

Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis)

Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V



DOSSIERBEWERTUNG

Projekt: A24-36

Version: 1.0

Stand: 25.06.2024

IQWiG-Berichte – Nr. 1815

DOI: 10.60584/A24-36

Impressum

Herausgeber

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Thema

Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Auftraggeber

Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags

02.04.2024

Interne Projektnummer

A24-36

DOI-URL

<https://dx.doi.org/10.60584/A24-36>

Anschrift des Herausgebers

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Im Mediapark 8
50670 Köln

Tel.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

E-Mail: berichte@iqwig.de

Internet: www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

Zitiervorschlag

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis); Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2024 [Zugriff: TT.MM.JJJ]. URL: <https://dx.doi.org/10.60584/A24-36>.

Schlagwörter

Efgartigimod alfa, Myasthenia Gravis, Nutzenbewertung, NCT03669588, NCT03920293, NCT01997229

Keywords

Efgartigimod alfa, Myasthenia Gravis, Benefit Assessment, NCT03669588, NCT03920293, NCT01997229

Medizinisch-fachliche Beratung

- Markus Ebke

Das IQWiG dankt dem medizinisch-fachlichen Berater für seinen Beitrag zur Dossierbewertung. Der Berater war jedoch nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden. Für die Inhalte der Dossierbewertung ist allein das IQWiG verantwortlich.

Beteiligung von Betroffenen

Der Fragebogen zur Beschreibung der Erkrankung und deren Behandlung wurde von 1 Person beantwortet.

Das IQWiG dankt dem / der Betroffenen und der Deutschen Myasthenie Gesellschaft e. V. für ihre Beteiligung an dem schriftlichen Austausch und für ihre Unterstützung. Der / Die Betroffene sowie die Deutsche Myasthenie Gesellschaft e. V. waren nicht in die Erstellung der Dossierbewertung eingebunden.

An der Dossierbewertung beteiligte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter des IQWiG

- Christian Siebel
- Nadia Abu Rajab
- Merlin Bittlinger
- Ivona Djuric
- Ulrich Grouven
- Simone Heß
- Kirsten Janke
- Daniela Preukschat
- Carolin Weigel

Inhaltsverzeichnis

	Seite
1	Hintergrund..... 1
1.1	Zugelassenes Anwendungsgebiet 1
1.2	Verlauf des Projekts 1
1.3	Verfahren der frühen Nutzenbewertung 2
1.4	Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments..... 2
2	Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige) 4
Teil I:	Nutzenbewertung I.1
Teil II:	Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie..... II.1

1 Hintergrund

1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet

Die vorliegende Dossierbewertung bezieht sich auf folgendes Anwendungsgebiet:

Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

1.2 Verlauf des Projekts

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Der betreffende Wirkstoff ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens. Der pU hatte innerhalb von 3 Monaten nach Aufforderung durch den G-BA ein Dossier zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie einzureichen, weil der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung in den vorangegangenen 12 Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen € überstieg.

Die vorliegende Bewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines Beraters zu medizinisch-fachlichen Fragen) erstellt. Diese Beratung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Krankheitsbild / Krankheitsfolgen, Therapieziele, Patientinnen und Patienten im deutschen Versorgungsalltag, Therapieoptionen, therapeutischer Bedarf und Stand der medizinischen Praxis. Darüber hinaus konnte eine Einbindung im Projektverlauf zu weiteren spezifischen Fragen erfolgen.

Die Bewertung wurde zudem unter Einbindung von Betroffenen beziehungsweise Patientenorganisationen erstellt. Diese Einbindung beinhaltete die schriftliche Beantwortung von Fragen zu den Themenbereichen Erfahrungen mit der Erkrankung, Notwendigkeit der Betrachtung spezieller Patientengruppen, Erfahrungen mit den derzeit verfügbaren Therapien für das Anwendungsgebiet, Erwartungen an eine neue Therapie und gegebenenfalls zusätzliche Informationen.

Die Beteiligten außerhalb des IQWiG, die in das Projekt eingebunden wurden, erhielten keine Einsicht in das Dossier des pU.

Für die vorliegende Nutzenbewertung war ergänzend zu den Angaben in den Modulen 1 bis 4 die Verwendung von Informationen aus Modul 5 des Dossiers des pU notwendig. Es handelte

sich dabei um Informationen zu Studienmethodik und Studienergebnissen. Die entsprechenden Angaben wurden in den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung aufgenommen.

Die Verantwortung für die vorliegende Bewertung und für das Bewertungsergebnis liegt ausschließlich beim IQWiG. Die Bewertung wird zur Veröffentlichung an den G-BA übermittelt, der zu der Nutzenbewertung ein Stellungnahmeverfahren durchführt. Die Beschlussfassung über den Zusatznutzen erfolgt durch den G-BA im Anschluss an das Stellungnahmeverfahren.

1.3 Verfahren der frühen Nutzenbewertung

Die vorliegende Dossierbewertung ist Teil des Gesamtverfahrens zur frühen Nutzenbewertung. Sie wird gemeinsam mit dem Dossier des pU (Module 1 bis 4) auf der Website des G-BA veröffentlicht. Im Anschluss daran führt der G-BA ein Stellungnahmeverfahren zu der Dossierbewertung durch. Der G-BA trifft seinen Beschluss zur frühen Nutzenbewertung nach Abschluss des Stellungnahmeverfahrens. Durch den Beschluss des G-BA werden gegebenenfalls die in der Dossierbewertung dargestellten Informationen ergänzt.

Weitere Informationen zum Stellungnahmeverfahren und zur Beschlussfassung des G-BA sowie das Dossier des pU finden sich auf der Website des G-BA (www.g-ba.de).

1.4 Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Die vorliegende Dossierbewertung gliedert sich in 2 Teile, jeweils ggf. plus Anhänge. Die nachfolgende Tabelle 1 zeigt den Aufbau des Dokuments im Detail.

Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments

Teil I – Nutzenbewertung	
Kapitel I 1	▪ Zusammenfassung der Ergebnisse der Nutzenbewertung
Kapitel I 2 bis I 5	▪ Darstellung des Ergebnisses der Nutzenbewertung im Detail ▪ Angabe, ob und inwieweit die vorliegende Bewertung von der Einschätzung des pU im Dossier abweicht
Teil II – Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie	
Kapitel II 1 und II 2	Kommentare zu folgenden Modulen des Dokuments des pU: ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.2 (Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen) ▪ Modul 3 A, Abschnitt 3.3 (Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung)
pU: pharmazeutischer Unternehmer	

Bei der Dossierbewertung werden die Anforderungen berücksichtigt, die in den vom G-BA bereitgestellten Dossievorlagen beschrieben sind (siehe Verfahrensordnung des G-BA [1]). Kommentare zum Dossier und zum Vorgehen des pU sind an den jeweiligen Stellen der Nutzenbewertung beschrieben.

Bei Abschnittsverweisen, die sich auf Abschnitte im Dossier des pU beziehen, ist zusätzlich das betroffene Modul des Dossiers angegeben. Abschnittsverweise ohne Angabe eines Moduls beziehen sich auf den vorliegenden Bericht zur Nutzenbewertung.

2 Offenlegung von Beziehungen (externe Sachverständige)

Diese Dossierbewertung wurde unter Einbindung eines externen Sachverständigen (eines medizinisch-fachlichen Beraters) erstellt. Medizinisch-fachliche Beraterinnen oder Berater, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Satz 2 SGB V „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von dem Berater ein ausgefülltes Formular „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden. Im Folgenden sind die Angaben zu Beziehungen zusammengefasst. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der Person anhand des „Formblatts zur Offenlegung von Beziehungen“. Die in diesem Formblatt verwendeten Fragen befinden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7
Ebke, Markus	ja	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Im „Formblatt zur Offenlegung von Beziehungen“ wurden folgende 7 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor bei einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband angestellt oder für diese / dieses / diesen selbstständig oder ehrenamtlich tätig bzw. sind oder waren Sie freiberuflich in eigener Praxis tätig?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor eine Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. eine Klinik, eine Einrichtung der Selbstverwaltung, eine Fachgesellschaft, ein Auftragsforschungsinstitut), ein pharmazeutisches Unternehmen, einen Medizinproduktehersteller oder einen industriellen Interessenverband beraten (z. B. als Gutachter/-in, Sachverständige/r, in Zusammenhang mit klinischen Studien als Mitglied eines sogenannten Advisory Boards / eines Data Safety Monitoring Boards [DSMB] oder Steering Committees)?

Frage 3: Haben Sie innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor direkt oder indirekt von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband Honorare erhalten (z. B. für Vorträge, Schulungstätigkeiten, Stellungnahmen oder Artikel)?

Frage 4: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen, einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband sogenannte Drittmittel erhalten (d. h. finanzielle Unterstützung z. B. für Forschungsaktivitäten, die Durchführung klinischer Studien, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen)? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 5: Haben Sie oder hat Ihr Arbeitgeber bzw. Ihre Praxis oder die Institution, für die Sie ehrenamtlich tätig sind, innerhalb des laufenden Jahres und der 3 Kalenderjahre davor sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen, z. B. Ausrüstung, Personal, Unterstützung bei der Ausrichtung einer Veranstaltung, Übernahme von Reisekosten oder Teilnahmegebühren für Fortbildungen / Kongresse erhalten von einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einer Einrichtung der Selbstverwaltung, einer Fachgesellschaft, einem Auftragsforschungsinstitut), einem pharmazeutischen Unternehmen,

einem Medizinproduktehersteller oder einem industriellen Interessenverband? Sofern Sie in einer größeren Institution tätig sind, genügen Angaben zu Ihrer Arbeitseinheit, z. B. Klinikabteilung, Forschungsgruppe.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile einer Einrichtung des Gesundheitswesens (z. B. einer Klinik, einem Auftragsforschungsinstitut), eines pharmazeutischen Unternehmens, eines Medizinprodukteherstellers oder eines industriellen Interessenverbands? Besitzen Sie Anteile eines sogenannten Branchenfonds, der auf pharmazeutische Unternehmen oder Medizinproduktehersteller ausgerichtet ist? Besitzen Sie Patente für ein pharmazeutisches Erzeugnis, ein Medizinprodukt, eine medizinische Methode oder Gebrauchsmuster für ein pharmazeutisches Erzeugnis oder ein Medizinprodukt?

Frage 7: Sind oder waren Sie jemals an der Erstellung einer medizinischen Leitlinie oder klinischen Studie beteiligt, die eine mit diesem Projekt vergleichbare Thematik behandelt/e? Gibt es sonstige Umstände, die aus Sicht von unvoreingenommenen Betrachtenden als Interessenkonflikt bewertet werden können, z. B. Aktivitäten in gesundheitsbezogenen Interessengruppierungen bzw. Selbsthilfegruppen, politische, akademische, wissenschaftliche oder persönliche Interessen?

Teil I: Nutzenbewertung

I Inhaltsverzeichnis

	Seite
I Tabellenverzeichnis	I.3
I Abbildungsverzeichnis	I.4
I Abkürzungsverzeichnis	I.5
I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung	I.6
I 2 Fragestellung.....	I.16
I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool	I.17
I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz	I.18
I 3.1.1 Evidenz zu Efgartigimod alfa.....	I.18
I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	I.21
I 3.1.2.1 Evidenz zu Ravulizumab.....	I.21
I 3.1.2.2 Evidenz zu Eculizumab	I.23
I 3.2 Vorgehen des pU	I.25
I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz	I.26
I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen	I.32
I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.33
I 6 Literatur	I.34
I Anhang A Suchstrategien.....	I.37
I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien	I.39
I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	I.57

I Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Erläuterungen zum Aufbau des Dokuments	2
Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa	I.6
Tabelle 3: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.15
Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa	I.16
Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Behandlungszyklus in der Studie ADAPT	I.27
Tabelle 6: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens.....	I.33
Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie	I.39
Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie.....	I.42
Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie.....	I.46
Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Eculizumab ± Standardtherapie.....	I.48
Tabelle 11: Übersicht der Rücklaufquoten in der Studie ADAPT ab Woche 18 bis Studienende.....	I.50
Tabelle 12: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und CHAMPION	I.51
Tabelle 13: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und REGAIN	I.54

I **Abbildungsverzeichnis**

	Seite
Abbildung 1: Design der Studie ADAPT	I.20

I Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MG-ADL	Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
pU	pharmazeutischer Unternehmer
RCT	Randomized controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
SGB	Sozialgesetzbuch
SUE	schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis
UE	unerwünschtes Ereignis

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 separate adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Efgartigimod alfa gegenüber Ravulizumab bzw. Eculizumab vor. Er identifiziert für beide indirekte Vergleiche aufseiten der Intervention die Studie ARGX-113-1704 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT genannt). Für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab identifiziert der pU auf Vergleichsseite die Studie ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt) und für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab die Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt).

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ADAPT

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zur Behandlung mit Efgartigimod alfa über 26 Wochen. In der Studie wurde der Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie untersucht.

In die Studie ADAPT wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV aufwiesen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 5 zum Screening und bei Studienbeginn aufweisen, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten.

In die Studie wurden insgesamt 167 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Efgartigimod alfa + Standardtherapie oder Placebo + Standardtherapie zugeteilt. Patientinnen und Patienten, die keine Anti-AChR-Antikörper aufweisen sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU legt im Dossier Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus vor, die 65 Patientinnen und Patienten im Efgartigimod alfa-Arm und 64 Patientinnen und Patienten im Placeboarm umfasst.

Die Behandlung mit Efgartigimod alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten vor dem Screening eine

Standardtherapie erhalten und diese während der Studie stabil fortführen. Die Standardtherapie war auf Cholinesterase-Inhibitoren, Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, und Cyclophosphamid) beschränkt. Eine Anpassung der Dosierung oder des Regimes im Studienverlauf war nicht erlaubt und führte zum Abbruch der Studienmedikation. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie zwar möglich, führte jedoch ebenfalls zum Abbruch der Studienmedikation.

Der primäre Endpunkt der Studie ADAPT war die Reduktion des MG-ADL-Scores nach dem 1. Behandlungszyklus im Vergleich zu Zyklusbeginn.

Patientenindividuelle Behandlungszyklen in der Studie ADAPT

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie ADAPT erfolgte in Behandlungszyklen, die sich jeweils aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer anschließenden 5-wöchigen Follow-up-Phase mit engmaschiger, wöchentlicher Erhebung der Endpunkte zusammensetzten.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie zunächst einen initialen Behandlungszyklus mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Weitere Zyklen waren unter bestimmten Voraussetzungen, u. a. bezüglich der Krankheitsaktivität, patientenindividuell möglich. Ein erneuter Behandlungszyklus musste zusätzlich spätestens an Tag 127 (Woche 18) begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können. Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 benötigten und daher den Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten daher vorzeitig in die Extensionsstudie ARGX-113-1705 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT+ genannt) übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. In der Studie ADAPT+ erhielten alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa in patientenindividuellen Behandlungszyklen.

Sowohl in der Studie ADAPT als auch in der Studie ADAPT+ waren die gemäß Studienplanung vorgesehenen Auswertungen zum Ansprechen auf die Therapie vorrangig auf Behandlungszyklen ausgelegt. Der Fokus lag hierbei auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus gegenüber dem zu Beginn des Zyklus und nicht auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Das primäre Ziel der Studie ADAPT war dabei die Beurteilung der Wirksamkeit von Efgartigimod alfa im Vergleich zu Placebo anhand des Ansprechens im MG-ADL-Score auf den 1. Behandlungszyklus.

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab. In der 26-wöchigen randomisierten

kontrollierten Phase der Studie wurde der Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie untersucht.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Für den Studieneinschluss musste ein positiver serologischer Test auf Anti-AChR-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab \pm Standardtherapie oder Placebo \pm Standardtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Anpassungen dieser Therapien waren während der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich, wobei baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden sollte. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der Prüferin oder des Prüfztes jedoch möglich.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zum Vergleich von Eculizumab mit Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie über 26 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste

durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Standardtherapie oder Placebo \pm Standardtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 2 Wochen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Eculizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung nicht vorgeschrieben. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Anpassungen dieser Therapien waren während der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich, wobei baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden sollte. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes erlaubt.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn.

Vorgehen des pU

Der pU legt Ergebnisse aus 2 separaten indirekten Vergleichen vor und leitet daraus in einer Gesamtbetrachtung einen Zusatznutzen ab. Bei beiden Vergleichen handelt es sich um adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zieht der pU auf Interventionsseite die Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT und auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie CHAMPION heran. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen wurden. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT gebildet zu haben, um eine Vergleichbarkeit der Populationen herzustellen.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Behandlungs- / Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht ausreichend

In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in Behandlungszyklen, die jeweils eine 3-wöchige Behandlungsphase (4 Infusionen) und eine 5-wöchige Follow-up-Phase enthalten. Der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen war dabei patientenindividuell unterschiedlich. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zunächst alle einen initialen Behandlungszyklus. Weitere Zyklen waren unter bestimmten Voraussetzungen, u. a. bezüglich der Krankheitsaktivität, patientenindividuell zwar möglich, Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 (Woche 18) benötigten und daher den 8-wöchigen Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten jedoch frühzeitig in die Extensionsstudie ADAPT+ übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. Insgesamt gingen in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation 62/65 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (95 %) und 54/64 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (84 %) in die Extensionsstudie ADAPT+ über.

Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus nach Tag 127 vorzeitig in die Extensionsstudie übergang und welcher Anteil erst nach Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von 26 Wochen. Aus den Angaben zur Beobachtungsdauer geht jedoch hervor, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits vor Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in die Extensionsstudie übergegangen sein muss. So beträgt die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen der Studie ADAPT im Median lediglich 142 Tage (20,3 Wochen). Dies spiegelt

sich auch in den Rücklaufquoten für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während die Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt Woche 20 in beiden Studienarmen für alle Endpunkte noch jeweils bei $\geq 75\%$ liegen, betragen die Rücklaufquoten zum nachfolgenden Erhebungszeitpunkt Woche 22 jeweils konsistent $\leq 36\%$.

Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen erforderlich. Die Studie ADAPT war zwar für eine Dauer von 26 Wochen geplant, de facto liegen aufgrund des zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ für den Großteil der Patientinnen und Patienten jedoch lediglich Daten bis Woche 20 vor. Die Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT ist somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Der pU betrachtet für seine Ableitung des Zusatznutzens für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorrangig Auswertungen der indirekten Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (insbesondere zu Woche 4) sowie Auswertungen zur ‚besten Ansprechrate‘, bei denen beispielsweise Auswertungen zu Woche 4 für die Behandlung mit Efgartigimod alfa mit Auswertungen zu Woche 26 für die Behandlung mit Ravulizumab verglichen werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auch wenn die Therapie mit Efgartigimod alfa in Zyklen je nach Notwendigkeit für eine erneute Behandlung verabreicht wird, wäre eine kontinuierliche Beobachtung des Ansprechens bis mindestens Woche 24 möglich und im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem eine langfristige Therapie benötigt wird, erforderlich. Die Betrachtung von unterschiedlichen Zeitpunkten je Arm ist zudem grundsätzlich nicht sachgerecht, ebenso sind Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (z. B. Woche 4) nicht aussagekräftig.

Zudem ist die Studie ADAPT aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN, die auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. In beiden Studien auf der Vergleichsseite beträgt die mediane Beobachtungsdauer jeweils 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign – Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN – und der Notwendigkeit einer Dauertherapie lässt sich bei einem Unterschied von 6 Wochen (23 %) in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen

Unabhängig von den Unterschieden im Studiendesign und den daraus resultierenden Unterschieden in Behandlungs- und Beobachtungsdauer zeigen sich in beiden indirekten Vergleichen Unterschiede zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen.

Indirekter Vergleich gegenüber Eculizumab

Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran. Gemäß Einschlusskriterien umfasst die Studienpopulation der Studie REGAIN ausschließlich Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis. Um auf Interventionsseite eine Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie REGAIN herzustellen, gibt der pU in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT zu bilden. Die vom pU angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT (N = 40 im Efgartigimod alfa-Arm und N = 41 im Placeboarm) weichen insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden.

Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. Relevante Unterschiede zwischen den Populationen zeigen sich vornehmlich in der Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen sowohl vor als auch im Verlauf der Studien. So erhielten beispielsweise in der vom pU gebildeten Teilpopulation der Studie ADAPT lediglich 5 % bzw. 12 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen, während 82 % der Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm und 76 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie REGAIN eine Vortherapie mit intravenösen Immunglobulinen erhielten. In der Studie ADAPT führte die Gabe einer Notfalltherapie im Gegensatz zur Studie REGAIN zum Therapieabbruch. Für die Teilpopulation der refraktären Patientinnen und Patienten liegen für die Studie ADAPT zwar keine Angaben zu Therapieabbrüchen vor, auf Basis der Angaben zur anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass Notfalltherapien lediglich vereinzelt eingesetzt wurden. So war in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation die Gabe einer Notfalltherapie nur vereinzelt der Grund für einen Therapieabbruch (2 % vs. 3 %). Im Verlauf der Studie REGAIN erlitten dagegen 6 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (10 %) und 11 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (18 %) eine klinische Verschlechterung, die eine Notfalltherapie erforderlich machte.

Die Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien machen insgesamt deutlich, dass das Vorgehen des pU bei der Bildung der refraktären Teilpopulation dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.

Indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab

Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich Unterschiede in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Darüber hinaus ist auch für diesen indirekten Vergleich anzumerken, dass die Gabe einer Notfalltherapie in der Studie ADAPT zum Abbruch der Studienmedikation führte, wohingegen dies in der Studie CHAMPION ebenso wie in der Studie REGAIN nicht der Fall war. So brachen im Verlauf der Studie ADAPT 1 Patientin bzw. Patient im Interventionsarm (2 %) und 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (3 %) die Therapie aufgrund der Verabreichung einer Notfalltherapie ab. Demgegenüber erlitten in der Studie CHAMPION 8 (9 %) bzw. 15 (17 %) der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen eine klinische Verschlechterung der Myasthenia gravis, die eine Notfalltherapie erforderte.

Damit ist auch für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab auf Basis der Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien davon auszugehen, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.

Fazit

Aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas in der Studie ADAPT verbunden mit der Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ ist zum einen die Dauer der Behandlung und Beobachtung in der Studie ADAPT nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Zum anderen lässt sich aufgrund der Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den indirekten Vergleichen vorliegt – insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign (Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN) und der Notwendigkeit einer Dauertherapie. Zudem sind bei beiden indirekten Vergleichen die in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen bezüglich der Vor- und Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen nicht hinreichend ähnlich. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa.

Tabelle 3: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.
c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 2 Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 4 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 4: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden. c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.	
AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen. Dies entspricht den Einschlusskriterien des pU.

I 3 Informationsbeschaffung und Studienpool

Der Studienpool der Bewertung wurde anhand der folgenden Angaben zusammengestellt:

Quellen des pU im Dossier:

- Studienliste zu Efgartigimod alfa (Stand zum 16.01.2024)
- bibliografische Recherche zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 16.01.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 18.01.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 29.01.2024)
- bibliografische Recherche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.01.2024)
- Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 18.01.2024)
- Suche auf der Internetseite des G-BA zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.01.2024)

Die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools erfolgte durch:

- bibliografische Recherche zu Eculizumab (letzte Suche am 18.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zu Efgartigimod alfa (letzte Suche am 11.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A
- Suche in Studienregistern zur zweckmäßigen Vergleichstherapie (letzte Suche am 16.04.2024), Suchstrategien siehe I Anhang A

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 separate adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher [2] für die Bewertung von Efgartigimod alfa gegenüber Ravulizumab bzw. Eculizumab vor. Er identifiziert für beide indirekte Vergleiche aufseiten der Intervention die Studie ARGX-113-1704 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT genannt) [3-8]. Für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab identifiziert der pU auf Vergleichsseite die Studie ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt) [9-12] und für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab die Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt) [12-17].

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

I 3.1 Vom pU vorgelegte Evidenz

Zur Charakterisierung der nachfolgend beschriebenen Studien, der jeweils eingesetzten Interventionen und den eingeschlossenen Patientinnen und Patienten siehe auch I Anhang B.

I 3.1.1 Evidenz zu Efgartigimod alfa

Studie ADAPT

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zur Behandlung mit Efgartigimod alfa über 26 Wochen (siehe Tabelle 7 in I Anhang B). In der Studie wurde der Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie untersucht.

In die Studie ADAPT wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV aufwiesen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 5 zum Screening und bei Studienbeginn aufweisen, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Für den Einschluss in die Studie mussten die Patientinnen und Patienten eine Standardtherapie zur Behandlung der Myasthenia gravis in stabiler Dosis über einen bestimmten, je nach Wirkstoff unterschiedlichen Zeitraum vor dem Screening erhalten.

In die Studie wurden insgesamt 167 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Efgartigimod alfa + Standardtherapie (N = 84) oder Placebo + Standardtherapie (N = 83) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Herkunft (japanisch vs. nicht japanisch), Anti-AChR-Antikörperstatus (seropositiv vs. seronegativ) und Art der Standardtherapie (nicht steroidale Immunsuppressiva vs. keine nicht steroidalen Immunsuppressiva).

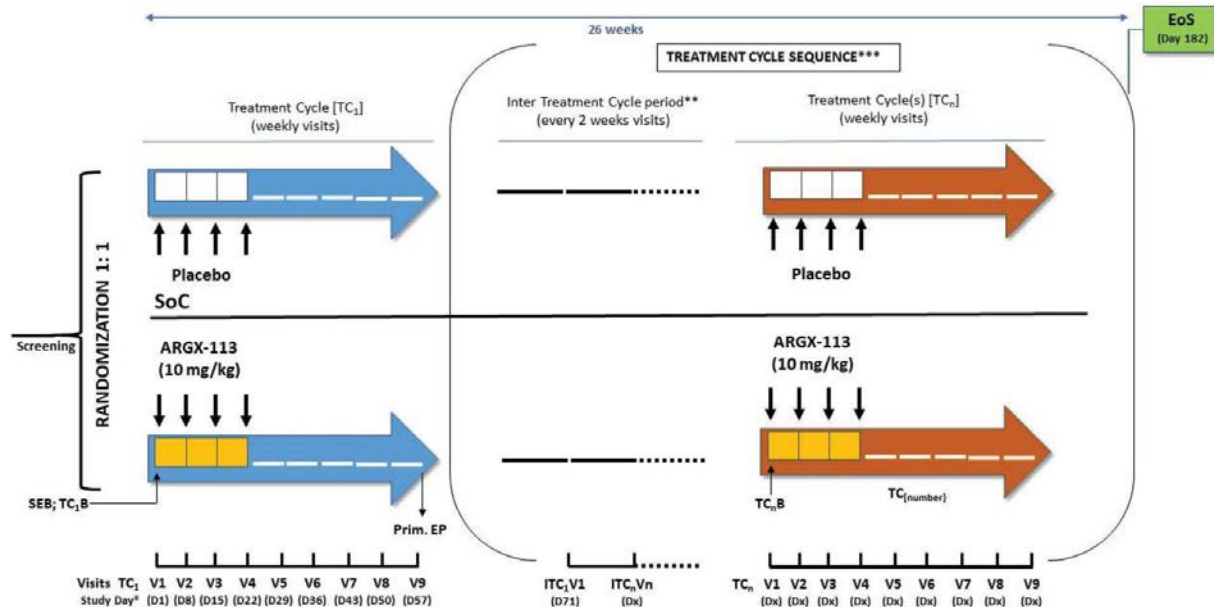
Die Teilnahme an der Studie war nicht auf anti-AChR-Antikörper-positive Patientinnen und Patienten beschränkt. Patientinnen und Patienten, die keine Anti-AChR-Antikörper aufweisen sind jedoch nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU legt im Dossier Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus vor, die 65 Patientinnen und Patienten im Efgartigimod alfa-Arm und 64 Patientinnen und Patienten im Placeboarm umfasst.

Die Studienmedikation wurde in beiden Studienarmen als intravenöse Infusion verabreicht. Die Behandlung mit Efgartigimod alfa erfolgte dabei weitgehend gemäß Fachinformation, wobei auch eine subkutane Injektion möglich ist, die in der Studie nicht untersucht wurde [18,19]. In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten vor dem Screening eine Standardtherapie erhalten und diese während der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor dem Screening eingehalten werden (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B). Die Standardtherapie war auf Cholinesterase-Inhibitoren, Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, und Cyclophosphamid) beschränkt. Eine Anpassung der Dosierung oder des Regimes im Studienverlauf war nicht erlaubt und führte zum Abbruch der Studienmedikation. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie zwar möglich, führte jedoch ebenfalls zum Abbruch der Studienmedikation (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B).

Der primäre Endpunkt der Studie ADAPT war die Reduktion des MG-ADL-Scores nach dem 1. Behandlungszyklus im Vergleich zu Zyklusbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie im Rahmen der unerwünschten Ereignisse (UEs) erhoben.

Patientenindividuelle Behandlungszyklen in der Studie ADAPT

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie ADAPT erfolgte in Behandlungszyklen, die sich jeweils aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer anschließenden 5-wöchigen Follow-up-Phase mit engmaschiger, wöchentlicher Erhebung der Endpunkte zusammensetzten (siehe Abbildung 1).



* ± 1 day for Treatment Cycle visits and ± 2 days for Inter Treatment Cycle visits

** Interval time may vary from patient to patient

*** May be repeated as many times as needed during the time frame of the trial. Last Treatment Cycle should not start later than on Day127 of the trial

EoS = End of Study; Prim. EP = Primary Endpoint; ITC = Inter Treatment Cycle; SEB = Study Entry Baseline; SoC = Standard of Care; TC = Treatment Cycle; TC_nB = Treatment Cycle_[number] Baseline

Abbildung 1: Design der Studie ADAPT

Alle Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie zunächst einen initialen Behandlungszyklus mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Weitere Zyklen waren patientenindividuell möglich, sofern alle folgenden Voraussetzungen erfüllt wurden:

- Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. Abschluss des 8-Wochen-Zeitraums nach der 1. Dosis im Zyklus)
- MG-ADL-Score ≥ 5 , wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht okuläre Symptome zurückzuführen sein musste
- Patientinnen und Patienten, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus ein Ansprechen auf die Therapie zeigten, mussten dieses Ansprechen für eine erneute Behandlung verloren haben (ein Verlust des Ansprechens war definiert als Reduktion < 2 Punkte im MG-ADL im Vergleich zum Baselinewert des entsprechenden Behandlungszyklus)

Ein erneuter Behandlungszyklus musste zusätzlich spätestens an Tag 127 (Woche 18) begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können. Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 benötigten

und daher den Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten daher vorzeitig in die Extensionsstudie ARGX-113-1705 [20] (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT+ genannt) übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. Zudem konnten alle Patientinnen und Patienten, die die Beobachtung im Rahmen der Studie beendet haben, ebenfalls in die Studie ADAPT+ übertreten, sofern sie die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Notfalltherapie, aufgrund von Schwangerschaft oder lebensbedrohlichen schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen (SUEs) bzw. SUEs, die ein Sicherheitsrisiko darstellen, abgebrochen haben. In der Studie ADAPT+ erhielten alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa in patientenindividuellen Behandlungszyklen.

Sowohl in der Studie ADAPT als auch in der Studie ADAPT+ waren die gemäß Studienplanung vorgesehenen Auswertungen zum Ansprechen auf die Therapie vorrangig auf Behandlungszyklen ausgelegt. Der Fokus lag hierbei auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus gegenüber dem zu Beginn des Zyklus und nicht auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Das primäre Ziel der Studie ADAPT war dabei die Beurteilung der Wirksamkeit von Efgartigimod alfa im Vergleich zu Placebo anhand des Ansprechens im MG-ADL-Score auf den 1. Behandlungszyklus.

I 3.1.2 Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

I 3.1.2.1 Evidenz zu Ravulizumab

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich wie bereits in der Dossierbewertung A22-115 beschrieben [21] um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase-3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab (siehe Tabelle 7 in I Anhang B). In der 26-wöchigen randomisierten kontrollierten Phase der Studie wurde der Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie untersucht. An diese Phase schloss sich eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) an, in der alle Patientinnen und Patienten Ravulizumab erhalten konnten.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Für den Studieneinschluss musste ein positiver serologischer Test auf Anti-AChR-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Standardtherapie mit Immunsuppressiva, oralen Kortikosteroiden oder Cholinesterase-Inhibitoren erhielten, mussten diese vor Studienbeginn für einen bestimmten Zeitraum je nach Wirkstoff in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab ± Standardtherapie (N = 86) oder Placebo ± Standardtherapie (N = 89) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Region (Nordamerika, Europa, Asien-Pazifik und Japan).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation [22]. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben. Auf Basis der vorliegenden Angaben zu Begleittherapien ist allerdings davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Standardtherapie der Myasthenia gravis bestehend aus Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielt (siehe Tabelle 12 in I Anhang B).

Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B). Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur nach Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüfarztes jedoch möglich. In diesem Fall war ggf. eine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B). Eine chronische Therapie mit Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenösen Immunglobulinen war im Gegensatz zur akuten Therapie im Rahmen der Notfallmedikation in der Studie als Begleitmedikation nicht erlaubt.

Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten 26-wöchigen Behandlungsphase konnten die Patientinnen und Patienten des Interventions- und Vergleichsarms an der offenen Extensionsphase der Studie teilnehmen, in der allen Patientinnen und Patienten Ravulizumab verabreicht wurde.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie im Rahmen der UEs erhoben.

I 3.1.2.2 Evidenz zu Eculizumab

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich, wie bereits in der Dossierbewertung A22-115 beschrieben [21], um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zum Vergleich von Eculizumab mit Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie über 26 Wochen (siehe Tabelle 7 in I Anhang B).

