

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 1

Zusammenfassung der Aussagen
im Dossier

Stand: 01.08.2025

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	3
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.1 Administrative Informationen.....	8
1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	9
1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	10
1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie	12
1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen	16
1.6 Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	29
1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	34
1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	37

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen	8
Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels	8
Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	9
Tabelle 1-4: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	10
Tabelle 1-5: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	11
Tabelle 1-6: Zweckmäßige Vergleichstherapie (Angabe je Anwendungsgebiet).....	12
Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B	17
Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	24
Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet).....	32
Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet).....	33
Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)	34
Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)	35

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 1-1: <i>Post hoc</i> Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+	27
--	----

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(a)INCAT	(adjusted) Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
AK	Antikörper
AkdÄ	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Anw.	Anwendung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Auto-IgG	Auto-Immunglobulin G
AVP	Apothekenverkaufspreis
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
CIDP	Chronisch-entzündliche (inflammatorische) demyelinisierende Polyneuropathie
Dsfl.	Durchstechflasche
EAN/PNS	European Academy of Neurology/ Peripheral Nerve Society
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
ECI	Evidence of Clinical Improvement (Nachweis einer klinischen Verbesserung)
ECMD	Evidence of Clinically Meaningful Deterioration (Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung)
Efgartigimod PH20	Efgartigimod in Co-Formulierung mit rHuPH20
EFNS/PNS	European Federation of Neurological Societies/ Peripheral Nerve Society
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HAP	Herstellerabgabepreis
Ig	Immunglobuline
INCAT	Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
Inf.	Infusion
I-RODS	Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Abkürzung	Bedeutung
ITT	Intention-to-treat
IU	International Unit
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
Lsg.	Lösung
MRC	Medical Research Council
MwSt	Mehrwertsteuer
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
PGIC	Patient Global Impression of Change
PRO	Patient Reported Outcome
ProReAcT	<u>P</u> rogressive or <u>r</u> elapsing, <u>a</u> ctive and <u>t</u> reated ITT (Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP und vorheriger CIDP-Behandlung)
PT	Preferred Term nach MedDRA
rHuPH20	Rekombinante humane Hyaluronidase
RT-FSS	Rasch-transformed Fatigue Severity Scale
s. c./SC	Subkutan
SCIg	Subkutane Immunglobuline
SGB	Sozialgesetzbuch
SLR	Systematische Literaturrecherche
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse nach MedDRA)
SUE	Schwerwiegendes UE
TUG	Timed Up-and-Go
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) vermieden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

1 Modul 1 – allgemeine Informationen

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

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

1.1 Administrative Informationen

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

Tabelle 1-1: Für das Dossier verantwortliches pharmazeutisches Unternehmen

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

Tabelle 1-2: Zulassungsinhaber des zu bewertenden Arzneimittels

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

1.2 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

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

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

Tabelle 1-3: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Efgartigimod alfa ^a
Handelsname:	Vyvgart®
ATC-Code:	L04A-A58
Arzneistoffkatalog (ASK)-Nummer	45039
Pharmazentralnummer (PZN)	S. c. Dsfl.: 18843236 Fertigspritze: 19730250
ICD-10-GM-Code	G61.8 Sonstige Polyneuritiden
Alpha-ID	• I87774 G61.8 2932 Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie • I87775 G61.8 2932 CIDP [Chronische inflammatorische demyelinisierende Polyneuropathie]
a: Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Efgartigimod verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

1.3 Zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

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

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

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier ^a
Efgartigimod alfa (Vyvgart [®]) ist indiziert als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.	19.06.2025	A
a: Angabe „A“ bis „Z“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

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

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

1.4 Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

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

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

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der zweckmäßigen Vergleichstherapie ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie ^c
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Es ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie darzustellen. In den Fällen, in denen aufgrund der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie durch den G-BA aus mehreren Alternativen eine Vergleichstherapie ausgewählt werden kann, ist die entsprechende Auswahl durch Unterstreichungen zu markieren. c: argenx zieht eine abweichende zVT von der vom G-BA festgelegten zVT heran. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) ist argenx den in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) im 5. Kapitel § 6 (3) benannten Kriterien gefolgt.

Zugelassene Arzneimittel

Zur Behandlung von Erwachsenen mit CIDP sind zum aktuellen Zeitpunkt (Stand: Juni 2025) intravenöse sowie subkutane Immunglobuline zugelassen.

Das Anwendungsgebiet CIDP wird nicht in den Fachinformationen der Kortikosteroide benannt. Der Europäischen Arzneimittel-Agentur zufolge sind Immunglobuline die einzigen in Europa zugelassenen Therapien zur Behandlung der CIDP. Jedoch werden in der vorliegenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Indikation Kortikosteroide im Rahmen der Bestimmung der zVT durch den G-BA als zugelassen angesehen.

Nicht-medikamentöse Behandlung

Als nicht medikamentöse Behandlung kommt im vorliegenden Anwendungsgebiet grundsätzlich eine Plasmapherese in Frage.

Feststellung des patientenrelevanten Nutzens durch den G-BA

Es liegen keine Beschlüsse des G-BA über Nutzenbewertungen mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V im Anwendungsgebiet CIDP vor.

Allgemein anerkannter Stand der medizinischen Erkenntnisse

In den letzten 30 Jahren hat sich in der Behandlung der CIDP nichts Wesentliches geändert. Nach der Leitlinie der European Academy of Neurology und der Peripheral Nerve Society (EAN/PNS) aus dem Jahr 2021 und in der klinischen Praxis werden CIDP-Patienten erst mit einer Induktionstherapie und nach objektivem Ansprechen auf die Induktionstherapie mit einer Erhaltungstherapie behandelt. Für die Induktionstherapie werden intravenöse Immunglobuline (IVIg), Kortikosteroide (tägliche orale oder gepulste Verabreichung) oder eine Plasmapherese genannt. Falls die Patienten IVIg als Induktionstherapie erhalten haben, können sie diese fortsetzen oder auf subkutane Immunglobuline (SCIg) umgestellt werden.

Mehrere Studien unterstreichen die Wirksamkeit von IVIg bei der Behandlung von CIDP sowie auch das im Gegensatz zu Kortikosteroiden vorteilhaftere Sicherheitsprofil in der Langzeitanwendung. Die langfristige Behandlung mit Kortikosteroiden geht mit einer Vielzahl an Nebenwirkungen einher, wie Infektionen durch die Immunsuppression, avaskuläre Nekrose der Röhrenknochen, Osteoporose, Diabetes, Magengeschwüre, Katarakte, arterielle Hypotonie oder Cushing Syndrom. Die Nebenwirkungen können so weitreichend sein, dass sie den Nutzen der Behandlung überwiegen. Aus diesem Grund ist es das Ziel, die Anwendung der Kortikosteroide rasch auszuschleichen und sie nicht als Dauertherapie einzusetzen. Bei einigen Patienten, die auf IVIg nicht ansprechen, werden Kortikosteroide als wiederholte Pulstherapie angewendet. Der Einsatz von Kortikosteroiden als alleinige Therapie der CIDP wird in der Praxis möglichst vermieden, und kommt nur bei ca. 5 % der Patienten zu Einsatz. Um das Risiko derartiger Komplikationen zu reduzieren, wird eine langfristige Behandlung mit Immunglobulinen bevorzugt, die mit einem selteneren Auftreten von Nebenwirkungen assoziiert ist.

