfahren können, indem die Auswirkungen der Muskelschwäche und -ermüdung reduziert werden.
- **Wiedererlangung der Selbstständigkeit:** Schnelle Wirksamkeit könnte den Patienten ermöglichen, schneller zu einem Zustand der Selbstständigkeit zurückzukehren.

Alltägliche Aktivitäten, die aufgrund der Muskelschwäche eingeschränkt waren, könnten schneller wieder aufgenommen werden.

- **Verbesserung der Lebensqualität:** Durch die schnelle Linderung von gMG-Symptomen wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Somit können Patienten soziale Aktivitäten wieder aufnehmen, beruflichen Verpflichtungen nachkommen und insgesamt ein aktiveres Leben führen.

In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Therapieziel gemäß Leitlinie, die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten, unter der Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig erreicht wird. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegen insgesamt nur positive Effekte vor und es zeigt sich ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Ravulizumab (gesamtes Anwendungsgebiet inkl. refraktäre Patienten) oder Eculizumab (refraktäre Patienten) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.

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

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

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

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind. Es handelt sich um Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere, für welche die aktuelle S2k-Leitlinie eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung empfiehlt. Gemäß der aktualisierten S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen nun insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität/-schwere getroffen. Während die Leitlinie für eine milde/moderate Krankheitsaktivität/-schwere die Standardtherapie empfiehlt, wird für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, nämlich Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere (inkl. therapierefraktär), eine Zusatztherapie (u. a. mit Efgartigimod als Therapie der ersten Wahl) empfohlen.

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

Die Standardtherapie der gMG kontrolliert die Erkrankung nicht ausreichend, sodass bei bis zu einem Drittel der Patienten kein Behandlungserfolg erzielt wird oder starke Nebenwirkungen auftreten. Erfolgt keine frühzeitige Stabilisierung, kann die Erkrankung einen schweren, krisenartigen Verlauf zeigen und mit psychischen Komorbiditäten einhergehen. Es besteht somit ein Bedarf für effektive, spezifische Therapieoptionen.

Sowohl Eculizumab, Ravulizumab als auch Zilucoplan inhibieren das Komplementsystem. Da diese eine der wichtigsten, unspezifischen Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger darstellt, erhöht eine Inhibition das Risiko von opportunistischen Infektionen. Aufgrund dieses Wirkmechanismus wird die Anfälligkeit der Patienten für Meningokokken-Infektionen erhöht, weshalb eine Therapie mit den Komplement-Inhibitoren eine vorangehende Meningokokken-Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff und eine Überwachung früher Symptome einer Meningokokken-Infektion erfordert. Ohne einen aktuellen Impfschutz gegen Meningokokken kann eine Therapie mit Eculizumab, Ravulizumab oder Zilucoplan eingeleitet werden, sofern die Patienten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach den Meningokokken-Impfungen erhalten. Da eine Impfung eine zusätzliche Aktivierung des Komplementsystems hervorrufen kann, kann es hierbei zu einer Verstärkung der Symptome kommen. Aus diesen Gründen wurden als verpflichtender Bestandteil der Zulassung dieser Arzneimittel in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut (PEI) Leitfäden zur sicheren Anwendung erstellt. Durch diese soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sichergestellt werden, dass Patienten mit den Besonderheiten der Anwendung von Komplement-Inhibitoren vertraut sind und dadurch das mögliche Risiko für Meningokokken-Infektionen reduziert wird. Eculizumab ist lediglich für die therapierefraktäre Teilpopulation zugelassen und steht in Zusammenhang mit teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen. Ravulizumab erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen.

Efgartigimod ist ein Antagonist des neonatalen Fragment crystallizable (Fc)-Rezeptors und in dieser Klasse der erste seiner Art. Mit der Zulassung von Rozanolixizumab steht nun eine weitere Therapie dieser Klasse zur Verfügung. Bei Efgartigimod handelt es sich nicht um einen vollständigen Antikörper, sondern um ein Antikörperfragment. In einer Studie verglichen Brinkhaus *et al.* die biochemischen, strukturellen und *in vivo* Eigenschaften von dem ganzen IgG-Antikörper mit dem entsprechenden Fc-Fragment. So konnte in Zellexperimenten gezeigt werden, dass Fc-Fragmente eine höhere Bindungsaffinität zum neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) (sowohl auf der Zelloberfläche als auch intrazellulär) aufweisen als IgG-Antikörper mit demselben Fc-Part. Zusätzlich konnte *in vitro* und in Primaten eine effizientere Aufnahme und eine verbesserte Hemmung des FcRn-vermittelten IgG-Recycling durch Fc-Fragmente als durch den vollständigen IgG-Antikörper nachgewiesen werden. Brinkhaus *et al.* begründeten diese Unterschiede durch die sterische Interaktion der Antigen-bindenden-Fragmente mit der Zellmembran, die sie mittels kristallografischer Studien darstellten. Diese sterische Interaktion verhindert, dass ein Antikörper mit zwei FcRn interagieren kann, während ein Fc-Fragment ohne sterische Einschränkungen zwei FcRn binden kann. Zusammenfassend überliegt das Fc-Fragment dem vollständigen IgG pharmakodynamisch und kann somit als effizienterer FcRn-Antagonist angesehen werden.