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein. Patientinnen und Patienten, die zu Studienbeginn eine Standardtherapie mit Immunsuppressiva, oralen Kortikosteroiden oder Cholinesterase-Inhibitoren erhielten, mussten diese vor Studienbeginn für einen bestimmten Zeitraum je nach Wirkstoff in stabiler Dosis erhalten haben und während der Studie stabil fortführen.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

Immunsuppressiva umfassten dabei u. a. Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab ± Standardtherapie (N = 63) oder Placebo ± Standardtherapie (N = 63) zugeteilt. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach MGFA-Gruppe (IIa / IIIa, IVa, IIb / IIIb, IVb).

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis (900 mg 1-mal wöchentlich über 4 Wochen, danach 1200 mg in Woche 5), gefolgt von einer Erhaltungsdosis (1200 mg alle 2 Wochen). Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation [23]. Eine Gabe von Eculizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung nicht vorgeschrieben. Auf Basis der vorliegenden Angaben zu Begleittherapien ist allerdings davon auszugehen, dass die überwiegende Mehrheit der Patientinnen und Patienten zu Studienbeginn eine Standardtherapie der Myasthenia gravis bestehend aus Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielt (siehe Tabelle 13 in I Anhang B).

Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Cyclophosphamid) und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Dabei mussten wirkstoffspezifische Vorgaben für die Dauer der Vorbehandlung und die Dauer der stabilen Dosierung der Vortherapie vor Studienbeginn eingehalten werden (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B). Für Cholinesterase-Inhibitoren waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich, und es sollte baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden. Für Immunsuppressiva inklusive oralen Kortikosteroiden waren Anpassungen der Dosierung oder des Regimes während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur nach Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht gestattet. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes erlaubt. In diesem Fall war ggf. eine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich (Details siehe Tabelle 8 in I Anhang B).

Im Anschluss an die 26-wöchige Behandlung hatten die Patientinnen und Patienten die Möglichkeit an einer offenen Extensionsphase im Rahmen der Studie ECU-MG-302 teilzunehmen.

Der primäre Endpunkt war die Veränderung im MG-ADL zu Woche 26 im Vergleich zu Studienbeginn. Weitere patientenrelevante Endpunkte wurden in den Kategorien Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie im Rahmen der UEs erhoben.

I 3.2 Vorgehen des pU

Der pU legt Ergebnisse aus 2 separaten indirekten Vergleichen vor und leitet daraus in einer Gesamtbetrachtung einen Zusatznutzen ab:

- indirekter Vergleich von Efgartigimod alfa (Studie ADAPT) mit Ravulizumab (Studie CHAMPION)
- indirekter Vergleich von Efgartigimod alfa (Studie ADAPT) mit Eculizumab (Studie REGAIN)

Bei beiden Vergleichen handelt es sich um adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher [2] über den Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zieht der pU auf Interventionsseite die Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT und auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie CHAMPION heran. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen wurden. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT gebildet zu haben, um eine Vergleichbarkeit der Populationen herzustellen. Für beide indirekte Vergleiche legt der pU in Modul 4 A des Dossiers Auswertungen zu Endpunkten der Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Nebenwirkungen bis Woche 26 vor.

Zusätzlich legt der pU Ergebnisse für die Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT zum Vergleich von Efgartigimod alfa mit Placebo vor und berücksichtigt diese unterstützend bei der Ableitung des Zusatznutzens.

Seine Ableitung des Zusatznutzens stützt der pU insbesondere auf das aus seiner Sicht konsistent frühe Ansprechen auf die Behandlung mit Efgartigimod alfa. Dazu betrachtet er für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität Auswertungen der indirekten Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (insbesondere zu Woche 4). Für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab stützt der pU seine Ableitung des Zusatznutzens zudem vorrangig auf Auswertungen zur sogenannten ‚besten Ansprechrare‘, bei denen er

Ergebnisse zum Ansprechen zu Woche 4 für die Behandlung mit Efgartigimod alfa mit Ergebnissen zum Ansprechen zu Woche 18 bzw. Woche 26 für die Behandlung mit Ravulizumab vergleicht.

Insgesamt beansprucht der pU bei Gesamtbetrachtung der vorliegenden Evidenz für Efgartigimod alfa einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

I 3.3 Bewertung der vom pU vorgelegten Evidenz

Die vom pU vorgelegten Auswertungen sind nicht geeignet Aussagen zum Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten. Dies ist zum einen dadurch begründet, dass in der Studie ADAPT nicht ausreichend lange behandelt / beobachtet wurde, um für das vorliegende Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis Aussagen zu ermöglichen. Zum anderen bestehen bei beiden indirekten Vergleichen relevante Unterschiede zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientengruppen, weshalb nicht davon ausgegangen werden kann, dass für die indirekten Vergleiche jeweils eine ausreichende Ähnlichkeit der Patientinnen und Patienten in den beiden Studien des indirekten Vergleichs vorliegt. Dies wird nachfolgend näher erläutert.

Behandlungs- / Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht ausreichend

In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in Behandlungszyklen, die jeweils eine 3-wöchige Behandlungsphase (4 Infusionen) und eine 5-wöchige Follow-up-Phase enthalten. Der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen war dabei patientenindividuell unterschiedlich. Wie in Abschnitt I 3.1.1 beschrieben, erhielten die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten zunächst alle einen initialen Behandlungszyklus. Weitere Zyklen waren unter bestimmten Voraussetzungen, u. a. bezüglich der Krankheitsaktivität, patientenindividuell zwar möglich, Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 (Woche 18) benötigten und daher den 8-wöchigen Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten jedoch frühzeitig in die Extensionsstudie ADAPT+ übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. Insgesamt wären im Rahmen der Studie ADAPT maximal 3 Behandlungszyklen möglich gewesen. In der anti-AChR-Antikörperpositiven Teilpopulation der Studie ADAPT erhielten jedoch 22 % der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm und 33 % der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm nur den initialen Behandlungszyklus (siehe Tabelle 5). Ein großer Teil dieser Patientinnen und Patienten ging anschließend in die Extensionsstudie ADAPT+ über. Bei der überwiegenden Mehrheit der Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen wurden 2 Behandlungszyklen verabreicht (68 % vs. 66 %), wobei abgesehen von 3 Patientinnen und Patienten alle in die Extensionsstudie ADAPT+ übergingen. Einen 3. Behandlungszyklus erhielten lediglich noch 11 % bzw. 2 % der Patientinnen und Patienten, von denen alle in die

Extensionsstudie ADAPT+ übergangen. Insgesamt gingen 62/65 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (95 %) und 54/64 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (84 %) in die Extensionsstudie ADAPT+ über.

Tabelle 5: Anzahl der Patientinnen und Patienten je Behandlungszyklus in der Studie ADAPT

Studie Behandlungszyklus	Efgartigimod alfa + Standardtherapie N ^a = 65	Placebo + Standardtherapie N ^a = 64
ADAPT		
Behandlungszyklus 1		
Patientinnen und Patienten mit 1 Behandlungszyklus, n (%)	14 (22)	21 (33)
Übertritt in Extensionsstudie ADAPT+, n (%)	12 (18)	13 (20)
Behandlungszyklus 2		
Patientinnen und Patienten mit 2 Behandlungszyklen, n (%)	44 (68)	42 (66)
Übertritt in Extensionsstudie ADAPT+, n (%)	43 (66)	40 (63)
Behandlungszyklus 3		
Patientinnen und Patienten mit 3 Behandlungszyklen, n (%)	7 (11)	1 (2)
Übertritt in Extensionsstudie ADAPT+, n (%)	7 (11)	1 (2)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben entsprechen der Teilpopulation der AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten.		
AChR: Acetylcholinrezeptor; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten		

Insbesondere für die Gruppen, die nur 1 oder 2 Zyklen erhielten, bleibt dabei unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus nach Tag 127 vorzeitig in die Extensionsstudie übergang und welcher Anteil erst nach Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von 26 Wochen. Aus den vorliegenden Angaben zur Beobachtungsdauer geht jedoch hervor, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits vor Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in die Extensionsstudie übergegangen sein muss. So beträgt die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen der Studie ADAPT im Median lediglich 142 Tage (20,3 Wochen). Dies spiegelt sich auch in den Rücklaufquoten für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während die Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt Woche 20 in beiden Studienarmen für alle Endpunkte noch jeweils bei $\geq 75\%$ liegen, betragen die Rücklaufquoten zum nachfolgenden Erhebungszeitpunkt Woche 22 jeweils konsistent $\leq 36\%$ (siehe Tabelle 11 in I Anhang B).

Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt [24,25]. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Beobachtung über mindestens 24

Wochen erforderlich. Die Studie ADAPT war zwar für eine Dauer von 26 Wochen geplant, de facto liegen aufgrund des zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ für den Großteil der Patientinnen und Patienten jedoch lediglich Daten bis Woche 20 vor. Die Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT ist somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Auch der pU weist in Modul 4 A des Dossiers darauf hin, dass es aufgrund des Studiendesigns ab Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Anzahl an Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen kommt. Wie in Abschnitt I 3.2 beschrieben betrachtet der pU für seine Ableitung des Zusatznutzens für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorrangig Auswertungen der indirekten Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (insbesondere zu Woche 4) sowie Auswertungen zur ‚besten Ansprechrage‘, bei denen beispielsweise Auswertungen zu Woche 4 für die Behandlung mit Efgartigimod alfa mit Auswertungen zu Woche 26 für die Behandlung mit Ravulizumab verglichen werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auch wenn die Therapie mit Efgartigimod alfa in Zyklen je nach Notwendigkeit für eine erneute Behandlung verabreicht wird, wäre eine kontinuierliche Beobachtung des Ansprechens bis mindestens Woche 24 möglich und im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem eine langfristige Therapie benötigt wird, erforderlich. Die Betrachtung von unterschiedlichen Zeitpunkten je Arm ist zudem grundsätzlich nicht sachgerecht, ebenso sind Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (z. B. Woche 4) nicht aussagekräftig.

Zudem ist die Studie ADAPT aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN, die auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. In der Studie CHAMPION beendeten 79/86 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (92 %) und 83/89 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (93 %) die randomisierte kontrollierte Studienphase von 26 Wochen. Die Studie REGAIN beendeten 57/62 (92 %) bzw. 61/63 (97 %) der Patientinnen und Patienten. In beiden Studien beträgt die mediane Beobachtungsdauer demnach jeweils 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign – Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN – und der Notwendigkeit einer Dauertherapie lässt sich bei einem Unterschied von 6 Wochen (23 %) in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen

Unabhängig von den Unterschieden im Studiendesign und den daraus resultierenden Unterschieden in Behandlungs- und Beobachtungsdauer zeigen sich in beiden indirekten Vergleichen Unterschiede zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen.

Indirekter Vergleich gegenüber Eculizumab

Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran. Gemäß Einschlusskriterien umfasst die Studienpopulation der Studie REGAIN ausschließlich Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis. Um auf Interventionsseite eine Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie REGAIN herzustellen, gibt der pU in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT zu bilden. Dabei definiert der pU die refraktären Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT anhand der folgenden Kriterien:

- vorherige Exposition gegenüber ≥ 2 Immunsuppressiva, oder
- Behandlung mit ≥ 1 immunsuppressiven Therapie, die innerhalb von 1 Jahr vor Studieneinschluss mehrmals Plasmapherese (Plasmaaustausch) oder intravenöse Immunglobuline erfordert

Zusätzlich wurde nach Angabe des pU insbesondere auf das Einschlusskriterium eines MG-ADL-Scores ≥ 6 Punkte selektiert. Die vom pU angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT (N = 40 im Efgartigimod alfa-Arm und N = 41 im Placeboarm) weichen insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden (siehe Abschnitt I 3.1.2.2). So war für den Einschluss in die Studie REGAIN u. a. eine fehlgeschlagene Behandlung mit ≥ 2 Immunsuppressiva über einen Zeitraum von ≥ 1 Jahr erforderlich. Demgegenüber berücksichtigt der pU zur Bildung seiner Teilpopulation zwar ebenfalls diejenigen Patientinnen und Patienten, die ≥ 2 Immunsuppressiva erhalten hatten, dies erfolgt jedoch unabhängig von der Dauer der immunsuppressiven Vortherapie. Auch das Ausschlusskriterium bezüglich Plasmapherese (Plasmaaustausch) oder intravenösen Immunglobulinen war in der Studie REGAIN über eine regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate strikter definiert.

Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider (siehe Tabelle 13 in I Anhang B). Relevante Unterschiede zwischen den Populationen zeigen sich vornehmlich in der Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen sowohl vor als auch im Verlauf

der Studien. So liegen Angaben zur chronischen Verabreichung intravenöser Immunglobuline für die vom pU gebildete Teilpopulation der Studie ADAPT zwar nicht vor, insgesamt erhielten jedoch lediglich 5 % bzw. 12 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen. Demgegenüber erhielten 82 % der Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm und 76 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie REGAIN eine Vortherapie mit intravenösen Immunglobulinen. Eine chronische Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen erfolgte vor Studienbeginn bei 29 % bzw. 27 % der Patientinnen und Patienten. Darüber hinaus wurde nur bei je 20 % der Patientinnen und Patienten in beiden Behandlungsarmen der vom pU gebildeten Teilpopulation der Studie ADAPT ein Plasmaaustausch / eine Plasmapherese in der Vorgeschichte durchgeführt, während dies bei 50 % bzw. 46 % der Patientinnen und Patienten in der Studie REGAIN der Fall war. Bei keinem der Patientinnen und Patienten der vom pU gebildeten Teilpopulation der Studie ADAPT wurde im Verlauf der Studie eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen durchgeführt. Zu weiteren Notfalltherapien liegen keine Angaben vor. Die Gabe einer Notfalltherapie führte in der Studie ADAPT im Gegensatz zur Studie REGAIN allerdings zum Therapieabbruch (siehe Abschnitt I 3.1). Für die Teilpopulation der refraktären Patientinnen und Patienten liegen zwar keine Angaben zu Therapieabbrüchen vor, auf Basis der Angaben zur anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass Notfalltherapien lediglich vereinzelt eingesetzt wurden. So war in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation die Gabe einer Notfalltherapie nur vereinzelt der Grund für einen Therapieabbruch (2 % vs. 3 %). Im Verlauf der Studie REGAIN erlitten dagegen 6 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (10 %) und 11 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (18 %) eine klinische Verschlechterung, die eine Notfalltherapie erforderlich machte. Zur Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen während der Studie erhielten die Patientinnen und Patienten intravenöse Immunglobuline (6 % vs. 10 %), Plasmaaustausch / Plasmapherese (5 % vs. 6 %) und hoch dosierte Kortikosteroide (0 % vs. 8 %).

Die zuvor beschriebenen Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien machen insgesamt deutlich, dass das Vorgehen des pU bei der Bildung der refraktären Teilpopulation dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind. Jedoch ist insbesondere die Betrachtung einer hinreichend ähnlichen Patientenpopulation eine zentrale Voraussetzung für einen adjustierten indirekten Vergleich.

Indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab

Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich Unterschiede in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten (siehe Tabelle 12 in I Anhang B). Bezogen auf die anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten erfolgte eine Vortherapie mit intravenösen Immunglobulinen in der Studie ADAPT bei 6 % bzw. 11 % der

Patientinnen und Patienten in beiden Studienarmen und somit deutlich seltener verglichen mit den Patientinnen und Patienten in der Studie CHAMPION (42 % bzw. 45 %). Gleiches gilt für die Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen im Studienverlauf. Je 2 % der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen erhielten im Verlauf der Studie ADAPT intravenöse Immunglobuline gegenüber 6 % bzw. 14 % der Patientinnen und Patienten im Interventions- bzw. Vergleichsarm der Studie CHAMPION.

Darüber hinaus ist anzumerken, dass die Gabe einer Notfalltherapie in der Studie ADAPT zum Abbruch der Studienmedikation führte, wohingegen dies in der Studie CHAMPION ebenso wie in der Studie REGAIN nicht der Fall war (siehe Abschnitt I 3.1). So brachen im Verlauf der Studie ADAPT 1 Patientin bzw. Patient im Interventionsarm (2 %) und 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (3 %) die Therapie aufgrund der Verabreichung einer Notfalltherapie ab. Demgegenüber erlitten in der Studie CHAMPION 8 (9 %) bzw. 15 (17 %) der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen eine klinische Verschlechterung der Myasthenia gravis, die eine Notfalltherapie erforderte.

Damit ist auch für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab auf Basis der zuvor beschriebenen Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien davon auszugehen, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.

Fazit

Aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas in der Studie ADAPT verbunden mit der Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ ist zum einen die Dauer der Behandlung und Beobachtung in der Studie ADAPT nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Zum anderen lässt sich aufgrund der Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den indirekten Vergleichen vorliegt – insbesondere vor dem Hintergrund des abweichenden Studiendesigns (Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN) und der Notwendigkeit einer Dauertherapie. Zudem sind bei beiden indirekten Vergleichen die in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen bezüglich der Vor- und Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen nicht hinreichend ähnlich. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

I 4 Ergebnisse zum Zusatznutzen

Für die Bewertung des Zusatznutzen von Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-AChR-Antikörperpositiv sind, liegen keine geeigneten Daten vor. Es ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

I 5 Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Tabelle 6 stellt zusammenfassend das Ergebnis der Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie dar.