Die Plasmapherese als nicht-medikamentöse Therapieoption erhielt eine Empfehlung der EAN und der PNS. Sie wird bei CIDP vor allem dann eingesetzt, wenn die Erkrankung akut oder schwer verläuft, andere Therapien wie Kortikosteroide oder Immunglobuline nicht ausreichend wirken oder nicht vertragen werden.

Fazit

Gemäß Anwendungsgebiet soll Efgartigimod bei Patienten eingesetzt werden, die nach einer Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen eine progrediente oder rezidivierende

aktive Erkrankung aufweisen. Eine aktive Erkrankung definiert sich laut der Leitlinie EAN/PNS unter anderem über das Fortschreiten oder Rezidivieren der Erkrankung, was einem unzureichenden Ansprechen auf die Therapie gleichzusetzen ist. Diese Patienten sollten auf eine andere Therapie umgestellt werden. In der Niederschrift zur G-BA Beratung verweist der G-BA auf die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AKdÄ), die bei unzureichendem Ansprechen einen Wechsel auf andere zur Verfügung stehende Therapieoptionen empfiehlt.

Bei der Indikation CIDP stellt eine individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vortherapie die geeignete zVT dar, da die Erkrankung durch einen heterogenen Verlauf und das Fehlen einer einheitlichen Standardtherapie gekennzeichnet ist. Die Behandlung erfordert eine flexible Anpassung, die sowohl die individuelle Krankheitsausprägung als auch die bisherige Vortherapie und deren Nebenwirkungen berücksichtigt.

Die Limitationen der Therapieoptionen sowie die Gründe, warum keine dieser Optionen als alleinige zVT für die Nutzenbewertung geeignet ist, lassen sich wie folgt zusammenfassen:

Limitationen der Kortikosteroide

- Kortikosteroide sind mit einer Vielzahl schwerwiegender Nebenwirkungen verbunden, darunter Infektionen durch Immunsuppression, Osteoporose, Diabetes, Magengeschwüre, Katarakte und das Cushing-Syndrom. Diese Nebenwirkungen können den Nutzen der Behandlung überwiegen, weshalb eine Langzeitanwendung vermieden wird.
- Die klinische Evidenz für die Anwendung von Kortikosteroiden bei CIDP basiert hauptsächlich auf Beobachtungsstudien und Erfahrungen aus der Praxis, da kontrollierte Studien fehlen. Dies führt zu einer niedrigen Evidenzqualität.
- Kortikosteroide werden nur bei etwa 5 % der Patienten im Anwendungsgebiet eingesetzt und sind keine bevorzugte Therapieoption, insbesondere bei der Langzeitbehandlung.

Limitationen der Immunglobuline

- Die Zusammensetzung der Chargen kann aufgrund der Herstellung aus menschlichem Plasma variieren, und die Möglichkeit der Übertragung von Erregern, einschließlich unbekannter Pathogene, kann nicht vollständig ausgeschlossen werden.
- Immunglobuline sind von Plasmaspenden abhängig, und ein Mangel an Plasma sowie eine steigende Nachfrage haben in der Vergangenheit zu Versorgungsengpässen geführt.
- Nicht alle Patienten sprechen auf die Therapie mit Immunglobulinen an, was die Anwendung limitiert.

Limitationen der Plasmapherese

- Die Plasmapherese ist ein zeitaufwändiges und belastendes Verfahren, das mehrere Stunden sowie Fahrzeiten zu spezialisierten Zentren erfordert.
- Zu den Nebenwirkungen gehören Blutungen, Infektionen und Verletzungen durch das Einführen großer Katheter.
- Die Plasmapherese wird nicht regelhaft angewendet und ist eher als Akuttherapie bei starker Progression oder Versagen anderer Behandlungen geeignet. Sie ist für die Langzeittherapie aufgrund der hohen Belastung und praktischen Herausforderungen nicht geeignet.

Die CIDP ist durch einen heterogenen Krankheitsverlauf gekennzeichnet, der eine flexible und individuelle Anpassung der Therapie erfordert. Aufgrund der unterschiedlichen Ausprägungen der Erkrankung und variierendem Therapieansprechen ist keine der verfügbaren Behandlungsoptionen – Kortikosteroide, Immunglobuline oder Plasmapherese – als alleinige zVT geeignet.

Zusammenfassend zeigt sich, dass der Therapieerfolg stark von individuellen Faktoren wie Vorthherapie, Krankheitsprogression und Verträglichkeit abhängt. Kortikosteroide sind aufgrund ihrer erheblichen Nebenwirkungen nicht für die Langzeitanwendung geeignet. Immunglobuline als zugelassene Therapieoption bieten ein günstigeres Sicherheitsprofil als Kortikosteroide und sind für die Langzeittherapie geeignet, jedoch sprechen nicht alle Patienten auf Immunglobuline an. Die Plasmapherese stellt eine weitere Therapieoption dar, die vor allem bei akuten oder schweren Verläufen eingesetzt wird. Aufgrund der hohen Belastung für die Patienten und der praktischen Herausforderungen ist sie jedoch nicht für die Langzeittherapie geeignet. Die Leitlinien benennen keine klare Behandlungsfolge oder ein Schema. Eine individualisierte Therapie, die flexibel an die Bedürfnisse des Patienten angepasst wird, spiegelt daher die klinische Praxis am besten wider und stellt die geeignetste zVT dar.

Aus Sicht von argenx ist die zVT somit **„Individualisierte Therapie in Abhängigkeit der Vorthherapie“**.

1.5 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen

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

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

Die Ergebnisse der Tabelle 1-7 verdeutlichen die Wirksamkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo über verschiedene Endpunkte der Stage B hinweg.