Anders als für Efgartigimod spricht die S2k-Leitlinie zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung für Rozanolixizumab aus. Der FcRn hat die Funktion, die Halbwertszeit von IgG zu verlängern, indem er dessen lysosomalen Abbau blockiert und es so wieder in den Blutkreislauf zurückbringt. Indem Efgartigimod an den FcRn bindet, blockiert es die Bindung von IgG und senkt so gezielt die IgG-Konzentration. Im Zuge der generellen Reduktion von IgG werden

auch pathogene IgG-Autoantikörper reduziert; Efgartigimod wirkt somit direkt an der Krankheitsursache der Myasthenia gravis, ohne die Konzentrationen anderer Immunglobuline zu verändern. Potenzielle off-target-Effekte können so verringert werden.

Zusätzlich zu den anderen pathogenen Autoantikörpern dieses Isotyps wirkt es auch, ohne die anderen Immunglobulinspiegel zu verändern.

Der spezifische pharmakodynamische Effekt von Efgartigimod ging in der Phase-III-Studie ADAPT mit einem signifikanten und klinisch relevanten Ansprechen einher. Die Behandlung mit Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie bewirkte bereits bei 53 % der Responder nach einer Woche und bei 84 % der Responder nach zwei Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome gegenüber Placebo in Kombination mit der Standardtherapie in Zyklus 1. Efgartigimod zeigt somit einen raschen Wirkungseintritt im Vergleich zu Ravulizumab, welches erst nach 26 Wochen eine Verbesserung im MG-ADL zeigte. In der aktuellen S2k-Leitlinie wird Efgartigimod im Rahmen einer Zusatztherapie für gMG-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere als ein Mittel der 1. Wahl aufgeführt.

Ein weiterer Vorteil von Efgartigimod stellt sein flexibles Dosierungsschema dar, welches eine patientenindividuelle Behandlungsstrategie ermöglicht. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann 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. Zudem ist das Risiko einer opportunistischen Meningokokken-Infektion bei einer Efgartigimod-Behandlung nicht erhöht, weshalb auch eine Meningokokken-Impfung oder Antibiotikaprophylaxe keine Voraussetzung für den Start oder die Weiterführung einer Therapie mit Efgartigimod ist. Eine Therapie mit Komplementinhibitoren kann erst mindestens 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden, wodurch die Linderung der Myasthenia gravis-Symptome weiter verzögert wird.

In der ADAPT-Studie wurden weniger UE im Efgartigimod-Behandlungsarm berichtet als im Vergleichsarm (75 % vs. 84 %). Die Mehrzahl der beobachteten UE war leicht- oder moderat. Der Anteil an Patienten, der ein Ereignis des Schweregrades Grad ≥ 3 aufwies, war in beiden Studienarmen ähnlich verteilt (9 % im Efgartigimod-Behandlungsarm und 11 % im Vergleichsarm). Im Rahmen des indirekten Vergleichs von Efgartigimod vs. Ravulizumab in Modul 4A des vorliegenden Dokuments wurde eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod gegenüber Ravulizumab beobachtet, da sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE Grad < 3 (RR: 0,78 [0,648; 0,944], $p = 0,0105$) als auch die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 in der SOC-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR: 0,10 [0,016; 0,651], $p = 0,0157$) im Efgartigimod-Arm signifikant geringer ausfiel (siehe Modul 4A des vorliegenden Dokuments).