Tabelle 6: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt
<p>a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.</p> <p>b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.</p> <p>c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss</p>		

Die oben beschriebene Einschätzung weicht von der des pU ab, der auf Basis der von ihm vorgelegten Daten einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen ableitet.

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.

I 6 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses [online]. URL: <https://www.g-ba.de/richtlinien/42/>.
2. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Epidemiol* 1997; 50(6): 683-691. [https://doi.org/10.1016/s0895-4356\(97\)00049-8](https://doi.org/10.1016/s0895-4356(97)00049-8).
3. argenx. 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 [unveröffentlicht]. 2020.
4. argenx. 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); Zusatzanalysen [unveröffentlicht]. 2020.
5. argenx. An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT) [online]. 2022 [Zugriff: 18.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03669588>.
6. argenx. 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 [online]. [Zugriff: 18.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002132-25.
7. Howard JF Jr, Bril V, Vu 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. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(21\)00159-9](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(21)00159-9).
8. argenx. Efgartigimod alfa (Vyvgart); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 4 A; Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie [online]. 2022 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6020/2022_08_31_Modul4A_Efgartigimod_alfa.pdf.

9. Alexion Pharmaceuticals. Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis [online]. 2023 [Zugriff: 18.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03920293>.
10. Alexion Pharmaceuticals. A Phase 3, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Ravulizumab in Complement-Inhibitor-Naïve Adult Patients With Generalized Myasthenia Gravis [online]. [Zugriff: 18.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-003243-39.
11. Vu T, Meisel A, Mantegazza R et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. NEJM Evid 2022; 1(5): EVIDoA2100066. <https://doi.org/10.1056/EVIDoA2100066>.
12. Alexion Pharma Germany. Ravulizumab (Ultomiris); Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2022 [Zugriff: 02.02.2023]. URL: <https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/899/#dossier>.
13. Alexion Pharmaceuticals. Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) [online]. 2019 [Zugriff: 18.04.2024]. URL: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT01997229>.
14. Alexion Pharmaceuticals. A Randomized, Double-Blind, Placebocontrolled, Multi-Center Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Eculizumab in Subjects with Refractory Generalized Myasthenia Gravis (Gmg) [online]. [Zugriff: 18.04.2024]. URL: https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2013-003589-15.
15. Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M et al. Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised myasthenia gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. Lancet Neurol 2017; 16(12): 976-986. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(17\)30369-1](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30369-1).
16. European Medicines Agency. Soliris; CHMP extension of indication variation assessment report [online]. 2017 [Zugriff: 07.06.2024].
17. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health. CADTH common drug review; Clinical Review Report; Eculizumab (Soliris); Alexion Pharma Canada Corporation; Indication: Adult patients with generalized myasthenia gravis [online]. 2020 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/clinical/sr0605-soliris-mg-clinical-review-report.pdf>.
18. argenx. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

19. argenx. Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 2024 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

20. Howard JF Jr., Bril V, Vu T et al. Long-term safety, tolerability, and efficacy of efgartigimod (ADAPT+); interim results from a phase 3 open-label extension study in participants with generalized myasthenia gravis. Front Neurol 2023; 14: 1284444. <https://doi.org/10.3389/fneur.2023.1284444>.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-115_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.

22. Alexion Pharmaceuticals. Ultomiris [online]. 2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

23. Alexion Pharmaceuticals. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.

24. Kommission Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; Entwicklungsstufe: S2k [online]. 2022 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf.

25. European Medicines Agency. Vyvgart; Assessment report [online]. 2022 [Zugriff: 07.06.2024]. URL: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf.

I Anhang A Suchstrategien

Bibliografische Datenbanken

Suche zu Eculizumab

PubMed

Suchoberfläche: NLM

#	Query
#0	Clipboard
#1	myasthenia gravis
#2	eculizumab
#3	#1 AND #2
#4	Therapy/Narrow[filter] AND #3
#5	37204031
#6	Similar articles for PMID: 37204031
#7	29066163
#8	Similar articles for PMID: 29066163
#9	32189108
#10	Similar articles for PMID: 32189108
#11	33229455
#12	Similar articles for PMID: 33229455
#13	32700461
#14	Similar articles for PMID: 32700461
#15	30905021
#16	Similar articles for PMID: 30905021
#17	#0 AND #2
#18	#17 OR #4

Studienregister

Suche zu Efgartigimod alfa

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(efgartigimod OR ARGX-113) [Other terms]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
efgartigimod* OR ARGX-113 OR ARGX113 OR (ARGX 113)

Suche zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

1. ClinicalTrials.gov

Anbieter: U.S. National Institutes of Health

- URL: <https://www.clinicaltrials.gov>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
(ravulizumab OR ALXN-1210 OR ALXN-1810) OR (eculizumab OR H5G1-1 OR H5G11 OR H5G1.1) [Other terms] AND Myasthenia Gravis [Condition/disease]

2. EU Clinical Trials Register

Anbieter: European Medicines Agency

- URL: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search>
- Eingabeoberfläche: Basic Search

Suchstrategie
((ravulizumab* OR ALXN-1210 OR ALXN-1810 OR ALXN1210 OR ALXN1810 OR (ALXN 1210) OR (ALXN 1810)) OR (eculizumab* OR H5G1*)) AND myasthenia*

I Anhang B Ergänzende Darstellung der vom pU eingeschlossenen Studien

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie						
ADAPT	RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> MGFA-Klasse II bis IV MG-ADL ≥ 5^b 	Efgartigimod alfa + Standardtherapie (N = 84) Placebo + Standardtherapie (N = 83) davon relevante Teilpopulation mit positivem Anti-AChR-Antikörpertest: Efgartigimod alfa + Standardtherapie (n = 65) Placebo + Standardtherapie (n = 64)	Screening: ≤ 2 Wochen ^c Behandlung + Beobachtung: bis zu 26 Wochen ^d	56 Studienzentren in Belgien, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Georgien, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Polen, Russland, Serbien, Tschechische Republik, Ungarn, USA 08/2018–04/2020 Datenschnitt: ▪ 06.04.2020	primär: MG-ADL (nach 1. Behandlungszyklus) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs
Ravulizumab ± Standardtherapie vs. Placebo ± Standardtherapie						
CHAMPION	RCT, doppelblind ^e , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> MGFA-Klasse II bis IV anti-AChR-Antikörper-positiv MG-ADL ≥ 6 	Ravulizumab ± Standardtherapie (N = 86) Placebo ± Standardtherapie (N = 89)	Screening: ≤ 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen ^e Nachbeobachtung: 8 Wochen	85 Studienzentren in Dänemark, Deutschland, Frankreich, Israel, Italien, Japan, Kanada, Niederlande, Schweiz, Spanien, Südkorea, Tschechien, USA 03/2019–05/2021 Datenschnitte: ▪ 11.05.2021 (primäre Analyse) ▪ 09.11.2021	primär: MG-ADL (Woche 26) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
Eculizumab ± Standardtherapie vs. Placebo ± Standardtherapie						
REGAIN	RCT, doppelblind ^f , parallel	Erwachsene (≥ 18 Jahre) mit refraktärer ^g generalisierter Myasthenia gravis <ul style="list-style-type: none"> ▪ MGFA-Klasse II bis IV ▪ anti-AChR-Antikörper-positiv ▪ MG-ADL ≥ 6 	Eculizumab ± Standardtherapie (N = 63 ^h) Placebo ± Standardtherapie (N = 63)	Screening: ≤ 4 Wochen Behandlung: 26 Wochen ^f Nachbeobachtung: 8 Wochen	76 Studienzentren in Argentinien, Belgien, Brasilien, Dänemark, Deutschland, Italien, Kanada, Niederlande, Schweden, Spanien, Tschechien, Türkei, Ungarn, USA 04/2014–02/2016 Datenschnitt: 01.06.2016 ⁱ	primär: MG-ADL (Woche 26) sekundär: Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität, UEs

Tabelle 7: Charakterisierung der vom pU eingeschlossenen Studien – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehrsseitige Tabelle)

Studie	Studiendesign	Population	Interventionen (Zahl der randomisierten Patientinnen und Patienten)	Studiendauer	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; sekundäre Endpunkte ^a
<p>a. Primäre Endpunkte beinhalten Angaben ohne Berücksichtigung der Relevanz für diese Nutzenbewertung. Sekundäre Endpunkte beinhalten ausschließlich Angaben basierend auf den Informationen des pU aus Modul 4 A.</p> <p>b. mindestens 50 % des Gesamtscores mussten auf nicht okuläre Symptome zurückzuführen sein</p> <p>c. Ab Protokollversion 3.0 konnte das Screening um bis zu 5 Tage verlängert werden, wenn das Ergebnis des Anti-AChR-Antikörpertests aus dem Zentrallabor nicht rechtzeitig vorlag.</p> <p>d. Die Behandlung in der Studie ADAPT erfolgte in Behandlungszyklen, die sich aus je einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer 5-wöchigen Follow-up-Phase zusammensetzten. Nach dem initialen Behandlungszyklus wurde ein erneuter Behandlungszyklus patientenindividuell in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen initiiert (für Details siehe Abschnitt I 3.1.1). Ein erneuter Behandlungszyklus musste spätestens an Tag 127 (Woche 18) begonnen werden. Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung benötigten, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten (d. h. erneute Behandlung nach Tag 127 [Woche 18]), mussten frühzeitig in die Extensionsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. Patientinnen und Patienten, die die Beobachtung im Rahmen der Studie ADAPT beendet hatten konnten in die Extensionsstudie ADAPT+ übertreten, sofern sie die Behandlung mit der Studienmedikation nicht aufgrund einer Notfalltherapie, aufgrund von Schwangerschaft oder lebensbedrohlichen SUEs bzw. SUEs, die ein Sicherheitsrisiko darstellen, abgebrochen hatten.</p> <p>e. Nach Abschluss der randomisierten kontrollierten Behandlungsphase (26 Wochen) ging die Studie in eine offene Extensionsphase (bis zu 2 Jahre) über. Dabei erhielten die Patientinnen und Patienten beider Studienarme nach Woche 26 eine Behandlung mit Ravulizumab. Die offene Extensionsphase der Studie ist für die Bewertung nicht relevant und wird in den nächsten Tabellen nicht mehr dargestellt.</p> <p>f. Nach Abschluss der Behandlung konnten die Patientinnen und Patienten an der offenen Extensionsphase im Rahmen der Studie ECU-MG-302 teilnehmen.</p> <p>g. definiert als: i) fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva); oder ii) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate</p> <p>h. 1 randomisierte Patientin / randomisierter Patient im Eculizumab-Arm erhielt nie die geplante Studienmedikation.</p> <p>i. Die ursprüngliche Sperrung der Datenbank erfolgte am 15.04.2016. Da für 4 Patientinnen / Patienten inkonsistente Dateneinträge für Schlüsselparameter im Zusammenhang mit der klinischen Verschlechterung der Myasthenia gravis (einschließlich der Verwendung von Notfallmedikation) vorlagen, wurde die Datenbank am 22.04.2016 freigeschaltet. Nach Überprüfung der Daten, um sicherzustellen, dass alle klinischen Verschlechterungen und die verwendeten Notfallmedikamente ordnungsgemäß erfasst worden waren, wurde die Datenbank am 01.06.2016 erneut gesperrt.</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; n: relevante Teilpopulation; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SUE: schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis; UE: unerwünschtes Ereignis</p>						

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Placebo + Standardtherapie		
ADAPT	Efgartigimod alfa i. v.: 10 mg / kg; maximal: 1200 mg (Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden Behandlungszyklus mit patientenindividuell unterschiedlichen Abständen zwischen den Zyklen)	Placebo i. v. (Tag 1, 8, 15 und 22 eines jeden Behandlungszyklus mit patientenindividuell unterschiedlichen Abständen zwischen den Zyklen)
<p>Vor- und Begleitbehandlung</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ nicht steroidale Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil und Cyclophosphamid) seit ≥ 6 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 3 Monaten vor dem Screening^a und / oder ▪ Steroide seit ≥ 3 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 4 Wochen vor dem Screening^a und / oder ▪ Cholinesterase-Inhibitor in konstanter Dosis seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening^a <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymektomie ≤ 3 Monate vor dem Screening ▪ Subkutan, intramuskulär oder intravenös verabreichte Immunglobuline ≤ 4 Wochen vor Screening sowie jegliche Immunglobulin G-Therapien während der Studie außer eingesetzt als Notfalltherapie^b ▪ Plasmaaustausch / Plasmapherese ≤ 4 Wochen vor dem Screening und während der Studie^c außer eingesetzt als Notfalltherapie^b ▪ monoklonale Antikörper (z. B. Rituximab oder Eculizumab) ≤ 6 Monate vor der ersten Gabe der Studienmedikation sowie alle monoklonalen Antikörper zur Immunmodulation während der Studie 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Ravulizumab ± Standardtherapie vs. Placebo ± Standardtherapie		
CHAMPION	Ravulizumab ^d i. v.: <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis (Tag 1), gewichtsabhängig: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 2400 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 2700 mg ▫ ≥ 100 kg: 3000 mg ▪ Erhaltungsdosis (Tag 15, danach alle 8 Wochen), gewichtsabhängig: <ul style="list-style-type: none"> ▫ ≥ 40 bis < 60 kg: 3000 mg ▫ ≥ 60 bis < 100 kg: 3300 mg ▫ ≥ 100 kg: 3600 mg 	Placebo ^d i. v. (Tag 1 und 15, danach alle 8 Wochen)
Vor- und Begleitbehandlung <u>erforderlich:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Impfung gegen Meningokokken-Infektionen ≤ 3 Jahre oder zu Beginn der Studienmedikation^e <u>erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Azathioprin bei Behandlung seit ≥ 6 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 2 Monaten vor dem Screening^f ▪ nicht steroidale Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) bei Behandlung seit ≥ 3 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 1 Monat vor dem Screening^f ▪ orale Kortikosteroide in konstanter Dosis seit ≥ 4 Wochen vor dem Screening^f ▪ Cholinesterase-Inhibitor in konstanter Dosis seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening^g ▪ hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin als Notfalltherapie während der Studie im Ermessen der Prüferin / des Prüfers bei klinischer Verschlechterung^h <u>nicht erlaubt:</u> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymektomie, Thymomektomie oder jegliche Thymus-Operation ≤ 12 Monate vor dem Screening ▪ intravenöse Immunglobuline ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn bzw. chronische Gabe während der Studie ▪ Plasmaaustausch / Plasmapherese ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn bzw. chronische Gabe während der Studie ▪ Rituximab ≤ 6 Monate vor dem Screening und während der Studie ▪ Komplement-Inhibitoren (z. B. Eculizumab) in der Vorgeschichte und während der Studie 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
Eculizumab ± Standardtherapie vs. Placebo ± Standardtherapie		
REGAIN	Eculizumab ^d i. v. <ul style="list-style-type: none"> ▪ Initialdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 900 mg 1-mal wöchentlich für 4 Wochen gefolgt von 1200 mg in Woche 5 ▪ Erhaltungsdosis: <ul style="list-style-type: none"> ▫ 1200 mg alle 2 Wochen 	Placebo ^d i. v. 1-mal wöchentlich für 5 Wochen gefolgt von 1 Dosis Placebo alle 2 Wochen
<p>Vor- und Begleitbehandlung:</p> <p><u>erforderlich:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ fehlgeschlagene Behandlung ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie) oder ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen zur Kontrolle der Muskelschwäche ▪ Impfung gegen Meningokokken-Infektionen ≥ 14 Tage vor Beginn der Studienmedikation^e <p><u>erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Azathioprin bei Behandlung seit ≥ 6 Monaten und seit ≥ 2 Monaten vor dem Screening in konstanter Dosis^f ▪ nicht steroidale Immunsuppressiva (Mycophenolat Mofetil, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus oder Cyclophosphamid) bei Behandlung seit ≥ 3 Monaten und in konstanter Dosis seit ≥ 1 Monat vor dem Screening^f ▪ orale Kortikosteroide in konstanter Dosis seit ≥ 4 Wochen vor dem Screening^f ▪ Cholinesterase-Inhibitor in konstanter Dosis seit ≥ 2 Wochen vor dem Screening^g ▪ hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin als Notfalltherapie während der Studie im Ermessen der behandelnden Ärztin / des behandelnden Arztes bei klinischer Verschlechterung^h <p><u>nicht erlaubt:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> ▪ Thymektomie ≤ 12 Monate vor dem Screening ▪ intravenöse Immunglobuline ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Plasmaaustausch / Plasmapherese ≤ 4 Wochen vor Studienbeginn ▪ Rituximab ≤ 6 Monate vor dem Screening und während der Studie ▪ Eculizumab in der Vorgeschichte 		