Für die Darstellung der Ergebnisse werden zwei Populationen verwendet: die Gesamtstudienpopulation (Intention-to-treat; ITT) der ADHERE-Studie sowie Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und Vorbehandlung (progressive or relapsing, active and treated ITT; ProReAcT), die einen hohen therapeutischen Bedarf für Efgartigimod aufweisen und gemäß dem Anwendungsgebiet der Fachinformation die Zielpopulation darstellen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 1-7: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Mortalität			
Todesfälle			
	0/111 (0 %) vs. 1/110 (1 %) RR: 0,74 [0,173; 3,214] 0,6923	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) RR: 0,65 [0,117; 3,633] 0,6264	Gesamtmortalität: nicht belegt
Morbidität			
aINCAT			
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	31/111 (28 %) vs. 59/110 (54 %) HR: 0,39 [0,253; 0,614] < 0,0001	13/48 (27 %) vs. 32/47 (68 %) HR: 0,27 [0,138; 0,523] < 0,0001	erheblich
I-RODS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	40/111 (36 %) vs. 57/110 (52 %) HR: 0,54 [0,354; 0,814] 0,0034	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,40 [0,218; 0,734] 0,0031	erheblich
Mittlere Griffkraft			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	45/111 (41 %) vs. 63/110 (57 %) HR: 0,55 [0,371; 0,812] 0,0027	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,31 [0,164; 0,599] 0,0004	erheblich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
MRC-Summenscore			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)	28/111 (25 %) vs. 44/110 (40 %) HR: 0,51 [0,316; 0,831] 0,0067	14/48 (29 %) vs. 22/47 (47 %) HR: 0,48 [0,235; 0,960] 0,0380	gering
TUG-Test			
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline: Woche 48	33/111 (30 %) vs. 18/109 (17 %) LS MD: 0,43 [-1,884; 2,734] 0,7180 Hedges: 0,10 [-0,483; 0,691]	13/48 (27 %) vs. 4/46 (9 %) LS MD: -1,42 [-4,101; 1,269] 0,3003 Hedges: -0,56 [-1,791; 0,665]	nicht belegt
BPI-SF			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	14/111 (13 %) vs. 8/110 (7 %) HR: 1,06 [0,429; 2,615] 0,9003	8/48 (17 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,49 [0,300; 7,391] 0,6259	nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,55 [0,217; 1,419] 0,2189	3/48 (6 %) vs. 6/47 (13 %) HR: 0,17 [0,040; 0,752] 0,0192	geringerer Nutzen ¹
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI9A-G)	10/111 (9 %) vs. 10/110 (9 %) HR: 0,67 [0,272; 1,667] 0,3922	5/48 (10 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,18 [0,221; 6,273] 0,8471	nicht belegt

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
RT-FSS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)	13/111 (12 %) vs. 15/110 (14 %) HR: 0,56 [0,254; 1,254] 0,1600	5/48 (10 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,42 [0,108; 1,630] 0,2096	nicht belegt
HADS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression (≥ 3,15 Punkte)	6/111 (5 %) vs. 9/110 (8 %) HR: 0,28 [0,096; 0,845] 0,0236	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,11 [0,021; 0,598] 0,0104	erheblich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung (≥ 3,15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 5/110 (5 %) HR: 1,05 [0,342; 3,204] 0,9364	5/48 (10 %) vs. 1/47 (2 %) HR: 1,65 [0,190; 14,243] 0,6512	nicht belegt
PGIC			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)	84/111 (76 %) vs. 60/110 (55 %) RR: 1,39 [1,134; 1,702] 0,0015	39/48 (81 %) vs. 25/47 (53 %) RR: 1,52 [1,118; 2,079] 0,0077	beträchtlich

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)	20/111 (18 %) vs. 25/110 (23 %) RR: 0,79 [0,464; 1,338] 0,3777	7/48 (15 %) vs. 14/47 (30 %) RR: 0,50 [0,218; 1,163] 0,1082	nicht belegt
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,62 [0,256; 1,501] 0,2894	3/48 (6 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 0,92 [0,141; 5,943] 0,9261	nicht belegt
Sicherheit			
Zeit bis zum ersten UE	71/111 (64 %) vs. 62/110 (56 %) HR: 0,79 [0,552; 1,138] 0,2073	36/48 (75 %) vs. 27/47 (57 %) HR: 0,71 [0,416; 1,219] 0,2160	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT			nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2/111 (2 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,10 [0,022; 0,465] 0,0032	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,19 [0,036; 0,986] 0,0481	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	10/111 (9 %) vs. 14/110 (13 %) HR: 0,37 [0,161; 0,874] 0,0230	6/48 (12 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,37 [0,101; 1,364] 0,1357	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Zeit bis zum ersten schweren UE	7/111 (6 %) vs. 7/110 (6 %) HR: 0,75 [0,249; 2,259] 0,6093	2/48 (4 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,27 [0,048; 1,528] 0,1390	nicht belegt
Zeit bis zum ersten SUE	6/111 (5 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 0,67 [0,204; 2,205] 0,5111	1/48 (2 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,13 [0,015; 1,240] 0,0767	nicht belegt
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	3/111 (3 %) vs. 1/110 (1 %) HR: 1,27 [0,116; 13,916] 0,8458	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 4/110 (4 %) HR: 0,15 [0,016; 1,481] 0,1051	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 3/110 (3 %) HR: 0,18 [0,017; 1,850] 0,1487	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zur ersten IRR	11/111 (10 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 1,18 [0,418; 3,312] 0,7578	6/48 (12 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,64 [0,166; 2,480] 0,5197	nicht belegt
1: formale Ableitung, Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 in Modul 4. Hinweis: Im Hauptteil des Moduls werden Ereigniszeitanalysen bezüglich der Verschlechterung der Endpunkte dargestellt. Patienten, die in die Stage B aufgenommen wurden, zeigten bereits in Stage A ein klinisch relevantes Ansprechen auf Efgartigimod. Der Fokus der Stage B lag darin, über prädefinierte Endpunktanalysen eine Aufrechterhaltung der positiven Effekte unter Efgartigimod aus Stage A zu zeigen und mögliche Verschlechterung der Patienten unter Placebo messen zu können. Die Analysen zu Verbesserungen wurden, wenn nicht prädefiniert, <i>post-hoc</i> für Stage B durchgeführt und sind im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle einer vorliegenden statistischen Signifikanz der Verbesserung wird die Analyse ebenfalls im Hauptteil präsentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Im Folgenden bezieht sich die Beschreibung der Ergebnisse auf die Zielpopulation ProReAcT, da diese entsprechend der Zulassung einen progredienten oder rezidivierenden aktiven Krankheitsverlauf aufweisen und bereits vorbehandelt sind.

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität wurden keine Todesfälle im Efgartigimod-Arm in Stage B verzeichnet, während im Kontrollarm ein Todesfall registriert wurde.

Morbidität

Die klinische Verschlechterung wurde mittels adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) gemessen, der als geeignetes Instrument zur Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten mit CIDP dient. In Stage B der ADHERE-Studie zeigte Efgartigimod eine signifikant langsamere Zunahme des Scores, was es den Patienten ermöglichte, einen stabilen Gesundheitszustand über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten (HR: 0,27, 95 %-KI [0,138; 0,523], $p < 0,0001$).