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

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

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

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	6 290 – 19 004
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	beträchtlich	6 290 – 19 004
<p>a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

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

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

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
Efgartigimod (Vyvgart [®])	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Vyvgart 20 mg/ml: 317.044,63 € Vyvgart 1 000 mg: 313.968,20 €

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

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

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Ultomiris [®] wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	Ravulizumab (Ultomiris [®])	Erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	331.705,22 €
A	Soliris [®] wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	Eculizumab (Soliris [®])	Erwachsene mit AChR-AK-positiver refraktärer gMG	507.779,71 € - 677.039,62 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen der intravenösen- und subkutanen Darreichungsform (Stand: 12/2023) von Vyvgart® entnommen:

- **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
- **Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung**
 - Haltbarkeit: 3 Jahre (Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), 18 Monate (Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung)
 - Im Kühlschrank lagern (2 – 8 °C), nicht einfrieren, vor Licht zu schützen
 - Sofortige Verwendung nach Verdünnung (Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)
 - Entsorgung von nicht verwendetem Arzneimittel oder Abfallmaterial gemäß nationaler Anforderung
- **Verabreichung und Dosierung**
 - Verdünnung von Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung vor Anwendung mit 9 mg/ml NaCl-Injektionslösung; Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung muss nicht verdünnt werden
 - Empfohlene Dosis für Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen
 - Empfohlene Dosis für Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung: 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen
 - Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen.

- Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung: Bei Patienten mit einem Körpergewicht ≥ 120 kg beträgt die empfohlene Dosis 1 200 mg.
- Wenn eine geplante Infusion/Injektion nicht möglich ist, kann die Behandlung bis zu 3 Tage vor oder nach dem geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden.
- Es sind keine spezifischen Anzeichen und Symptome einer Überdosierung mit Efgartigimod bekannt und keine anderen Nebenwirkungen als bei der empfohlenen Dosis zu erwarten. Eine geeignete symptomatische und unterstützende Behandlung ist einzuleiten.
- **Besondere Patientengruppen**
 - Ältere Patienten (≥ 65 Jahre): Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Nierenfunktionsstörung: Bei leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei moderater Nierenfunktionsstörung sind die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sehr begrenzt, bei schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor.
 - Leberfunktionsstörung: Es ist keine Dosisanpassung erforderlich.
 - Kinder und Jugendliche: Es liegen keine Daten vor.
- Gegenanzeigen bestehen bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile.
- **Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**
 - Rückverfolgbarkeit: Die Arzneimittel- und Chargenbezeichnung des angewandten Arzneimittels müssen eindeutig dokumentiert werden.
 - Patienten der Klasse V gemäß MGFA: Es sind die Reihenfolge der Einleitung etablierter Therapien zur Behandlung der Myasthenia gravis-Krise und der Gabe von Efgartigimod sowie deren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen.
 - Infektionen: Patienten sollten während der Behandlung mit Efgartigimod auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung bis zum Abklingen der Infektion berücksichtigt werden. Beim Auftreten schwerwiegender Infektionen, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung zu verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.
 - Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Die Patienten sollten während der Gabe und 1 Stunde danach auf klinische Anzeichen von Infusionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollte je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden, und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

- Injektionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen (Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung): Der erste Behandlungszyklus und die erste Anwendung des zweiten Behandlungszyklus müssen unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden. Die Patienten sollten nach der Anwendung für 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollten je nach Schweregrad der Reaktion geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.
- Immunisierung: Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden. Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden. Andere Impfstoffe können nach Bedarf zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Efgartigimod alfa angewendet werden.
- Immunogenität (Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung): Es gab keine offensichtliche Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod auf die klinische Wirksamkeit, Sicherheit oder auf die Pharmakokinetik und pharmakodynamische Parameter.
- Immunogenität (Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung): In Anbetracht der niedrigen Inzidenz neutralisierender Antikörper kann die Auswirkung von Antikörpern gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht beurteilt werden.
- 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.
- Schwangerschaft: Die Behandlung schwangerer Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt. Risiken und Nutzen der Gabe von lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen an Säuglinge, die Efgartigimod *in utero* ausgesetzt waren, ist abzuwägen.
- Stillzeit: Es ist bekannt, dass maternales IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Die Behandlung stillender Frauen sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.
- Fertilität: Es liegen keine Daten vor.

- **Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**
 - Efgartigimod kann die Konzentration von Substanzen verringern, die an den humanen FcRn binden. Es wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Produkten ggf. bis auf 2 Wochen nach der letzten Dosis eines Behandlungszyklus von Efgartigimod zu verschieben und die Patienten engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen zu überwachen.
 - Plasmaaustausch, Immunadsorption und Plasmapherese können die Konzentration von Efgartigimod im Blut verringern.