Tabelle 8: Charakterisierung der Intervention – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie oder Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie	Intervention	Vergleich
<p>a. Anpassungen der Dosierung oder des Regimes, eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der Studie nicht erlaubt.</p> <p>b. Eine Notfalltherapie war zulässig sofern die Kriterien einer klinischen Verschlechterung (Neuaufreten oder Verschlimmerung von respiratorischen/bulbären Symptomen oder eine Zunahme um mindestens 2 Punkte bei einzelnen nicht okulären Items des MG-ADL) erfüllt waren und wenn nach Ermessen der Ärztin / des Arztes die Gesundheit der Patientin / des Patienten ohne Gabe einer Notfalltherapie gefährdet wäre. Die Notfalltherapie war beschränkt auf Plasmaaustausch / Plasmapherese, intravenöse Immunglobuline sowie die Verwendung einer neuen Art von Kortikosteroid oder eine erhöhte Dosis der derzeitigen Mono- oder Kombinationstherapie mit Kortikosteroiden. Die Gabe einer Notfalltherapie unter den oben aufgeführten Kriterien führte zum Abbruch der Studienmedikation.</p> <p>c. ab Protokollversion 2.0 vom 28.11.2018 war die 1-malige Anwendung während des Studienzeitraums erlaubt</p> <p>d. zusätzliche Gabe der Studienmedikation bei gleichzeitiger Verabreichung mit Plasmapherese / Plasmaaustausch oder intravenösem Immunglobulin gemäß jeweiliger Fachinformation [22,23]; Beginn der Gabe der Studienmedikation innerhalb von 4 Stunden nach Plasmaaustausch / Plasmapherese bzw. Immunglobulin-Infusion (Studie CHAMPION) bzw. 60 Minuten nach Plasmaaustausch / Plasmapherese (Studie REGAIN); an Visiten mit geplanter Studienbehandlung war keine zusätzliche Gabe der Studienmedikation erforderlich</p> <p>e. Erfolgt die Impfung gegen Meningokokken-Infektionen < 2 Wochen vor Beginn der Studienmedikation, ist eine angemessene Antibiotika-Prophylaxe bis 2 Wochen nach der Impfung erforderlich.</p> <p>f. Anpassungen der Dosierung oder des Regimes waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt. Falls dennoch Anpassungen erfolgen sollten beispielsweise aufgrund von Toxizität, war dies nur mit Zustimmung des Studiensponsors möglich. Eine Hinzunahme von Wirkstoffen, die zu Studienbeginn nicht verabreicht wurden, oder ein Wirkstoffwechsel waren während der randomisierten kontrollierten Studienphase nicht erlaubt.</p> <p>g. Anpassungen der Dosierung oder des Regimes waren während der Studie nur bei zwingender medizinischer Notwendigkeit möglich; baldmöglichst Rückkehr zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn</p> <p>h. gemäß Protokoll definiert als:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▫ myasthene Krise (definiert als Muskelschwäche aufgrund der Myasthenia gravis, die eine Intubation erforderlich macht oder eine Extubation nach einer Operation verzögert), ▫ signifikante symptomatische Verschlechterung in einem der MG-ADL-Items (ausgenommen Diplopie oder Ptosis) auf einen Score von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn, oder ▫ wenn nach Ermessen der Prüferin / des Prüfers die Gesundheit der Patientin / des Patienten ohne Gabe einer Notfalltherapie gefährdet wäre <p>i. v.: intravenös; mg: Milligramm; MG-ADL: Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>		

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT		CHAMPION	
	Efgartigimod alfa + Standard- therapie	Placebo + Standard- therapie	Ravulizumab ± Standard- therapie	Placebo ± Standard- therapie
	N ^a = 65	N ^a = 64	N ^a = 86	N ^a = 89
Alter [Jahre], MW (SD)	45 (15)	49 (16)	58 (14)	53 (16)
Geschlecht [w / m], %	71 / 29	63 / 38	51 / 49	51 / 49
Abstammung, n (%)				
weiß	54 (83)	56 (88)	67 (78)	61 (69)
asiatisch	7 (11)	4 (6)	15 (17)	16 (18)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	3 (5)	2 (2)	4 (5)
andere	3 (5) ^b	0 (0) ^b	0 (0) ^c	2 (2) ^c
nicht berichtet / unbekannt	0 (0)	1 (2)	2 (2) ^d	6 (7) ^d
MGFA-Klassifikation ^e , n (%)				
IIa	14 (22)	14 (22)	22 (26)	24 (27)
IIb	14 (22)	11 (17)	17 (20)	15 (17)
IIIa	15 (23)	19 (30)	22 (26)	34 (38)
IIIb	20 (31)	17 (27)	19 (22)	11 (12)
IVa	1 (2)	3 (5)	2 (2)	4 (5)
IVb	1 (2)	0 (0)	4 (5)	1 (1)
MG-ADL-Score zu Studienbeginn, MW (SD)	9,0 (2,5)	8,6 (2,1)	9,1 (2,6)	8,9 (2,3)
Form der ersten klinischen Präsentation der Myasthenia gravis, n (%)				
okuläre Myasthenia gravis	k. A.	k. A.	21 (24)	29 (33)
generalisierte Myasthenia gravis	k. A.	k. A.	65 (76)	60 (67)
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)	7,4 (1,0; 45,3)	6,2 (0,2; 36,1)	5,7 (0,5; 39,5)	7,6 (0,5; 36,1)
vorherige Myasthenia gravis-Exazerbation, n (%)	k. A.	k. A.	52 (61)	53 (60)
vorherige myasthene Krisen, n (%)	k. A.	k. A.	21 (24)	17 (19)
vorherige Thymektomie, n (%)	45 (69)	30 (47)	38 (44)	37 (42)
Therapieabbruch, n (%)	3 (5) ^f	9 (14) ^f	k. A. ^g	k. A. ^g
Studienabbruch, n (%)	2 (3) ^h	6 (9) ^h	7 (8) ⁱ	6 (7) ⁱ

Tabelle 9: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Ravulizumab ± Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT		CHAMPION	
	Efgartigimod alfa + Standard- therapie N ^a = 65	Placebo + Standard- therapie N ^a = 64	Ravulizumab ± Standard- therapie N ^a = 86	Placebo ± Standard- therapie N ^a = 89
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben für die Studie ADAPT entsprechen der Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten.				
b. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien Ureinwohner Amerikas oder Alaskas und mehrere				
c. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien amerikanisch-indianisch oder indigene Völker Alaskas, indigene Völker Hawaiis oder andere pazifische Inselbewohnerinnen / -bewohner und andere				
d. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien nicht berichtet und unbekannt				
e. bezogen auf den Zeitpunkt des Screenings (Studie ADAPT) bzw. zu Studienbeginn (Studie CHAMPION)				
f. Häufige Gründe für den Therapieabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entzug der Einverständniserklärung (0 [0 %] vs. 3 [5 %]), UE (2 [3 %] vs. 2 [3 %]), Notfalltherapie (1 [2 %] vs. 2 [3 %]).				
g. Im Interventionsarm vs. Vergleichsarm schlossen 79 (92 %) vs. 83 (93 %) Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase ab.				
h. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entzug der Einverständniserklärung (0 [0 %] vs. 4 [6 %]).				
i. bezogen auf die randomisierte kontrollierte Studienphase; häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: Entscheidung der Patientin / des Patienten (2 [2 %] vs. 1 [1 %]), Entscheidung der Prüferin / des Prüfers (1 [1 %] vs. 2 [2 %]), Tod (2 [2 %] vs. 0 [0 %]), UE (0 [0 %] vs. 2 [2 %])				
AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Eculizumab ± Standardtherapie (mehreseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT		REGAIN	
	Efgartigimod alfa	Placebo	Eculizumab	Placebo
	+	+	±	±
	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie
	N ^a = 40	N ^a = 41	N ^a = 62	N ^a = 63
Alter [Jahre], MW (SD)	43 (14)	49 (15)	48 (16)	47 (18)
Geschlecht [w / m], %	75 / 25	63 / 37	66 / 34	65 / 35
Abstammung, n (%)				
weiß	34 (85)	34 (83)	53 (86)	42 (67)
asiatisch	5 (12)	4 (10)	3 (5)	16 (25)
schwarz oder afroamerikanisch	0 (0)	2 (5)	0 (0)	3 (5)
mehrere / andere	1 (2)	0 (0)	5 (8) ^b	2 (3) ^b
nicht berichtet / unbekannt	0 (0)	1 (2)	1 (2)	0 (0)
MGFA-Klassifikation zu Studienbeginn, n (%)				
IIa	9 (22)	8 (20)	10 (16)	15 (24)
IIb	8 (20)	8 (20)	8 (13)	14 (22)
IIIa	11 (28)	10 (24)	20 (32)	16 (25)
IIIb	12 (30)	12 (29)	17 (27)	13 (21)
IVa	0 (0)	3 (7)	4 (7)	2 (3)
IVb	0 (0)	0 (0)	3 (5)	3 (5)
MG-ADL-Score zu Studienbeginn, MW (SD)	9,2 (2,0)	8,8 (1,7)	10,5 (3,1)	9,9 (2,6)
Form der ersten klinischen Präsentation der Myasthenia gravis, n (%)				
okuläre Myasthenia gravis	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
generalisierte Myasthenia gravis	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Krankheitsdauer: Zeit seit Diagnose (Jahre), Median (Min; Max)	7,5 (1,0; 32,1)	7,7 (0,8; 34,8)	7,0 (1,3; 29,7)	6,8 (1,0; 33,8)
vorherige Myasthenia gravis-Exazerbation, n (%)	k. A.	k. A.	46 (74)	52 (83)
vorherige myasthene Krisen, n (%)	k. A.	k. A.	13 (21)	10 (16)
vorherige Thymektomie, n (%)	31 (78)	24 (59)	37 (60)	31 (49)
Therapieabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Studienabbruch, n (%)	k. A.	k. A.	5 (8) ^c	2 (3) ^c
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben für die Studie ADAPT entsprechen der vom pU gebildeten Teilpopulation der refraktären Patientinnen und Patienten.				
b. eigene Berechnung; Zusammenfassung der Kategorien mehrere und andere				
c. Häufige Gründe für den Studienabbruch im Interventions- vs. Vergleichsarm waren: UE (4 [6 %] vs. 0 [0 %]), Entzug der Einverständniserklärung (1 [2 %] vs. 2 [3 %]).				

Tabelle 10: Charakterisierung der vom pU herangezogenen Populationen sowie Studien- / Therapieabbruch – RCT, indirekter Vergleich: Efgartigimod alfa + Standardtherapie vs. Eculizumab ± Standardtherapie (mehrseitige Tabelle)

Studie Charakteristikum Kategorie	ADAPT		REGAIN	
	Efgartigimod alfa + Standard- therapie N ^a = 40	Placebo + Standard- therapie N ^a = 41	Eculizumab ± Standard- therapie N ^a = 62	Placebo ± Standard- therapie N ^a = 63
AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; m: männlich; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie; SD: Standardabweichung; UE: unerwünschtes Ereignis; w: weiblich				

Tabelle 11: Übersicht der Rücklaufquoten in der Studie ADAPT ab Woche 18 bis Studienende

Studie	Efgartigimod alfa	Placebo
Endpunktkategorie	+	+
Endpunkt	Standardtherapie	Standardtherapie
Zeitpunkt	N^a = 65	N^a = 64
ADAPT		
Morbidität		
MG-ADL, n (%)		
Woche 18	62 (95)	55 (86)
Woche 20	56 (86)	50 (78)
Woche 22	23 (35)	23 (36)
Woche 24	19 (29)	19 (30)
Woche 26	18 (28)	16 (25)
EQ-5D VAS, n (%)		
Woche 18	62 (95)	53 (83)
Woche 20	55 (85)	48 (75)
Woche 22	23 (35)	22 (34)
Woche 24	18 (28)	19 (30)
Woche 26	15 (23)	12 (19)
Gesundheitsbezogene Lebensqualität		
MG-QoL15r, n (%)		
Woche 18	62 (95)	53 (83)
Woche 20	55 (85)	48 (75)
Woche 22	23 (35)	22 (34)
Woche 24	18 (28)	19 (30)
Woche 26	15 (23)	12 (19)
a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben entsprechen der Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten.		
AChR: Acetylcholinrezeptor; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; n: Anzahl Patientinnen und Patienten in der Kategorie; N: Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten; VAS: visuelle Analogskala		

Tabelle 12: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und CHAMPION (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		CHAMPION	
	Efgartigimod alfa +	Placebo +	Ravulizumab ±	Placebo ±
	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie
	N ^a = 65	N ^a = 64	N ^a = 86	N ^a = 89
Vortherapie (≤ 2 Jahren vor Studienbeginn), n (%)				
keine Immunsuppressiva	13 (20)	7 (11)	5 (6)	4 (5)
1 Immunsuppressivum	15 (23)	24 (38)	32 (37)	24 (27)
≥ 2 Immunsuppressiva	37 (57)	33 (52)	49 (57)	61 (69)
Immunsuppressiva				
Kortikosteroide	47 (72)	53 (83)	62 (72)	72 (81)
Azathioprin	20 (31)	22 (34)	23 (27)	31 (35)
Mycophenolat Mofetil	7 (11)	3 (5)	29 (34)	29 (33)
Ciclosporin	11 (17)	10 (16)	7 (8)	5 (6)
Tacrolimus	3 (5)	1 (2)	9 (11)	15 (17)
Methotrexat	0 (0)	2 (3)	2 (2)	1 (1)
Cyclophosphamid	2 (3)	2 (3)	1 (1)	1 (1)
Rituximab	1 (2)	0 (0)	6 (7)	5 (6)
andere	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Cholinesterase-Inhibitoren ^b	57 (88)	59 (92)	80 (93)	83 (93)
Pyridostigmin-Bromid	k. A.	k. A.	66 (77)	70 (79)
Pyridostigmin	k. A.	k. A.	14 (16)	11 (12)
Ambenonium-Chlorid	k. A.	k. A.	3 (4)	3 (3)
Ambenonium	k. A.	k. A.	1 (1)	0 (0)
Distigmin-Bromid	k. A.	k. A.	0 (0)	1 (1)
Vortherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen (≤ 2 Jahren vor Studienbeginn), n (%)				
intravenöse Immunglobuline ^c	4 (6)	7 (11)	36 (42)	40 (45)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	13 (20)	11 (17)	15 (17)	19 (21)

Tabelle 12: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und CHAMPION (mehrseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		CHAMPION	
	Efgartigimod alfa +	Placebo +	Ravulizumab ±	Placebo ±
	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie
	N ^a = 65	N ^a = 64	N ^a = 86	N ^a = 89
Begleitmedikation während des Screenings bzw. zu Studienbeginn^d, n (%)				
keine Immunsuppressiva	k. A.	k. A.	10 (12)	8 (9)
1 Immunsuppressivum	k. A.	k. A.	40 (47)	34 (38)
≥ 2 Immunsuppressiva	k. A.	k. A.	36 (42)	47 (53)
Immunsuppressiva				
Kortikosteroide	46 (71)	51 (80)	56 (65)	65 (73)
Azathioprin	20 (31)	21 (33)	18 (21)	22 (25)
Mycophenolat Mofetil	6 (9)	3 (5)	24 (28)	24 (27)
Ciclosporin	11 (17)	9 (14)	6 (7)	4 (5)
Tacrolimus	1 (2)	0 (0)	8 (9)	12 (14)
Methotrexat	0 (0)	2 (3)	0 (0)	1 (1)
Cyclophosphamid	2 (3)	2 (3)	–	–
Cholinesterase-Inhibitoren ^e	57 (88)	57 (89)	72 (84)	70 (79)
Ambenonium	1 (2)	0 (0)	1 (1)	0 (0)
Ambenonium-Chlorid	9 (14)	4 (6)	3 (4)	3 (3)
Distigmin	0 (0)	2 (3)	–	–
Distigmin-Bromid	1 (2)	1 (2)	0 (0)	1 (1)
Neostigmin-Methylsulfat	–	–	0 (0)	1 (1)
Pyridostigmin	3 (5)	7 (11)	13 (15)	10 (11)
Pyridostigmin-Bromid	46 (71)	46 (72)	57 (66)	58 (65)
Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen, n (%)^{e, f, g}				
hoch dosierte Kortikosteroide	–	–	1 (1)	1 (1)
intravenöse Immunglobuline	1 (2)	1 (2)	5 (6)	12 (14)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	0 (0)	2 (3)	2 (2)	1 (1)