Ein ähnlich positiver Effekt zeigte sich für die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS), die Beeinträchtigungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag erfasst. Die Behandlung mit Efgartigimod führte zu einer signifikant längeren Stabilität, der in Stage A erzielten, relevanten Verbesserungen bezüglich der Alltagstätigkeiten und der sozialen Partizipation im Vergleich zum Kontrollarm (HR: 0,40, 95 %-KI [0,218; 0,734], $p = 0,0031$).

Die Vorteile von Efgartigimod zeigen sich auch bei der mittleren Griffkraft, einem wichtigen Indikator für die Muskelschwäche der Hände. Efgartigimod konnte die Erhaltung der mittleren Griffkraft signifikant fördern und somit eine Stabilisierung der Griffkraft unterstützen (HR: 0,31, 95 %-KI [0,164; 0,599], $p = 0,0004$).

Die Analyse des Medical Research Council (MRC)-Summenscores unterstreicht die genannten positiven Effekte, die unter der Behandlung mit Efgartigimod erzielt werden konnten. Hier zeigte sich, dass die Patienten die motorische Stärke verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen signifikant länger unter Efgartigimod aufrechterhalten konnten als im Kontrollarm (HR: 0,48, 95 %-KI [0,235; 0,960], $p = 0,0380$).

Im Hinblick auf Depression zeigte Efgartigimod eine signifikante Verlangsamung der Symptomprogression über die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (HR: 0,11, 95 %-KI [0,021; 0,598], $p = 0,0104$). Dies verdeutlicht eine Stabilisierung der psychischen Gesundheit der Patienten, die im Kontext chronischer Erkrankungen eine besondere Rolle spielt. Bei den Angststörungen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Angaben zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus machte der Patient selbst mittels Patient Global Impression of Change (PGIC). Am Ende der bis zu 48 Wochen andauernden Stage B berichteten 81 % der Patienten von einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung mit Efgartigimod im Vergleich zu 53 % im Kontrollarm (RR: 1,52,

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

95 %-KI [1,118; 2,079], $p = 0,0077$). Bei der Verschlechterung zeigte sich entsprechend ein Trend zugunsten von Efgartigimod.

In Bezug auf die Schmerz-Scores des Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) waren die Ergebnisse beider Behandlungsarme hinsichtlich der Verschlechterung vergleichbar. Bei der Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (BPI3-6) wurde ein signifikanter Effekt zuungunsten von Efgartigimod beobachtet (HR: 0,17, 95 %-KI [0,040; 0,752], $p = 0,0192$). Die Betrachtung der Ergebnisse im Kontext unterschiedlicher Mittelwerte zu Baseline (Efgartigimod: 1,69; Placebo: 2,48) und der bereits gezeigten Verbesserung in Stage A, legt jedoch nahe, dass der beobachtete Effekt im Kontrollarm nicht auf einen tatsächlichen therapeutischen Vorteil gegenüber Efgartigimod hinweist und die Aussagekraft somit nicht gegeben ist.

Für die Endpunkte Rasch-transformed Fatigue Severity Scale (RT-FSS), Timed Up-and-Go (TUG)-Test und EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Fazit zur Wirksamkeit

Die Stage B der ADHERE-Studie lieferte robuste Daten für eine gute Wirksamkeit von Efgartigimod bei der Behandlung von Patienten mit CIDP. Die Behandlung führte zu einer signifikant langsameren klinischen Verschlechterung und ermöglichte den Patienten, ihren Gesundheitszustand sowie die Griffkraft über einen längeren Zeitraum stabil zu halten. Darüber hinaus berichteten viele Patienten von einer spürbaren Verbesserung ihres allgemeinen Gesundheitsstatus. Efgartigimod hatte auch positive Effekte auf die motorische Stärke und die psychische Gesundheit der Patienten.

Sicherheit

In Stage B trat bei mehr als der Hälfte der Patienten (Efgartigimod: 75 %; Placebo: 57 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Armen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Efgartigimod für das Auftreten von „Infektion der oberen Atemwege“.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren oder schwerwiegenden UE“ sowie auch „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sind die Ergebnisse vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der ADHERE-Studie stärken die Beobachtungen zur Sicherheit von Efgartigimod, indem sie das bereits etablierte Sicherheitsprofil in einem neuen klinischen Kontext bestätigen. Die Studie zeigte, dass die Behandlung gut verträglich ist, wobei die

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

meisten UE mild bis moderat waren und schwere oder schwerwiegende UE nur selten auftraten. Diese Konsistenz mit früheren Daten und das Fehlen unerwarteter Sicherheitssignale in der ADHERE-Studie bestätigt das günstige Risiko-Nutzen-Profil von Efgartigimod.

Geben Sie in Tabelle 1-8 für alle Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, jeweils an, ob Sie die Anerkennung eines Zusatznutzens im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie beanspruchen. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.2)

Tabelle 1-8: Angaben zur Beanspruchung eines Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anerkennung eines Zusatznutzens wird beansprucht ^b
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	ja
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. b: Angabe „ja“ oder „nein“. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

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

CIDP ist eine seltene und schwere Erkrankung, die langfristig irreversible Schäden und Behinderungen in Bezug auf die Bewältigung alltäglicher Aktivitäten und die soziale Teilhabe verursacht, insbesondere wenn sie nicht frühzeitig erkannt oder ausreichend behandelt wird. Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, weisen einen hohen therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen Behandlungsalternative auf. Die ADHERE-Studie verdeutlicht, dass Efgartigimod diesen therapeutischen Bedarf adressieren kann, wobei insbesondere die Placebo-kontrollierte Stage B, robuste Daten zur guten Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod liefert.

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

In Stage A zeigte sich eine hohe Ansprechrate in Form eines Nachweises einer klinischen Verbesserung (Evidence of Clinical Improvement; ECI), der mittels etablierter Messinstrumente für die CIDP in Form von aINCAT, I-RODS und der mittleren Griffkraft erhoben wurde. Es sprachen 68 % (94/139) der ProReAcT-Population in einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen in Form eines ECI von 4,43 Wochen auf die Behandlung mit Efgartigimod an. Dieses Ansprechen zeigt sich durch Verbesserungen der motorischen Funktion und der Muskelkraft, sowie einer Abnahme der Beeinträchtigungen in Bezug auf Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Zusätzlich wurden unter Efgartigimod in Stage A auch deutliche Verbesserungen weiterer CIDP-Symptome wie der Fatigue und der Schmerzen beobachtet. Auch in den psychologischen Bereichen, wie Depression und Angst, konnten Patienten Verbesserungen verzeichnen. Insgesamt gaben 70 % der Patienten an, dass sich ihr Gesamtzustand während der bis zu 12-wöchigen Behandlung in Stage A verbessert hat, was die zielgerichtete Wirksamkeit von Efgartigimod durch Linderung der Beschwerden bei der CIDP unterstreicht.

In der Placebo-kontrollierten Stage B der ADHERE-Studie konnte Efgartigimod die Progression der CIDP signifikant verlangsamen, insbesondere hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten, was über den erheblichen Effekt im aINCAT belegt werden konnte. Dies verdeutlicht, dass das Ansprechen auf die Therapie unter Efgartigimod signifikant länger erhalten blieb als im Kontrollarm. Darüber hinaus zeigte Efgartigimod eine erhebliche Verlangsamung der CIDP-Progression, gemessen an Beeinträchtigungen in Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag mittels I-RODS. Ein Effekt in erheblichem Ausmaß wurde ebenfalls bei der mittleren Griffkraft beobachtet. Ergänzend dazu blieb die motorische Stärke der Patienten unter Efgartigimod in mehreren Muskelgruppen signifikant länger stabil, was im MRC-Summenscore belegt werden konnte und im Ausmaß als gering eingestuft wurde.

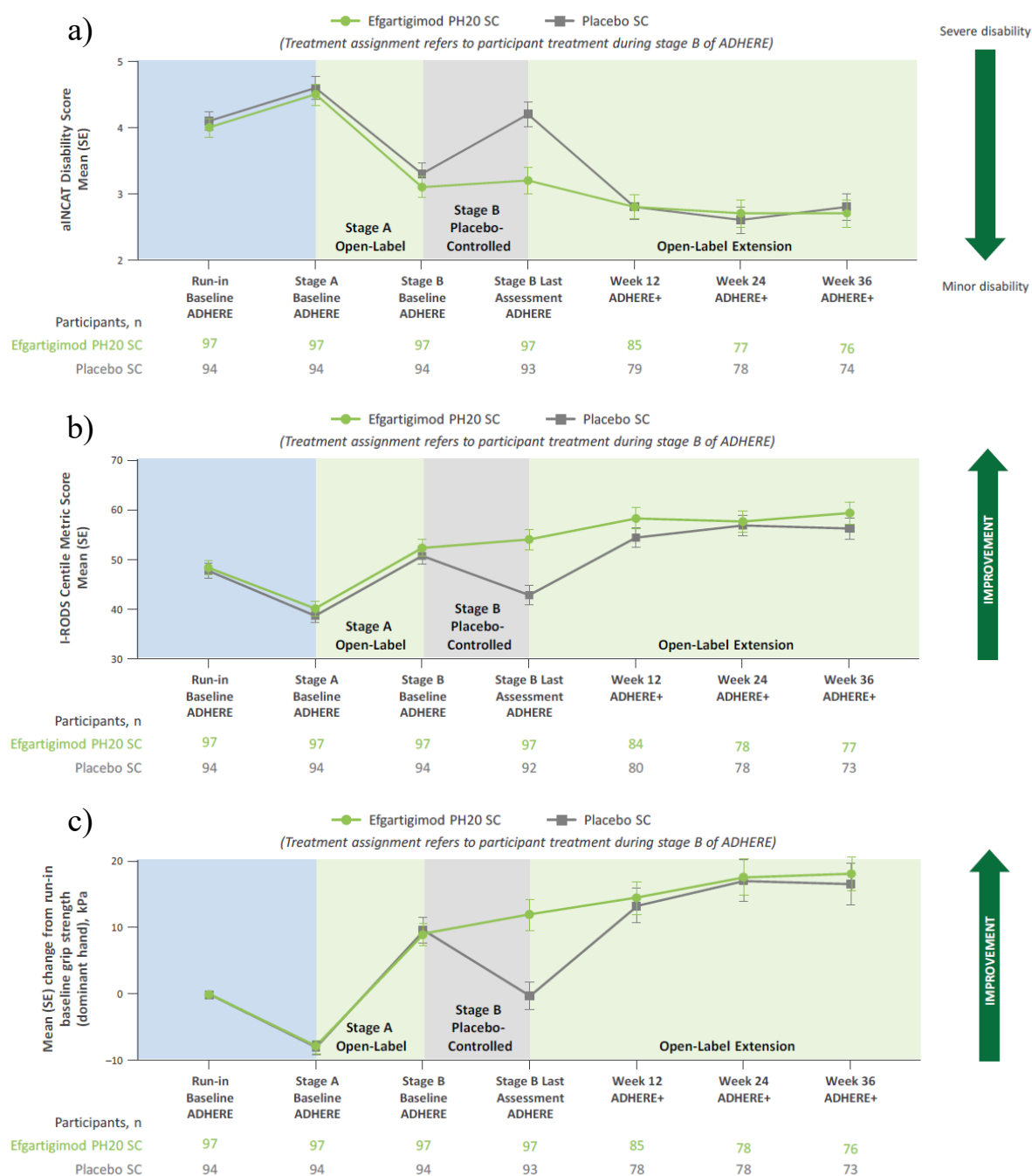
Zusätzlich zeigte sich, dass die Entwicklung einer depressiven Symptomatik unter Efgartigimod bei weniger Patienten auftrat und signifikant später einsetzte. Auch in diesem Fall erreichte der Effekt ein erhebliches Ausmaß. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von Efgartigimod nicht nur hinsichtlich der funktionalen Fähigkeiten, sondern auch in der positiven Beeinflussung mentaler Symptome der Patienten. Damit zeigt Efgartigimod das Potential, sowohl die körperliche als auch die emotionale Symptomatik der Betroffenen nachhaltig zu steigern und die positiven Effekte aufrechtzuerhalten. Auch die Patienten selbst gaben mittels PGIC-Fragebogens an, dass sie durch die Behandlung mit Efgartigimod eine Verbesserung ihres Gesamtzustandes wahrgenommen haben. Der verbesserte Gesamtzustand während der Behandlung mit Efgartigimod zeigte einen Effekt in beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zum Kontrollarm.

Diese erheblichen bzw. beträchtlichen positiven Effekte in der Morbidität werden begleitet von einem guten Sicherheitsprofil von Efgartigimod in der Langzeitanwendung. Nebenwirkungen traten überwiegend zu Beginn der Therapie auf, während im weiteren Verlauf der Langzeitanwendung keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Dies ist besonders relevant, da ein wichtiges Therapieziel die Stabilisierung des Krankheitsverlaufs mit der

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Vermeidung von Langzeitschäden ist. Efgartigimod deckt einen elementaren Bedarf der Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP, indem es der Nervenschädigung entgegenwirkt und zudem eine gute Verträglichkeit bei langfristiger Anwendung bietet.