Tabelle 12: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und CHAMPION (mehrseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		CHAMPION	
Wirkstoffklasse oder Kategorie	Efgartigimod alfa	Placebo	Ravulizumab	Placebo
Wirkstoff	+	+	±	±
	Standard-therapie	Standard-therapie	Standard-therapie	Standard-therapie
	N ^a = 65	N ^a = 64	N ^a = 86	N ^a = 89
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben für die Studie ADAPT entsprechen der Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. in den Studienunterlagen der Studie CHAMPION als Parasympathomimetika bezeichnet</p> <p>c. Die Angaben für die Studie CHAMPION beziehen sich auf akut verabreichte Therapien. Es ist unklar, ob chronisch verabreichte Therapien umfasst sind.</p> <p>d. bezogen auf den Zeitraum während des Screenings (Studie ADAPT) bzw. den Zeitpunkt zu Studienbeginn (Studie CHAMPION)</p> <p>e. in der Studie CHAMPION bezogen auf folgenden Zeitraum: während der randomisierten kontrollierten Studienphase</p> <p>f. Gemäß Protokoll der Studie ADAPT kam eine Notfalltherapie (siehe Tabelle 8) infrage, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: i) neu aufgetretene oder Verschlechterung von Atemwegsbeschwerden / Bulbärsymptomatik oder ii) mindestens 2 Punkte Verschlechterung in einem der nicht okulären MG-ADL-Items; zudem war die Gabe einer Notfalltherapie ausschließlich erlaubt, wenn sowohl eine klinische Verschlechterung gemäß Protokolldefinition vorlag, als auch die Einschätzung der Prüferin / des Prüfertes, dass die Gesundheit des Patienten / der Patientin gefährdet ist, wenn keine Notfalltherapie verabreicht wird. Das Verabreichen einer Notfalltherapie führte zum Therapieabbruch für den Patienten / die Patientin. 1 (2 %) vs. 2 (3 %) der Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation der Studie ADAPT aufgrund einer Notfalltherapie ab.</p> <p>g. Gemäß Protokoll der Studie CHAMPION kam eine Notfalltherapie im Falle einer klinischen Verschlechterung infrage (siehe Tabelle 8). Eine klinische Verschlechterung war definiert als: i) myasthene Krise oder ii) signifikante symptomatische Verschlechterung in einem der MG-ADL-Items (ausgenommen Diplopie oder Ptosis) auf einen Score von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Punkte gegenüber Studienbeginn, oder iii) wenn nach Ermessen der Prüferin / des Prüfertes die Gesundheit der Patientin / des Patienten ohne Gabe einer Notfalltherapie gefährdet wäre; Anzahl Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm, die eine klinische Verschlechterung gemäß Protokolldefinition erlitten: 8 (9 %) vs. 15 (17 %).</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; MG-ADL: Myasthenia gravis – Activities of Daily Living; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

Tabelle 13: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und REGAIN (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		REGAIN	
	Efgartigimod alfa +	Placebo +	Eculizumab ±	Placebo ±
	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie
	N ^a = 40	N ^a = 41	N ^a = 62	N ^a = 63
Vortherapie^b, n (%)				
keine Immunsuppressiva	1 (2)	2 (5)	k. A.	k. A.
1 Immunsuppressivum	6 (15)	8 (20)	k. A.	k. A.
≥ 2 Immunsuppressiva	33 (82)	31 (76)	61 (98)	62 (98)
≥ 3 Immunsuppressiva	3 (8)	4 (10)	31 (50)	34 (54)
Immunsuppressiva				
Kortikosteroide	37 (92)	38 (93)	58 (94)	62 (98)
Azathioprin	19 (48)	20 (49)	47 (76)	47 (75)
Mycophenolat Mofetil	6 (15)	6 (15)	27 (44)	29 (46)
Ciclosporin	8 (20)	10 (24)	18 (29)	18 (29)
Tacrolimus	2 (5)	1 (2)	9 (15)	11 (17)
Methotrexat	0 (0)	2 (5)	6 (10)	8 (13)
Cyclophosphamid	2 (5)	0 (0)	3 (5)	3 (5)
Rituximab	0 (0)	0 (0)	7 (11)	7 (11)
Cholinesterase-Inhibitor	36 (90)	37 (90)	62 (100)	61 (97)
Vortherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen^b, n (%)				
intravenöse Immunglobulin- Therapie	2 (5)	5 (12)	51 (82)	48 (76)
intravenöse Immunglobulin- Therapie, chronisch	k. A.	k. A.	18 (29)	17 (27)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	8 (20)	8 (20)	31 (50)	29 (46)
Plasmaaustausch / Plasmapherese, chronisch	k. A.	k. A.	4 (6)	10 (16)

Tabelle 13: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und REGAIN (mehreseitige Tabelle)

Studie Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		REGAIN	
	Efgartigimod alfa +	Placebo +	Eculizumab ±	Placebo ±
	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie	Standard- therapie
	N ^a = 40	N ^a = 41	N ^a = 62	N ^a = 63
Begleitmedikation während der Studie bzw. zum Zeitpunkt des Studienbeginns^c, n (%)				
keine Immunsuppressiva	1 (2)	2 (5)	k. A.	k. A.
≥ 2 Immunsuppressiva	7 (18)	9 (22)	k. A.	k. A.
≥ 3 Immunsuppressiva	32 (80)	30 (73)	k. A.	k. A.
Immunsuppressiva				
Kortikosteroide	36 (90)	37 (90)	47 (76)	51 (81)
Azathioprin	18 (45)	19 (46)	20 (32)	21 (33)
Mycophenolat Mofetil	6 (15)	2 (5)	18 (29)	16 (25)
Ciclosporin	8 (20)	9 (22)	8 (13)	9 (14)
Tacrolimus	1 (2)	0 (0)	5 (8)	6 (10)
Methotrexat	0 (0)	2 (5)	4 (6)	4 (6)
Cyclophosphamid	2 (5)	0 (0)	2 (3)	0 (0)
Rituximab	0 (0)	0 (0)	0 (0)	0 (0)
Cholinesterase-Inhibitoren	36 (90)	35 (85)	58 (93,5)	53 (84,1)
Pyridostigmin-Bromid	k. A.	k. A.	38 (61)	37 (59)
Pyridostigmin	k. A.	k. A.	18 (29)	15 (24)
Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen / myasthenen Krisen^{d, e}, n (%)				
hoch dosierte Kortikosteroide	k. A.	k. A.	0 (0)	5 (8)
intravenöse Immunglobulin- Therapie	0 (0)	0 (0)	4 (6)	6 (10)
Plasmaaustausch / Plasmapherese	k. A.	k. A.	3 (5)	4 (6)
andere	k. A.	k. A.	1 (2)	2 (3)

Tabelle 13: Angaben zu Vor- und Begleittherapien in den vom pU eingeschlossenen Studien ADAPT und REGAIN (mehreseitige Tabelle)

Studie	Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie n (%)			
	ADAPT		REGAIN	
	Efgartigimod alfa + Standard- therapie N ^a = 40	Placebo + Standard- therapie N ^a = 41	Ecilizumab ± Standard- therapie N ^a = 62	Placebo ± Standard- therapie N ^a = 63
Wirkstoffklasse oder Kategorie Wirkstoff				
<p>a. Anzahl randomisierter Patientinnen und Patienten. Die Angaben für die Studie ADAPT beziehen sich auf die vom pU vorgelegte Teilpopulation der refraktären Patientinnen und Patienten.</p> <p>b. Auf welchen Zeitraum vor Therapiebeginn sich die Angaben beziehen, bleibt unklar (Studie ADAPT) bzw. es liegen keine Angaben dazu vor (Studie REGAIN).</p> <p>c. bezogen auf den Zeitraum während der Studie (Studie ADAPT) bzw. den Zeitpunkt zu Studienbeginn (Studie REGAIN)</p> <p>d. gemäß Protokoll der Studie ADAPT kam eine Notfalltherapie (siehe Tabelle 8) infrage, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt war: i) neu aufgetretene oder Verschlechterung von Atemwegsbeschwerden / Bulbärsymptomatik oder ii) mindestens 2 Punkte Verschlechterung in einem der nicht okkulären MG-ADL-Items; zudem war die Gabe einer Notfalltherapie ausschließlich erlaubt, wenn sowohl eine klinische Verschlechterung gemäß Protokolldefinition vorlag, als auch die Einschätzung der Prüffärztin / des Prüfarztes, dass die Gesundheit des Patienten / der Patientin gefährdet ist, wenn keine Notfalltherapie verabreicht wird. Das Verabreichen einer Notfalltherapie führte zum Therapieabbruch für den Patienten / die Patientin. 1 (2 %) vs. 2 (3 %) der Patientinnen und Patienten brachen die Therapie in der Studie ADAPT aufgrund einer Notfalltherapie ab.</p> <p>e. gemäß Protokoll der Studie REGAIN kam eine Notfalltherapie im Falle einer klinischen Verschlechterung infrage (siehe Tabelle 8). Eine klinische Verschlechterung war definiert als i) myasthene Krise, ii) signifikante symptomatische Verschlechterung in einem der MG-ADL-Items (ausgenommen Diplopie oder Ptosis) auf einen Score von 3 Punkten oder eine Verschlechterung um 2 Punkte im Vergleich zu Studienbeginn, oder iii) wenn nach Ermessen der Prüffärztin / des Prüfarztes die Gesundheit der Patientin / des Patienten ohne Gabe einer Notfalltherapie gefährdet wäre; Anzahl Patientinnen und Patienten im Interventions- vs. Vergleichsarm, die eine klinische Verschlechterung gemäß Protokolldefinition erlitten: 6 (10 %) vs. 11 (18 %)</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; k. A.: keine Angabe; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Vor- / Begleittherapie; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; RCT: randomisierte kontrollierte Studie</p>				

I Anhang C Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Nachfolgend werden die Angaben des pU aus Modul 1, Abschnitt 1.8 „Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung“ ohne Anpassung dargestellt.

„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 alfa 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.“

Teil II: Anzahl der Patientinnen und Patienten sowie Kosten der Therapie

II Inhaltsverzeichnis

	Seite
II Tabellenverzeichnis.....	II.3
II Abkürzungsverzeichnis.....	II.4
II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)	II.5
II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	II.5
II 1.2 Therapeutischer Bedarf.....	II.5
II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU	II.6
II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU	II.11
II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen.....	II.15
II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten.....	II.15
II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung	II.16
II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3) ...	II.17
II 2.1 Behandlungsdauer	II.17
II 2.2 Verbrauch.....	II.18
II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	II.18
II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen.....	II.18
II 2.5 Jahrestherapiekosten.....	II.19
II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung	II.20
II 2.7 Versorgungsanteile	II.22
II 3 Literatur.....	II.23

II Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.6
Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	II.16
Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr	II.20

II Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
IA	Immunadsorption
ICD-10-GM	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, Revision 10, German Modification (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, Deutsche Modifikation)
i. v.	intravenös
IVIG	intravenöse Immunglobuline
MGFA	Myasthenia Gravis Foundation of America
MGFA-PIS	MGFA-Post-Interventions-Status
PLEX	Plasmapherese
pU	pharmazeutischer Unternehmer
s. c.	Subkutan

II 1 Kommentar zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Modul 3 A, Abschnitt 3.2)

Die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers (pU) zur Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.2) des Dossiers.

II 1.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Die generalisierte Myasthenia gravis stellt der pU nachvollziehbar und plausibel dar.

Der pU charakterisiert die Zielpopulation gemäß Fachinformation. Demnach wird Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind [1,2].

Gemäß den Vorgaben des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

Für die Herleitung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der Zielpopulation der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) grenzt der pU die Zielpopulationen zudem auf Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere ein (operationalisiert über den maximal erreichten Schweregrad im Krankheitsverlauf über die Myasthenia Gravis Foundation of America[MGFA]-Klassifikation der Klassen II und IV). Diese Operationalisierung wird vor dem Hintergrund des Vorgehens des pU zur Herleitung der Patientenzahlen in Abschnitt II 1.3.1 näher adressiert und bewertet.

II 1.2 Therapeutischer Bedarf

Laut pU besteht ein Bedarf für effektive und spezifische Therapieoptionen, da zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei Anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten eine gezielt an der Krankheitsursache der pathologischen Autoantikörper wirkende Therapie fehlt, die die Erkrankung ausreichend und langfristig kontrolliert. Efgartigimod alfa stelle eine zielgerichtete, sehr gut verträgliche Therapie der generalisierten Myasthenia gravis dar, welche die Symptomlast der Erkrankung mildere und den therapeutischen Bedarf der Patientinnen und Patienten decke, die unter der Krankheitslast und den unzureichenden sowie nebenwirkungsreichen Therapieoptionen leiden.

II 1.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

II 1.3.1 Beschreibung des Vorgehens des pU

Der pU schätzt die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation über mehrere Schritte, die in Tabelle 1 zusammengefasst dargestellt sind und anschließend beschrieben werden.

Tabelle 1: Schritte des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Schritt	Vorgehen des pU	Anteil	Ergebnis (Personen- bzw. Patientenzahl) ^a
1	Gesamtbevölkerung in Deutschland am 31.12.2022	–	84 242 200
2	Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis	28,2–39,3 pro 100 000	23 757–33 108
3	Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis	70 %–80 %	16 630–26 487
4	Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis	71,4 %–88,4 %	11 874–23 415
5	Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere	60,6 %–92,9 %	7196–21 743
6	Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation	87,4 %	6290–19 004

a. Angaben des pU
AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer

Schritt 1: Gesamtbevölkerung in Deutschland am 31.12.2022

Der pU beschreibt, dass er als Ausgangsbasis seiner Berechnung die Gesamtbevölkerung in Deutschland zugrunde legt. Dafür zieht er die Ergebnisse der 15.koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung des Statistischen Bundesamtes heran [3]. Der Variante G2-L2-W2 (Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos) zufolge entsprach am 31.12.2022 die Anzahl der Gesamtbevölkerung in Deutschland 82 242 200 Personen.

Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis

Für die Ermittlung der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis greift der pU für die Untergrenze auf eine Publikation von Wartmann et al. zurück, in der eine Routinedatenanalyse basierend auf den Daten der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) ServicePlus AG durchgeführt wurde [4]. Diese GWQ-Datenbank basiert auf anonymisierten Abrechnungsdaten von circa 6,1 Millionen Versicherten von Betriebskrankenkassen. In die Analyse wurden diejenigen Versicherten aus den Jahren 2010 bis 2020 eingeschlossen, bei denen die Codierung G70.0 (Myasthenia gravis) gemäß der

Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, deutsche Modifikation (ICD-10-GM) entweder mindestens 1-mal stationär (als bestätigte primäre oder sekundäre Diagnose) oder 2-mal ambulant gesichert in 2 verschiedenen Quartalen (M2Q-Kriterium) erfolgte. Folgende Aufgreifkriterien wurden zusätzlich berücksichtigt, um die Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis zu bestimmen, die sich unter Behandlung befinden:

- Mindestalter von 18 Jahren im Analysejahr,
- Beobachtungszeitraum von mindestens 1 Jahr nach der 1. gesicherten G70.0-Diagnose und
- Patientinnen und Patienten, die während des individuellen Beobachtungszeitraums die Verordnung einer Basistherapie (Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Glukokortikoide, immunsuppressive Therapie) in mindestens 4 verschiedenen Quartalen erhielten.

Auf Basis dieser Kriterien lässt sich der Publikation von Wartmann et al. [4] für das Jahr 2020 eine Prävalenz von 28,2 pro 100 000 Patientinnen und Patienten entnehmen.

Für die Obergrenze legt der pU eine Publikation von Mevius et al. [5] zugrunde, in der eine Routinedatenanalyse basierend auf Versichertendaten der AOK PLUS von Ingress-Health durchgeführt wurde. Die herangezogene Stichprobe der Daten der AOK PLUS umfasst ca. 3,4 Millionen gesetzlich Versicherte aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen. In die retrospektive Analyse wurden Patientinnen und Patienten eingeschlossen, sofern sie im zugrunde gelegten Zeitraum (für Prävalenz am 31.12.2019 nicht explizit genannt; für Prävalenz am 31.12.2018: Januar 2014 bis Dezember 2018 [5]) mindestens 1 stationäre und / oder 2 ambulante Diagnosen gemäß der ICD-10-GM-Codierung G70.0 („Myasthenia gravis“) erhalten haben. Der Publikation ist zu entnehmen, dass die Prävalenz für den Stichtag 31.12.2019 anhand der Anzahl der Versicherten mit der Diagnose Myasthenia gravis im Jahr 2019 bestimmt wurde, indem diese durch die Anzahl aller Versicherten dividiert wurde, die am 31.12.2019 noch lebten und im Jahr 2019 kontinuierlich versichert waren. Hieraus ergibt sich eine auf die Bevölkerung in Deutschland hochgerechnete Prävalenzrate von 39,3 pro 100 000 für das Jahr 2019, die gemäß der Publikation basierend auf den Angaben des Statistischen Bundesamts alters- und geschlechtsadjustiert bestimmt wurde.

Ausgehend von den oben beschriebenen Publikationen [4,5] legt der pU eine Prävalenzspanne der Myasthenia gravis von 28,2 bis 39,3 pro 100 000 Personen in Deutschland zugrunde. Übertragen auf die Gesamtbevölkerung in Deutschland aus Schritt 1 ergibt sich eine Anzahl von 23 757 bis 33 108 Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis in Deutschland.

Schritt 3: Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis

Im nächsten Schritt nimmt der pU eine Eingrenzung auf jene Patientinnen und Patienten vor, die eine generalisierte Myasthenia gravis aufweisen. Hierfür greift er auf die S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome (Stand 26.05.2023) [6] zurück, der zufolge eine generalisierte Erkrankung ab MGFA-Klasse II vorliegt. Laut der S2k-Leitlinie generalisiert die Erkrankung im gesamten Krankheitsverlauf bei ca. 70 % bis 80 % der Patientinnen und Patienten. Diese Anteilsspanne überträgt der pU auf die Anzahl aus Schritt 2 und ermittelt eine Anzahl von 16 630 bis 26 487 Patientinnen und Patienten mit einer generalisierten Erkrankung.

Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis

Für die Abschätzung des Anteils Anti-AChR-Antikörper-positiver Patientinnen und Patienten legt der pU zunächst 2 Publikationen zugrunde und weist eine Anteilsspanne von 71,4 % bis 88,4 % aus [7,8].

Zum einen zieht der pU die Ergebnisse einer multizentrische Querschnittstudie von Cortés-Vicente et al. [7] heran, bei der retrospektiv Daten des spanischen Registers neuromuskulärer Erkrankungen (NMD-ES) ausgewertet wurden. In die Analyse wurden 990 Patientinnen und Patienten mit einer bestätigten Myasthenia gravis-Diagnose eingeschlossen, welche in 15 Krankenhäusern in dem Zeitraum zwischen 2000 und 2017 erfasst wurden. Die 990 eingeschlossenen Patientinnen und Patienten ergaben sich nach Ausschluss von Lost-to-Follow-up-Patientinnen und Patienten und denjenigen, bei denen relevante Informationen fehlten. Für den Einschluss musste eine bestätigte Diagnose basierend auf klinischen Befunden unterstützt durch positive Autoantikörpernachweise und / oder elektrophysiologische Untersuchungen vorliegen. Im Rahmen der Analyse wurde zwischen Patientinnen und Patienten mit refraktärer Erkrankung bzw. nicht refraktärer Erkrankung unterschieden. Demnach lag eine refraktäre Erkrankung vor, sofern sich der MGFA-Post-Interventions-Status (MGFA-PIS) nach der Gabe von Kortikosteroiden und mindestens 2 weiteren Immunsuppressiva nicht verändert oder sich verschlechtert hat. Dieser Definition zufolge galten 84 Patientinnen und Patienten als refraktär und 906 Patienten als nicht refraktär. Es wiesen 69 aller 84 refraktären Patientinnen und Patienten und 775 aller 906 nicht refraktären Patientinnen und Patienten einen positiven Anti-AChR-Antikörper-Status auf. Der pU ermittelt hieraus jeweils einen Anteilswert von 82 % (refraktär) bzw. 85,5 % (nicht refraktär) für das Vorliegen eines positiven Anti-AChR-Antikörper-Status [7].

Zum anderen legt der pU die Auswertung einer retrospektiven Beobachtungsstudie von Rath et al [8]. zu therapierefraktären sowie auf die Therapie ansprechenden Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis aus Österreich zugrunde. Es handelt sich dabei um eine Studie am Neuromuskulären Zentrum der Abteilung für Neurologie in der Uniklinik Wien, in

der Krankenakten von 126 Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis aus dem Zeitraum Januar 2000 und Dezember 2016 ausgewertet wurden. Für die Analyse wurden nur die Angaben derjenigen Patientinnen und Patienten berücksichtigt, deren Erkrankung sich innerhalb des 1. Jahres nach Krankheitsbeginn generalisierte und zu denen Follow-Up-Daten von mindestens 2 Jahren zur Verfügung standen. Die Diagnosekriterien zur Bestimmung einer Myasthenia gravis bestanden aus dem Vorliegen typischer myasthener Symptome in Kombination mit Myasthenia gravis-bezogenen Antikörpern oder – bei seronegativen Patientinnen und Patienten – in Kombination mit Ergebnissen weiterer diagnostischer Verfahren oder einer dokumentierten klinischen Verbesserung nach einer Pyridostigmin-Behandlung. Zudem wurden die Patientinnen und Patienten frühestens 2 Jahre nach der Diagnose als refraktär eingeordnet, sofern sie

- moderat bis schwer anhaltende myasthene Symptome (MGFA-Klasse \geq III) in den letzten 12 Monaten oder
- eine MGFA-Klasse $<$ III aufwiesen, die eine regelmäßige Erhaltungstherapie mit intravenösen Immunglobulinen (IVIg) oder Plasmapherese (PLEX) / Immunadsorption (IA) in den letzten 12 Monaten erforderte in Kombination mit einer Langzeit-Therapie mit 2 gleichzeitig verabreichten Immunsuppressiva (berücksichtigt wurden Kortikosteroide, Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil und Tacrolimus; Rituximab und Cyclophosphamid wurden als äquivalent zur Behandlung mit 1 konventionellen Immunsuppressivum für 12 Monate angesehen) in angemessener Dosierung in den letzten 12 Monaten.

Dieser Definition zufolge wurden 14 Patientinnen und Patienten als therapierefraktär und 112 Patientinnen und Patienten als auf die Therapie ansprechend eingestuft. Von den 14 therapierefraktären Fällen, lag bei 10 (71,4 %) ein positiver Anti-AChR-Antikörperstatus vor, während bei den 112 auf die Therapie ansprechenden Fällen bei 99 (88,4 %) ein positiver Anti-AChR-Antikörperstatus ermittelt wurde.

Der pU beschreibt, dass die Anteilsspanne zum positiven Anti-AChR-Antikörperstatus aus der Studie von Rath et al. (71,4 % bis 88,4 %) [8] die Anteilsspanne aus der Studie von Cortés-Vicente et al. (82 % bis 85,5 %) [7] miteinschließt, sodass er die breitere Spanne auf die Anzahlen in Schritt 3 überträgt. Er gibt demnach eine Anzahl von 11 874 bis 23 415 Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis an, bei denen ein positiver Anti-AChR-Antikörperstatus vorliegt.

Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere

Der pU gibt an, dass bei einer ausschließlichen Berücksichtigung der Anti-AChR-Antikörperpositiven Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis die Zielpopulation überschätzt sein kann, da der Patientenanteil, der trotz Standardbehandlung eine zusätzliche

Therapie benötigt, nicht berücksichtigt wurde. Der pU verweist in diesem Zuge auf die S2k-Leitlinie [6], der zufolge für Patientinnen und Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere eine zusätzliche Therapie zur Standardbehandlung angezeigt ist. Gemäß der S2k-Leitlinie [6] kann eine (hoch-)aktive generalisierte Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktäre Myasthenia gravis) definiert werden als

- moderater / hoher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und / oder mindestens 2 rezidivierende schwere Exazerbationen / myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIg, PLEX, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie oder
- anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation / myasthene Krise innerhalb des letzten Kalenderjahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie oder
- anhaltende alltagsrelevante Symptomatik auch vom milden / moderaten Verlaufstyp (\geq MGFA IIa) über mehr als 2 Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Mit Bezug auf diese Definition gibt der pU an, dass Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere anhand ihrer MGFA-Klasse identifiziert werden können. Er operationalisiert die Zielpopulation als diejenigen Patientinnen und Patienten, die den MGFA-Klassen II bis IV zugeordnet wurden.

Der pU greift erneut auf die Publikationen von Cortés-Vicente et al. [7] und Rath et al. [8] aus Schritt 4 zurück, denen Angaben zur Verteilung der MGFA-Klasse II bis IV zu entnehmen sind. Beiden Publikationen entnimmt er die entsprechenden Anteilswerte, die sich auf die jemals im Krankheitsverlauf maximal erreichte Klasse beziehen. Analog zu Schritt 4 berechnet der pU den Anteil derjenigen, die den MGFA-Klassen II bis IV zugeordnet werden, getrennt nach therapierefraktären und auf die Therapie ansprechenden Patientinnen und Patienten. Hierbei weist er folgende Anteile zu den Patientinnen und Patienten aus, bei denen im Krankheitsverlauf die MGFA-Klassen II bis IV die jemals maximal erreichte Klasse dargestellt haben:

- Cortés-Vicente et al. [7]: bei therapierefraktären Patientinnen und Patienten 75,0 % bzw. bei auf die Therapie ansprechenden Patientinnen und Patienten 60,6 %
- Rath et al. [8]: bei therapierefraktären Patientinnen und Patienten bzw. bei auf die Therapie ansprechenden Patientinnen und Patienten jeweils 92,9 %

Der pU bildet aus den minimalen und maximalen berichteten Anteilswerten eine Spanne von 60,6 % bis 92,9 %. Übertragen auf die Spanne in Schritt 4 ergeben sich 7196 bis 21 743

Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörper-positiv sind und bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt.

Schritt 6: Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Im letzten Schritt berechnet der pU, unter der Annahme eines GKV-Anteils in Höhe von 87,4 % [3,9], eine Spanne von 6290 bis 19 004 Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation.

II 1.3.2 Bewertung des Vorgehens des pU

Das Vorgehen des pU zur Ermittlung der Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation ist rechnerisch weitgehend nachvollziehbar. Es liegen jedoch in mehreren Schritten methodische Limitationen und Unsicherheiten vor. Insgesamt ist die vom pU angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher. Die Obergrenze ist hingegen überschätzt.

Im Folgenden werden die maßgeblichen Gründe für die Bewertung erläutert. Anschließend erfolgt eine Einordnung vor dem Hintergrund früherer Verfahren im gleichen Anwendungsgebiet.

Zu Schritt 2: Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis

Die Ergebnisse der Routinedatenanalyse von Wartmann et al. [4], die der pU als Untergrenze für diejenigen Patientinnen und Patienten mit Myasthenia gravis festlegt, sind mit Unsicherheiten versehen. Zum einen kann die Verordnung von Basistherapeutika in mindestens 4 verschiedenen Quartalen den Autorinnen und Autoren der Publikation zufolge zu einer Unterschätzung führen, sofern die Patientinnen und Patienten beispielsweise während ihres individuellen Beobachtungszeitraums erst gegen Ende des Studienzeitraums eine erste Verschreibung erhalten haben [4]. Zum anderen führen die Autorinnen und Autoren der Publikation an, dass die Stichprobe möglicherweise nicht repräsentativ für die Bevölkerung in Deutschland ist, da die zugrunde gelegten GWQ-Daten auf einer jüngeren und gesünderen Bevölkerung mit einem höheren Männer-Anteil basieren [4].

Mit Blick auf die Obergrenze der Prävalenzrate in Höhe von 39,3 pro 100 000 Personen [5] besteht ein Unsicherheitsfaktor darin, dass sich die Routinedaten ausschließlich auf AOK-PLUS Versicherte aus den Bundesländern Thüringen und Sachsen beziehen. Es ist unklar, ob die Prävalenzen in anderen Bundesländern höher oder geringer liegen.

Zu Schritt 4: Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis

Es ist unklar, weshalb der pU separate Anteilswerte für therapierefraktäre und auf die Therapie ansprechende Patientinnen und Patienten ermittelt und daraus eine Spanne bildet.

Die Zielpopulation ist gemäß der Fachinformation [1,2] weder auf die eine noch auf die andere Gruppe beschränkt. In den beiden Studienpopulationen machen refraktäre Patientinnen und Patienten jeweils einen Anteil in einem Bereich von ca. 10 % aus [7,8], was der in der S2k-Leitlinie [6] genannten Größenordnung dieses Anteils entspricht. Auf Grundlage des jeweiligen gesamten Studienkollektivs ergeben sich, anstelle der Spanne des pU, Anteilswerte in Höhe von ca. 85,1 % [7] bzw. 86,5 % [8] für Patientinnen und Patienten mit einer Anti-AChR-Antikörper-positiven Erkrankung.

Nach aktuellem Kenntnisstand auch unter Einbezug von Angaben aus früheren Verfahren im Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis erscheint eine Spanne im Bereich von ca. 73 % [10,11] bis 86,5 % [8] eine geeignete Größenordnung für den fraglichen Anteil darzustellen. Auch in der S2k-Leitlinie [6] wird ein ähnlicher Anteilswert berichtet (ca. 80 %).

Zu Schritt 5: Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere

Es ist grundsätzlich nachvollziehbar, dass der pU diejenigen Patientinnen und Patienten vom Anwendungsgebiet als umfasst ansieht, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere vorliegt.

Der pU gibt an, die maximal im Krankheitsverlauf erreichte MGFA-Klasse als Operationalisierung zu wählen, um die Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie zur Standardtherapie abzubilden. Aus der Verteilung der bislang höchst erreichten MGFA-Klasse II bis IV lassen sich laut pU eine absolute Ober- und Untergrenze ermitteln. Die Nichtberücksichtigung von Patientinnen und Patienten, die der MGFA-Klasse V zugeordnet wurden, begründet der pU damit, dass für Patientinnen und Patienten mit dieser Klasse gemäß der S2k-Leitlinie [6] eine Therapie mit Efgartigimod alfa nicht in Frage kommt. Auch in der Fachinformation findet sich ein Hinweis, dass bei Patientinnen und Patienten mit MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung, die Behandlung mit Efgartigimod alfa nicht untersucht wurde [1,2].

Die vom pU zugrunde gelegten Anteilswerte für das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere sind insgesamt unsicher. Zunächst erscheint es nicht sachgerecht, Patientinnen und Patienten ausschließlich anhand der MGFA-Klassifikation des maximal erreichten Schweregrades heranzuziehen. Mit Verweis auf die Therapieempfehlungen der S2k-Leitlinie [6] umfasst die Definition einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive therapierefraktär) zum einen den MGFA-Status, welcher den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad (MGFA-Klasse) berücksichtigt. Zum anderen werden im Rahmen der S2k-Leitlinie [6] in der Definition für das Vorliegen einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive

therapierefraktär) weitere Kriterien aufgeführt, die zusätzlich gelten müssen (siehe hierzu die Kriterien aus der S2k-Leitlinie in der Beschreibung zu Schritt 5 in Abschnitt II 1.3.1). Die methodische Herangehensweise einer ausschließlichen Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad stellt insgesamt eine Überschätzung dar.

Analog zu Schritt 4 ist unklar, weshalb der pU separate Anteilswerte für terapierefraktäre und auf die Therapie ansprechende Patientinnen und Patienten ermittelt und daraus eine Spanne bildet. In diesem Zuge ist auf die fragliche Übertragbarkeit der Untergrenze in Höhe von 60,6 %, basierend auf der Publikation von Cortés-Vicente et al. [7] hinzuweisen, da in der Anteilswertermittlung auch Patientinnen und Patienten berücksichtigt wurden, die der MGFA-Klasse I zugeordnet sind und damit keine generalisierte Erkrankung aufweisen. Dieses Vorgehen führt für sich separat betrachtet zu einer Unterschätzung der Untergrenze.

Gemäß der S2k-Leitlinie [6] stellt eine Thymektomie auch eine Behandlungsoption für Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / -schwere dar. Den Angaben des G-BA zufolge wird davon ausgegangen, dass Patientinnen und Patienten der Zielpopulation zum Zeitpunkt der Therapie nicht für eine Thymektomie in Frage kommen. Aus den beiden in Schritt 5 herangezogenen Publikationen [7,8] lässt sich jedoch nicht ableiten, welcher Anteil ggf. noch eine Thymektomie erhalten kann. Dieser Aspekt könnte – für sich genommen – zu einer Verringerung der Zielpopulation führen.

Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren

Mit Bezug auf die Anti-AChR-Antikörper-positive generalisierte Myasthenia gravis stehen frühere Verfahren zu Efgartigimod alfa [12-14], Ravulizumab [15-17], Zilucoplan [10,18] sowie Rozanolixizumab [11,19] zur Verfügung. Die Angaben im vorliegenden Dossier (6290 bis 19 004 Patientinnen und Patienten) schließen die Angaben des Beschlusses zu Efgartigimod alfa (14 000 bis 16 800 Patientinnen und Patienten [13,14]) ein und liegen oberhalb der beschlossenen Patientenzahlen von Ravulizumab (800 bis 1200 Patientinnen und Patienten [16,17]) bzw. oberhalb der Angaben aus den kürzlich veröffentlichten Dossiers zu Zilucoplan und Rozanolixizumab (jeweils 3261 bis 5833 Patientinnen und Patienten [10,11]). Dabei ist allerdings Folgendes zu beachten:

- Die beschlossenen Patientenzahlen zu Ravulizumab beziehen sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis und stellen damit nur einen Teil der aktuellen Zielpopulation dar. Dies gründet auf der Anpassung der zweckmäßigen Vergleichstherapie und der neu zum Zeitpunkt des Verfahrens veröffentlichten S2k-Leitlinie [6,16]. Insbesondere ist unklar, in welchem Umfang Patientinnen und Patienten mit hoher

Krankheitsschwere / Krankheitsaktivität im Rahmen der Herleitung berücksichtigt wurden (siehe hierzu [16]).

- Die Patientenzahlen aus dem früheren Verfahren zu Efgartigimod alfa weichen ab, weil in diesem Verfahren eine geringere Prävalenzrate vorlag und keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, für die eine Zusatzbehandlung zur Standardtherapie infrage kommt [13,14]. Die Angaben beziehen sich hingegen auf sämtliche Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-AChR-Antikörperpositiv sind. Auch der pU gibt an, dass der damalige Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation veraltet sei.
- Mit Bezug auf die kürzlich veröffentlichten Dossiers zu Zilucoplan und Rozanolixizumab, die jeweils auf identischen Herleitungen zu den Patientenzahlen beruhen [10,11,18,19], liegen die maßgeblichen Unterschiede zur vorliegenden Herleitung in der Operationalisierung einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere begründet. In den Verfahren zu Zilucoplan und Rozanolixizumab wurden über eine Wirkstoffzuordnung alle Patientinnen und Patienten unter einer Myasthenia gravis-spezifischen Behandlung identifiziert, die nicht ausschließlich symptomatisch behandelt wurden. Anschließend wurde das Vorliegen einer hohen Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere operationalisiert über den Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL)-Score von ≥ 3 bzw. ≥ 6 Punkten. Durch dieses Vorgehen bleiben die Kriterien, die in der S2k-Leitlinie [6] für die Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis (inklusive therapierefraktärer Myasthenia gravis) aufgeführt werden, unberücksichtigt. Zudem führt die vorgenommene Operationalisierung, die auf Patientinnen und Patienten übertragen wird, die bereits mit für diese Therapiestufe empfohlenen Wirkstoffen der 1. und 2. Wahl behandelt werden, zu einer zu starken Einschränkung. Insgesamt ist die Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation in beiden Verfahren als mit Unsicherheit behaftet bewertet worden [18,19].

Sowohl die Angaben aus den jüngst veröffentlichten Dossiers zu Rozanolixizumab und Zilucoplan [10,11] als auch die Spanne im Dossier des pU weisen Unsicherheiten auf. Die vorliegende Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / -schwere ist zwar auch nicht vollkommen sachgerecht (siehe Bewertung zu Schritt 5), erscheint im Vergleich aber besser geeignet als die entsprechende Vorgehensweise in den beiden früheren Dossiers (siehe Bewertung zu den Schritten 3 und 4 in [18,19]). Nach aktuellem Kenntnisstand ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der Spanne aus dem vorliegenden Dossier als derzeit plausibelste Schätzung anzusehen.

II 1.3.3 Anzahl der Patientinnen und Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Es wurden durch den pU und in der vorliegenden Nutzenbewertung keine Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen identifiziert. Daher werden keine Patientenzahlen für Subgruppen oder Teilpopulationen mit unterschiedlichen Aussagen zum Zusatznutzen ausgewiesen.

II 1.3.4 Zukünftige Änderung der Anzahl der Patientinnen und Patienten

Der pU gibt an, dass basierend auf der zugrunde gelegten Literatur [4,6] (siehe Untergrenze in Schritt 2) eine Steigerung der Prävalenz- und Inzidenzraten zu verzeichnen sei und führt diese auf eine möglicherweise verbesserte Diagnosetechnik sowie die Zunahme des älteren Bevölkerungsanteils zurück [6].

Der pU stützt sich auf die Routinedatenanalyse [20], die er im früheren Verfahren zu Efgartigimod alfa [12] zur Berechnung der Zielpopulation herangezogen hat. Er gibt an mittels linearer Regression auf Grundlage der Prävalenzraten der Jahre 2010 bis 2020 aus der Analyse [20] unter anderem die Entwicklung der Prävalenz in den nächsten Jahren zu berechnen. Unter Einbezug der vorausberechneten Bevölkerungszahlen des Statistischen Bundesamts (Variante G2-L2-W2 „Moderate Entwicklung der Geburtenhäufigkeit, der Lebenserwartung und des Wanderungssaldos“) [3] prognostiziert der pU eine jährliche Zunahme der Prävalenz der generalisierten Myasthenia gravis in Deutschland.

II 1.3.5 Anzahl der Patientinnen und Patienten – Zusammenfassung

Tabelle 2: Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Anzahl der Patientinnen und Patienten ^a	Kommentar
Efgartigimod alfa	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt ^b	6290–19 004	Insgesamt ist die Angabe des pU zur Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze unsicher. Die Obergrenze ist hingegen überschätzt. Im Abgleich mit früheren Verfahren im vorliegenden Anwendungsgebiet erscheint eine Anzahl eher im unteren Bereich der Spanne aus dem Dossier als derzeit plausibelste Schätzung.
a. Angaben des pU b. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben. AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; pU: pharmazeutischer Unternehmer			

II 2 Kommentar zu den Kosten der Therapie für die GKV (Modul 3 A, Abschnitt 3.3)

Die Angaben des pU zu den Kosten der Therapie für die GKV befinden sich in Modul 3 A (Abschnitt 3.3) des Dossiers.

Für Erwachsene mit AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt hat der G-BA die folgende zweckmäßige Vergleichstherapie benannt:

- Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder
- Ravulizumab

Efgartigimod alfa sowie die Wirkstoffe der zweckmäßigen Vergleichstherapie werden zusätzlich zur Standardtherapie angewendet [1,2,6,16,21]. Zu den Kosten der Standardtherapie macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.

II 2.1 Behandlungsdauer

Gemäß Fachinformation wird Efgartigimod alfa 1-mal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus) subkutan (s. c.) oder intravenös (i. v.) verabreicht [1,2]. Der pU legt 4 Gaben pro Zyklus zugrunde. Dies ist nachvollziehbar.

Weitere Behandlungszyklen sind gemäß Fachinformation der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen und die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patientin bzw. Patient variieren [1,2]. Zudem ist der Fachinformation zu entnehmen, dass im klinischen Entwicklungsprogramm nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der 1. Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt wurden [1,2].

Für die Kostenberechnung stützt sich der pU auf die Angaben der klinischen Studie ADAPT+ [22]: Um die Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr zu bestimmen, entnimmt der pU die mittlere Anzahl an Zyklen aus der Studie ADAPT+ mit 4,7 Zyklen pro Jahr [22]. Für die Berechnung der Anzahl der Behandlungstage pro Jahr multipliziert der pU die ermittelte Anzahl der Zyklen pro Jahr mit 4 Behandlungstagen pro Zyklus. Er berechnet somit 18,8 Behandlungstage pro Jahr.

Es ist darauf hinzuweisen, dass sich eine abweichende Spanne von 4 bis 29,6 Behandlungstagen pro Jahr ergibt, sofern die Untergrenze die gemäß Fachinformation [1,2] 1-mal wöchentliche Gabe über einen Zyklus von 4 Wochen umfasst. Die Obergrenze errechnet sich durch die der Fachinformation [1,2] entnommene Angabe, dass nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der 1. Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt wurden. Bei 7-wöchigen Zyklen ergeben sich für die Obergrenze 7,4 Zyklen pro Jahr, in denen entsprechend in den ersten 4 Wochen eines Zyklus eine wöchentliche Gabe erfolgt.

Die Angaben des pU zur Behandlungsdauer von Eculizumab sowie Ravulizumab entsprechen den Fachinformationen [21,23]. Der pU geht für diese Wirkstoffe von einer kontinuierlichen Behandlung aus und berücksichtigt die anfallenden Kosten im Rahmen der jeweiligen Erhaltungstherapie. Dies ist plausibel.

II 2.2 Verbrauch

Die Angaben des pU zum Verbrauch von Efgartigimod alfa (i. v. und s. c.), Eculizumab sowie Ravulizumab entsprechen den Fachinformationen [1,2,21,23].

Der Verbrauch von Efgartigimod alfa (i. v.) und Ravulizumab richtet sich nach dem Körpergewicht [2,21]. Der pU legt für seine Berechnungen das durchschnittliche Körpergewicht Erwachsener (> 18 Jahre) gemäß den Mikrozensusdaten des Statistischen Bundesamtes aus dem Jahr 2021 zugrunde (77,7 kg) [24].

II 2.3 Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Die Angaben des pU zu den Kosten von Efgartigimod alfa (i. v. und s. c.) und den Arzneimitteln der zweckmäßigen Vergleichstherapie geben korrekt den Stand der Lauer-Taxe vom 15.02.2024 wieder.

II 2.4 Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Der pU gibt korrekt an, dass der Fachinformation von Efgartigimod alfa (s. c.) keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu entnehmen sind [1].

Die Angaben des pU zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen zu Efgartigimod alfa (i. v.), Eculizumab und Ravulizumab sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Für Efgartigimod alfa (i. v.), Eculizumab sowie Ravulizumab [2,21,23] setzt der pU die Ziffer 02100 (Infusion) gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs pro Behandlungstag an.

Der pU setzt für Efgartigimod alfa (i. v.), Eculizumab und Ravulizumab Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe auf Grundlage eines Zuschlags von 100 € je Zubereitung an, die grundsätzlich für Eculizumab und Ravulizumab nachvollziehbar sind. Diese Kosten können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung abweichen [25,26]. Zudem ist darauf hinzuweisen, dass Kosten dann zu veranschlagen sind, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen.

Der aktuellen Version zur Anlage 3 zum Vertrag zur Preisbildung für parenterale Lösungen [26] lässt sich kein konkreter Zuschlag für die Zubereitung einer Lösung mit Efgartigimod alfa (i. v.) entnehmen. Die Kosten sind daher nicht zu veranschlagen.

II 2.5 Jahrestherapiekosten

Der pU ermittelt für Efgartigimod alfa (s. c.) Jahrestherapiekosten pro Patientin bzw. Patient in Höhe von 313 968,20 €. Sie bestehen ausschließlich aus Arzneimittelkosten und sind für die von ihm veranschlagte Zykluszahl plausibel (siehe Abschnitt II 2.1). Patientenindividuell können die Kosten in Abhängigkeit von der durchgeführten Anzahl an Behandlungszyklen auch niedriger oder höher ausfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

Für Efgartigimod alfa (i. v.) ermittelt der pU Jahrestherapiekosten in Höhe von 317 044,63 €. Diese bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe. Die Arzneimittelkosten sind für die von ihm veranschlagte Zykluszahl plausibel (siehe Abschnitt II 2.1). Patientenindividuell können die Kosten in Abhängigkeit von der durchgeführten Anzahl an Behandlungszyklen auch niedriger oder höher ausfallen (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen.

Die vom pU angegebenen Jahrestherapiekosten der zweckmäßigen Vergleichstherapie für Eculizumab und Ravulizumab bestehen aus Arzneimittelkosten, Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen und Kosten gemäß Hilfstaxe für die Herstellung parenteraler Lösungen.

Die Arzneimittelkosten sind für Eculizumab und Ravulizumab plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung für Eculizumab und Ravulizumab abweichen [25,26]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).

II 2.6 Kosten der Therapie für die GKV – Zusammenfassung

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zu bewertende Therapie						
Efgartigimod alfa i. v.	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt	315 014,23	150,40	1880,00	317 044,63	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zykluszahl plausibel (siehe Abschnitt II 2.1). Patientenindividuell können die Kosten in Abhängigkeit von der durchgeführten Anzahl an Behandlungszyklen auch niedriger oder höher ausfallen (siehe Abschnitt II 2.1). Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Kosten für die Herstellung parenteraler Lösungen gemäß Hilfstaxe sind nicht zu veranschlagen.
Efgartigimod alfa s. c.		313 968,20	0	0	313 968,20	Die Arzneimittelkosten sind für die vom pU veranschlagte Zykluszahl plausibel (siehe Abschnitt II 2.1). Patientenindividuell können die Kosten in Abhängigkeit von der durchgeführten Anzahl an Behandlungszyklen auch niedriger oder höher ausfallen (siehe Abschnitt II 2.1).

Tabelle 3: Kosten für die GKV für die zu bewertende Therapie und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Patientin oder Patient bezogen auf 1 Jahr (mehreseitige Tabelle)

Bezeichnung der zu bewertenden Therapie bzw. der zweckmäßigen Vergleichstherapie	Bezeichnung der Patientengruppe	Arzneimittelkosten in € ^a	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen in € ^a	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) in € ^a	Jahres-therapiekosten in € ^a	Kommentar
Zweckmäßige Vergleichstherapie						
Ravulizumab	Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommt	331 003,22	52,00	650,00	331 705,22	Die Arzneimittelkosten sind plausibel. Die Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen sind im Wesentlichen nachvollziehbar. Die Kosten gemäß Hilfstaxe können je nach Höhe des veranschlagten Zuschlags je Zubereitung für Eculizumab und Ravulizumab abweichen [25,26]. Diese Kosten sind dann zu veranschlagen, sofern die Zubereitung in einer Apotheke erfolgt. Erfolgt sie nicht in einer Apotheke, so sind keine Kosten gemäß Hilfstaxe zu veranschlagen (siehe Abschnitt II 2.4).
Eculizumab ^b		505 317,31– 673 756,42	182,40– 243,20	2280,00– 3040,00	507 779,71– 677 039,62	
<p>a. Angaben des pU. Die angegebenen Kosten beziehen sich ausschließlich auf die Zusatztherapie ohne die Kosten der Standardtherapie.</p> <p>b. für refraktäre Patientinnen und Patienten</p> <p>AChR: Acetylcholinrezeptor; GKV: gesetzliche Krankenversicherung; i. v.: intravenös; pU: pharmazeutischer Unternehmer; s. c.: subkutan</p>						

II 2.7 Versorgungsanteile

Der pU geht aufgrund weiterer zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis zugelassener und nicht zugelassener Wirkstoffe davon aus, dass die Anzahl der Patientinnen und Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Efgartigimod alfa behandelt werden, unterhalb der von ihm ausgewiesenen Anzahl in der GKV-Zielpopulation (6290 bis 19 004 Patientinnen und Patienten siehe Tabelle 2 in Abschnitt II 1.3.5) liegt. Der pU weist auf Kontraindikationen, Angaben zu Therapieabbrüchen und Patientenpräferenzen hin. Er geht davon aus, dass die Behandlung in der Regel ambulant und nur im Fall einer myasthenen Krise oder schwerer Exazerbationen stationär erfolgt. Insgesamt ist laut pU eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Efgartigimod alfa zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

II 3 Literatur

Das Literaturverzeichnis enthält Zitate des pU, in denen gegebenenfalls bibliografische Angaben fehlen.

1. argenx;. Vyvgart 1000 mg Injektionslösung [online]. 2023 [Zugriff: 10.04.2024]. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
2. argenx;. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. 2023. URL: <https://www.fachinfo.de/>.
3. Statistisches Bundesamt. 12421-0002; Vorausberechneter Bevölkerungsstand; Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre. 2022.
4. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T et al. Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis; A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data. *Neuroepidemiology* 2023; 57(2): 121-128. <https://doi.org/10.1159/000529583>.
5. Mevius A, Jöres L, Biskup J et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis; a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord* 2023; 33(4): 324-333. <https://doi.org/10.1016/j.nmd.2023.02.002>.
6. Wiendl H, Meisel A. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie; (Stand: 05/2023). Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie 2023.
7. Cortés-Vicente E, Álvarez-Velasco R, Pla-Junca F et al. Drug-refractory myasthenia gravis; Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Ann Clin Transl Neurol* 2022; 9(2): 122-131. <https://doi.org/10.1002/acn3.51492>.
8. Rath J, Brunner I, Tomschik M et al. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol* 2020; 267(4): 1004-1011. <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09667-5>.
9. Gesetzliche Krankenversicherung. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand; Jahresdurchschnitt 2022; Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/14. (Stand: 31. März 2023). 2023.
10. Pharma; U. Zilucoplan; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7534/2024_02_28_Modul3A_Zilucoplan.pdf.
11. Pharma; U. Rozanolixizumab; Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Modul 3A [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7541/2024_02_28_Modul3A_Rozanolixizumab.pdf.

12. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V; Dossierbewertung [online]. 2022 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/g22-29_efgartigimod-alfa_bewertung-35a-absatz-1-satz-11-sgb-v_v1-0.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
14. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf.
15. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Ravulizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V; Dossierbewertung [online]. 2023 [Zugriff: 11.07.2023]. URL: https://www.iqwig.de/download/a22-115_ravulizumab_nutzenbewertung-35a-sgb-v_v1-1.pdf.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf.
17. Gemeinsamer Bundesausschuss. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) [online]. 2023 [Zugriff: 22.03.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5971/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_BAnz.pdf.

18. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Zilucoplan_D-1041.pdf.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Rozanolixizumab (generalisierte Myasthenia gravis); Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V [online]. 2024 [Zugriff: 03.06.2024]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7546/2024-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Rozanolixizumab_D-1042.pdf.
20. SmartStep Data Institute. Incidence, prevalence, and treatment patterns in myasthenia gravis; A German real-world data analysis. 2022.
21. Alexion Europe SAS. Fachinformation; Ultomiris 300 mg/1100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023). 2023.
22. Howard JF, Brill V, Vu T et al. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod (ADAPT+); Interim Results From a Phase 3 Open-Label Extension Study in Participants With Generalized Myasthenia Gravis. 2023.
23. Alexion Europe SAS. Fachinformation; Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 07/2023). 2023.
24. Statistisches Bundesamt. Körpermaße nach Altersgruppen und Geschlecht 2021 [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Gesundheit/Gesundheitszustand-Relevantes-Verhalten/Tabellen/liste-koerpermasse.html>.
25. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V); Relugolix (Prostatakarzinom, fortgeschritten, hormonsensitiv) [online]. 2023 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9414/2023-04-06_AM-RL-XII_Relugolix_D-873_TrG.pdf.
26. GKV-Spitzenverband, Deutscher Apothekerverband. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen [online]. 2022 [Zugriff: 06.10.2023]. URL: https://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung_1/arzneimittel/rahmenvertraege/hilfstaxe/20220301_Hilfstaxe_Redaktionelle_Gesamtfassung_Anlage_3.pdf.