Die Zufriedenheit der Patienten mit Efgartigimod, spiegelte sich auch darin wider, dass insgesamt 226 von 228 berechtigten Patienten in die einarmige Open-Label-Extensionsstudie (OLE) ADHERE+ eingeschlossen wurden, um weiter Efgartigimod zu erhalten. Die nachfolgende Abbildung 1-1 stellt den Krankheitsverlauf der Patienten anhand der Mittelwerte des aINCAT, der I-RODS und der Griffkraft mit gepoolten Daten aus der ADHERE-Studie und der ADHERE+-Studie anschaulich dar. Neben der bereits beschriebenen klinisch relevanten Verbesserung in Stage A und der Verhinderung der CIDP-Progression in Stage B, zeigt sich in der OLE ADHERE+, dass sich die Patienten weiterhin unter Efgartigimod verbessern hinsichtlich ihrer funktionellen Beeinträchtigung, sowie Beeinträchtigungen im Alltag und der Griffkraft. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten, die sich im Kontrollarm der Stage B verschlechterten, sich bei erneuter Einnahme von Efgartigimod in der OLE ADHERE+ im Durchschnitt innerhalb von 4 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau vor Absetzen von Efgartigimod stabilisierten oder sogar darüber hinausgehende Verbesserungen erzielten.



Quelle: eigene Darstellung

Abbildung 1-1: *Post hoc* Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod ergibt sich aus den Limitationen der bisherigen Behandlungsoptionen. Der Einsatz von Immunglobulinen geht mit Einschränkungen wie variabler Zusammensetzung, Nebenwirkungen und Versorgungsengpässen aufgrund der Abhängigkeit von Plasmaspenden einher. Kortikosteroide sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder avaskulärer Nekrose verbunden, die vor allem in der Langzeitanwendung inakzeptabel sind. Plasmapherese wird aufgrund ihres invasiven Charakters, logistischer Herausforderungen und des stationären Aufenthalts, der mit einer hohen Belastung für die Patienten einhergeht, meist nur als Akuttherapie eingesetzt. Diese Therapien sind nicht ausreichend für diejenigen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, die auf ihre Therapien nicht ausreichend ansprechen. Die Nennung von Off-Label Therapien mit geringer Evidenzqualität in der EAN/PNS-Leitlinie sowie deren Einsatz in der klinischen Praxis mit z. T. erheblichen Nebenwirkungen verdeutlichen den hohen Bedarf an wirksamen, zugelassenen Substanzen für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod.

Efgartigimod adressiert diesen therapeutischen Bedarf durch seinen spezifischen Wirkmechanismus, der gezielt pathogene IgG reduziert, ohne die Konzentration anderer Immunglobulin-Klassen oder die Albumin-Bindestelle zu beeinflussen. Damit stellt Efgartigimod eine dringend benötigte, innovative und zielgerichtete Therapieoption dar, die sowohl die funktionale als auch mentale Gesundheit der Patienten verbessert.

Zusätzlich bietet Efgartigimod Patienten mit CIDP eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Möglichkeit der einfachen und zeitsparenden Selbstverabreichung zu Hause. Dies stellt einen erheblichen praktischen Vorteil gegenüber bestehenden Therapien wie IVIg, subkutanen SCIg oder Plasmapherese dar, die in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden müssen bzw. mit einem hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden sind.

In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**

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

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

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

Patienten mit CIDP leiden unter einer seltenen, lebeenseinschränkenden Erkrankung, für die nur sehr wenige Therapiemöglichkeiten zugelassen sind. Insbesondere Patienten, die unzureichend auf ihre Therapie ansprechen, also eine aktive Erkrankung mit Progression oder Rezidiv zeigen, sind auf neue Therapiemöglichkeiten angewiesen. Für diese Patienten muss individuell abgewogen werden, welche Therapieoptionen noch zur Verfügung stehen, um die bestmögliche Chance auf ein optimales Ansprechen zu haben. Dementsprechend umfasst die Zielpopulation alle Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und vorheriger CIDP-Behandlung. Diese Patienten haben einen besonders hohen therapeutischen Bedarf für eine wirksame Behandlungsalternative.

Patienten, die ohne Behandlung als geheilt bezeichnet werden oder sich in Remission befinden, weisen keine aktive Erkrankung auf und gehören somit nicht zur Zielpopulation. Patienten, die sich unter Behandlung in einem stabilen Gesundheitszustand befinden und keine progredienten oder rezidivierenden Symptome zeigen, sprechen gut auf die bisherige Therapie an und gehören ebenso nicht zur Zielpopulation. Patienten ohne Vorbehandlung sind vom Anwendungsgebiet ausgeschlossen und werden dementsprechend in der Zielpopulation nicht berücksichtigt.

Um eine Verbesserung ihres Krankheitsstatus zu erreichen, die Progression der CIDP aufzuhalten und bleibenden Schäden vorzubeugen, sind die Patienten der Zielpopulation auf eine wirksame und gut verträgliche Therapie mit einfacher Anwendung angewiesen. In der pivotalen ADHERE-Studie demonstriert Efgartigimod bei dieser Patientenpopulation mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung sowohl einen positiven Behandlungseffekt als auch ein gutes Sicherheitsprofil.

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

Therapeutischer Bedarf

Die CIDP ist eine seltene Erkrankung, für die neben den zugelassenen Immunglobulinen auch Kortikosteroide sowie Plasmapherese eingesetzt werden können. Die meisten CIDP-Patienten sprechen auf eine initiale Therapie an. Für den Teil der Patienten, die trotz der initialen Behandlung weiterhin eine progrediente oder rezidivierende aktive Erkrankung aufweisen und somit einer anderen Therapie bedürfen, stehen, je nachdem welche Behandlung sie bereits erhalten haben, nun nur sehr begrenzte Therapiemöglichkeiten (Kortikosteroide, IVIg und Plasmapherese) zur Verfügung. Aufgrund des Nebenwirkungsprofils und den mit der Anwendung verbundenen Komplikationen werden Kortikosteroide oder die Plasmapherese nicht als Dauertherapie eingesetzt.

Bei einer Therapie mit Ig bleibt der genaue Wirkmechanismus hinsichtlich der CIDP-Erkrankung unklar. Durch die Art der Herstellung weicht die Zusammensetzung zwischen den Chargen ab und die Möglichkeit der Übertragung von Erregern bei der Anwendung von aus menschlichem Blut bzw. Plasma hergestellten Arzneimitteln kann nicht vollständig ausgeschlossen werden. Dies gilt auch für bisher unbekannte Viren und andere Pathogene. Da Ig-Medikamente von Plasmaspenden abhängen, kann ein Mangel an Plasma, wie er in den letzten Jahren häufiger vorkam, zusammen mit einer ansteigenden Nachfrage zu Versorgungsengpässen führen. In Folge einer Ig-Therapie können eine Reihe an leichten und mittelschweren, aber auch einige schwere Nebenwirkungen wie die hämolytische Anämie oder einer Thromboembolie, auftreten. Die Patienten müssen während und nach der z. T. sehr zeitaufwändigen Infusionen engmaschig in spezialisierten Zentren überwacht werden.

Die Therapie mit Kortikosteroiden unterdrückt systemische Entzündungsprozesse. Die Empfehlung der EAN und der PNS für die Kortikosteroid-Therapie beruht auf einer geringen Evidenzqualität. Die schweren Nebenwirkungen, die unter Kortikosteroid-Behandlung auftreten können, können die positiven Effekte derselben überwiegen. Daher sollte eine langfristige Behandlung mit Kortikosteroiden vermieden werden. Dies führt in der Praxis zu einer meist kurzzeitigen Pulstherapie als Überbrückung, bis eine andere Therapieoption langfristig eingesetzt werden kann.

Die Plasmapherese ist mit einer schwierigen Anwendung verbunden. Da Patienten einen guten Gefäßzugang aufweisen müssen, ist eine Plasmapherese nicht für alle CIDP-Patienten möglich. Darüber hinaus ist eine Plasmapherese mit einem erheblichen Zeitaufwand von mehreren Stunden zuzüglich der Fahrzeit zu einem Fachzentrum verbunden.

Für alle CIDP-Patienten, die nach einer vorherigen Behandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden eine progrediente oder rezidivierende aktive Erkrankung aufweisen, besteht der Bedarf für eine wirksame Therapieoption – unabhängig von Spenderblut und damit assoziierten Risiken. Efgartigimod kann diesen Behandlungsbedarf mit spezifischem Wirkmechanismus, hoher Effektivität und einem langfristig guten Nebenwirkungsprofil für diese Patienten decken.

Efgartigimod als neue Therapieoption

Efgartigimod ist der erste innovative Wirkstoff seit 30 Jahren, der bei der CIDP zielgerichtet wirkt und eine Zulassung erhalten hat. Es handelt sich um einen Antagonisten des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn) der aus einem modifizierten Antikörperfragment, dem sogenannten Fc- (Fragment crystallizable)-Teil, eines humanen rekombinanten Immunglobulin (Ig)G1 besteht. Efgartigimod wirkt, indem es an den genannten FcRn bindet und ihn inhibiert.

Durch die Inhibition des FcRn wird das Recycling aller IgG, inklusive der potenziell für die CIDP verantwortlichen Auto-IgG, verhindert. Diese IgG werden stattdessen über das Lysosom in der Zelle abgebaut und können keine Autoimmunreaktion mehr hervorrufen. Zusammenfassend reduziert Efgartigimod die Konzentration der zirkulierenden krankheitsverursachenden IgG. Efgartigimod ist somit das erste Medikament mit spezifischerem Wirkmechanismus, das für die Behandlung von CIDP zugelassen ist. Der Einsatz von Efgartigimod senkt gezielt die Konzentration von IgG, ohne deren Produktion oder die Konzentration anderer Ig-Klassen bzw. die Homöostase von Albumin zu verändern. Im Gegensatz zu Immunglobulinen besteht Efgartigimod nur aus einem Fc-Antikörperfragment ohne die antigenbindenden Fab-Fragmente und weist daher eine geringere off-target Immunogenität auf. Dies zeigt sich auch in der guten Langzeitverträglichkeit und einem vorteilhaften Sicherheitsprofil von Efgartigimod. Durch die Herstellung von Efgartigimod in Zellkultur kann eine gleichbleibende Zusammensetzung gewährleistet und das mit Plasmaprodukten verbundene Restrisiko zur Infektionsübertragung sowie das Risiko zu spenderabhängigen Lieferengpässen umgangen werden. Die subkutane Injektion von Efgartigimod dauert nur 20 – 30 Sekunden an und muss je nach Ansprechen einmal pro Woche oder sogar nur alle zwei Wochen wiederholt werden. Die Patienten können Efgartigimod nach den ersten 4 Injektionen unter ärztlicher Aufsicht mit entsprechendem Training selbständig, einfach und schnell zu Hause anwenden. So wird es Patienten mit Efgartigimod ermöglicht, ihren Alltag wieder selbstbestimmter zu gestalten, was auch zu einer höheren Lebensqualität der Patienten und ihrer Familien führen kann.

Ein Großteil der CIDP-Patienten spricht auf eine Erstbehandlung mit Kortikosteroiden oder IVIg an, wobei die Behandlung mit IVIg die verbreitetere und effizientere Therapie darstellt und die einzige Therapie, die für die Langzeitbehandlung geeignet ist. Der Fakt, dass weitere Immuntherapien ohne Zulassung für die CIDP in der Leitlinie aufgeführt werden, zeigt dass die bereits zugelassenen Immunglobuline keine ausreichende Versorgung aller CIDP-Patienten ermöglichen. Für alle CIDP-Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung und Vorbehandlung mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden, stellt Efgartigimod eine gezielte, wirksame und einfach anzuwendende Alternative dar, die ein vorteilhaftes Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil aufweist. Zudem ist es angezeigt, eine CIDP nicht nur adäquat, sondern vor allem frühzeitig zu behandeln, da sie zu sekundären axonalen Dysfunktionen und irreversiblen Langzeitschäden der betroffenen Nerven führen kann. Die Patienten, die nach einer Therapie mit Immunglobulinen oder Kortikosteroiden weiterhin eine progrediente oder rezidivierende aktive CIDP aufweisen, benötigen umgehend eine wirksame Therapie, um Folgekomplikationen bestmöglich vermeiden zu können. Ein Fortschreiten oder sogar ein Rezidivieren der Erkrankung ist einem unzureichenden

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Ansprechen auf die Therapie gleichzusetzen und der Patient sollte auf eine andere Therapie umgestellt werden.

Mit Efgartigimod steht nun eine zugelassene Behandlungsoption zur Verfügung, auf die die Mehrheit der Patienten in der Zulassungsstudie ADHERE ansprach. Das Sicherheits- und Verträglichkeitsprofil von Efgartigimod zeigt sich günstig und im Einklang mit den Ergebnissen früherer klinischer Studien sowie dem bereits bestätigten Sicherheitsprofil von Efgartigimod. Die Wirksamkeitsdaten in Kombination mit dem gut etablierten Sicherheitsprofil positionieren Efgartigimod als neue Standardtherapie für Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 1-9 die Anzahl der Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation), und zwar getrennt für jedes Anwendungsgebiet. Fügen Sie je Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.4)

Tabelle 1-9: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	49 – 262
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Beschreiben Sie in Tabelle 1-10 für jedes Anwendungsgebiet, bei welchen Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht und welche Ausprägung dieser Zusatznutzen jeweils hat, und geben Sie die zugehörige Anzahl der Patienten in der GKV an. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet und jede Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.2.5 und Modul 4 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 4.4.3)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-10: Patientengruppen und Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender, aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender, aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Nicht quantifizierbar	49 – 262
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

1.7 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

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

Geben Sie in Tabelle 1-11 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel innerhalb der Zielpopulation (alle Patienten, für die die Behandlung mit dem neuen Arzneimittel infrage kommt) entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Tabelle 1-11: Jahrestherapiekosten pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel in der Zielpopulation (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung	
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender, aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	435.887,49 € – 870.104,91 €
a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Geben Sie in Tabelle 1-12 an, welche Jahrestherapiekosten der GKV pro Patient durch die Behandlung mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie entstehen. Unterscheiden Sie dabei zwischen den verschiedenen Anwendungsgebieten und den verschiedenen Populationen bzw. Patientengruppen. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet, jede Therapie und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. (Referenz: Modul 3 [alle Anwendungsgebiete], Abschnitt 3.3.5)

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Tabelle 1-12: Jahrestherapiekosten pro Patient für die zweckmäßige Vergleichstherapie – alle Populationen / Patientengruppen (Angabe je Anwendungsgebiet)

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender, aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	IVIg (Flebogamma [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (2 – 18 Jahre) bei CIDP	118.196,82 €
		IVIg (Gamunex [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP	154.916,22 €
		IVIg (Ig Vena [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei CIDP	152.005,16 €
		IVIg (Intratect [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP	147.830,38 €
		IVIg (Iqymune [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei CIDP	165.012,30 €
		IVIg (Kiovig [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei CIDP	151.576,99 €
		IVIg (Octagam [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei CIDP	159.266,35 €
		IVIg (Optiglobin [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP	155.109,24 €
		IVIg (Panzyga [®])	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) bei CIDP	166.762,88 €

Zusammenfassung der Aussagen im Dossier

Anwendungsgebiet		Bezeichnung der Therapie (zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population / Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Kodierung ^a	Kurzbezeichnung			
A	Erwachsene Patienten mit progredienter oder rezidivierender, aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	IVIg (Privigen®)	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP	154.832,69 €
		IVIg (Yimmugo®)	Immunmodulation bei Erwachsenen, Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP	157.026,89 €
		SCIg (Hizentra®)	Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIG	75.201,56 € – 150.257,41 €
		SCIg (Hyqvia®)	Immunmodulation bei Erwachsenen sowie Kindern und Jugendlichen (0 – 18 Jahre) mit CIDP als Erhaltungstherapie nach Stabilisierung mit IVIG	33.664,68 € – 249.538,08 €
		Kortikosteroide zur Kurzzeittherapie	Patientenindividuell unterschiedlich	
		Plasmapherese	Patientenindividuell unterschiedlich	

a: Angabe der im Dossier verwendeten Kodierung.

Es wurden für alle Immunglobuline exemplarisch die Verabreichung an einem Tag dargestellt. Die Dosierung und die Behandlungsintervalle sind gemäß Fachinformation gegebenenfalls an den individuellen Krankheitsverlauf anzupassen, was zu höheren Verbräuchen als in der obigen Tabelle führen kann

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

1.8 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

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

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

Alle nachfolgenden Informationen sind der Fachinformation entnommen.

Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung mit Vyvgart® muss von einem Arzt, der Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen hat, eingeleitet und überwacht werden.

Die ersten 4 Injektionen müssen entweder von einem Arzt oder unter dessen Aufsicht durchgeführt werden. Die nachfolgenden Injektionen sollten von einem Arzt durchgeführt werden oder können nach ausreichender Schulung in der subkutanen Injektionstechnik von einem Patienten oder einer Pflegeperson zu Hause durchgeführt werden. Während der ersten Anwendungen von Efgartigimod alfa (siehe Abschnitt 4.2) muss eine geeignete Behandlung für injektions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein (ausführliche Hinweise zur Injektion des Arzneimittels sind den Hinweisen zur Anwendung in der Packungsbeilage zu entnehmen). Die empfohlene Dosis beträgt 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion. Die Behandlung wird mit einem wöchentlichen Dosierungsschema eingeleitet und kann je nach klinischer Beurteilung auf alle zwei Wochen angepasst werden. Im Falle einer Verschlechterung der Symptome sollte die Anwendung einer einmal wöchentlichen Injektion weitergeführt werden. Bei Patienten, die von ihren derzeitigen CIDP-Therapien umgestellt werden, sollte die Behandlung mit Vyvgart® vorzugsweise eingeleitet werden, bevor die klinische Wirkung dieser vorherigen Therapien nachzulassen beginnt. Zur Bewertung der Behandlungswirkung sollte 3 – 6 Monate nach Behandlungsbeginn und danach in regelmäßigen Abständen eine klinische Beurteilung in Betracht gezogen werden.

Bei Patienten ≥ 65 Jahren, Patienten mit Leber- oder Nierenfunktionsstörung sind keine Dosisanpassungen erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 Fachinformation). Es liegen bisher keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa bei Kindern und Jugendlichen vor.

Gegenanzeigen

Eine Behandlung ist bei Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile kontraindiziert.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

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

Da Efgartigimod alfa eine vorübergehende Verringerung des IgG-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen.

In den klinischen Studien wurden Injektionsreaktionen wie Ausschlag oder Pruritus berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese waren leicht bis mittelschwer. Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Anwendung von Efgartigimod alfa gemeldet. Die ersten Anwendungen von Vyvgart® müssen unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart® sofort abubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten.

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.

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.

Wenn nichtsteroidale Immunsuppressiva, Kortikosteroide und Cholinesteraseinhibitoren reduziert oder abgesetzt werden, sind die Patienten engmaschig auf Anzeichen einer Krankheitsverschlechterung zu überwachen.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

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

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

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

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

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Efgartigimod alfa in der Muttermilch, über Auswirkungen auf das gestillte Kind oder über Auswirkungen auf die Milchproduktion vor.

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Nebenwirkungen

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Reaktionen an der Injektionsstelle (33 %), Infektionen der oberen Atemwege (10,7 %) und Harnwegsinfektionen (9,5 %). Außerdem konnten Übelkeit, Bronchitis und Kopfschmerzen im Zusammenhang mit dem Verfahren häufiger beobachtet werden.

Insgesamt stimmte das Sicherheitsprofil von Vyvgart[®] subkutan für sowohl zyklische als auch kontinuierliche Dosierungsschemata mit dem bekannten Sicherheitsprofil der intravenösen Darreichungsform überein.

Überdosierung

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