

Zusammenfassende Dokumentation

über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL):
Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen
Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch
(SGB V):

Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Vom 19. September 2024

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	3
3.	Bürokratiekostenermittlung.....	19
4.	Verfahrensablauf	19
5.	Beschluss	21
6.	Veröffentlichung im Bundesanzeiger	26
B.	Bewertungsverfahren.....	27
1.	Bewertungsgrundlagen	27
2.	Bewertungsentscheidung.....	27
2.1	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	27
2.2	Nutzenbewertung.....	27
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	28
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	29
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung.....	33
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	34
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	34
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens	36
5.1	Stellungnahme Argenx Germany GmbH	36
5.2	Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH.....	73
5.3	Stellungnahme des BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	78

Veröffentlichungsdatum: 4. Februar 2025

5.4	Stellungnahme Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold; Neuromuskuläre Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum	83
5.5	Stellungnahme Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH).....	97
5.6	Stellungnahme Prof. Dr. Jörn Peter Sieb, Neurologische Klinik, HELIOS Hanseklinikum Stralsund.....	104
5.7	Stellungnahme Prof. Dr. Tobias Ruck, Klinik für Neurologie und Leiter der Neuromuskulären Ambulanz und des integrierten Myasthenie-Zentrums Universitätsklinikum Düsseldorf.....	114
5.8	Stellungnahme Prof. Dr. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster	120
5.9	Stellungnahme Amgen GmbH	125
	Efgartigimod alfa / Vyvgart®	125
5.10	Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH	132
5.11	Stellungnahme UCB Pharma GmbH	138
5.12	Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.....	150
5.13	Stellungnahme Prof. Dr. Andreas Meisel, Integriertes Myasthenie Zentrum/ Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie/Centrum für Schlaganfallforschung, Charité, Berlin	154
E.	Anlagen	164
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	164
2.	Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie	178

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen aller erstattungsfähigen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen. Hierzu gehört insbesondere die Bewertung des Zusatznutzens und seiner therapeutischen Bedeutung. Die Nutzenbewertung erfolgt aufgrund von Nachweisen des pharmazeutischen Unternehmers, die er einschließlich aller von ihm durchgeführten oder in Auftrag gegebenen klinischen Prüfungen spätestens zum Zeitpunkt des erstmaligen Inverkehrbringens als auch der Zulassung neuer Anwendungsgebiete des Arzneimittels an den G-BA elektronisch zu übermitteln hat, und die insbesondere die folgenden Angaben enthalten müssen:

1. zugelassene Anwendungsgebiete,
2. medizinischer Nutzen,
3. medizinischer Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie,
4. Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht,
5. Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung,
6. Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung.

Der G-BA kann das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung beauftragen. Die Bewertung ist nach § 35a Absatz 2 SGB V innerhalb von drei Monaten nach dem maßgeblichen Zeitpunkt für die Einreichung der Nachweise abzuschließen und im Internet zu veröffentlichen.

Nach § 35a Absatz 3 SGB V beschließt der G-BA über die Nutzenbewertung innerhalb von drei Monaten nach ihrer Veröffentlichung. Der Beschluss ist im Internet zu veröffentlichen und ist Teil der Arzneimittel-Richtlinie.

2. Eckpunkte der Entscheidung

Der Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart) wurde am 1. September 2022 erstmals in der Großen Deutschen Spezialitäten-Taxe (Lauer-Taxe) gelistet. Vyvgart zur Behandlung der Myasthenia gravis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nummer 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

In seiner Sitzung am 16. Februar 2023 hat der G-BA über die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa im Anwendungsgebiet „Vyvgart wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.“ gemäß § 35a SGB V beschlossen.

Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen

Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Der pharmazeutische Unternehmer wurde mit Schreiben vom 21. Dezember 2023 aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze innerhalb des Zeitraums von Juli 2022 bis Juni 2023 zur Einreichung eines Dossiers zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V bis zum 1. April 2024 aufgefordert. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 4 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 VerfO am 28. März 2024 das abschließende Dossier fristgerecht beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung des Dossiers beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wurde darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt.

Der G-BA hat seine Entscheidung zu der Frage, ob ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie festgestellt werden kann, auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom IQWiG erstellten Dossierbewertung und der hierzu im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen getroffen. Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die Daten, die die Feststellung eines Zusatznutzens rechtfertigen, nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden¹ wurde in der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa nicht abgestellt.

Ausgehend hiervon ist der G-BA, unter Berücksichtigung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung, zu folgender Bewertung gelangt:

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

2.1.1 Zugelassenes Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa (Vyvgart) gemäß Fachinformation

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19.09.2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

2.1.2 Zweckmäßige Vergleichstherapie

Die zweckmäßige Vergleichstherapie wurde wie folgt bestimmt:

¹ Allgemeine Methoden, Version 7.0 vom 19.09.2023. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie:

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

Kriterien nach 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung des G-BA und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein (§ 12 SGB V), vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien nach § 92 Abs. 1 SGB V oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegensprechen.

Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sind nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 2 AM-NutzenV ist bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie auf die tatsächliche Versorgungssituation, wie sie sich ohne das zu bewertende Arzneimittel darstellen würde, abzustellen. Gemäß § 6 Absatz 2 Satz 3 AM-NutzenV kann der G-BA als zweckmäßige Vergleichstherapie oder als Teil der zweckmäßigen Vergleichstherapie ausnahmsweise die zulassungsüberschreitende Anwendung von Arzneimitteln bestimmen, wenn er im Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 7 Absatz 4 feststellt, dass diese nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse im zu bewertenden Anwendungsgebiet als Therapiestandard oder als Teil des Therapiestandards in der Versorgungssituation, auf die nach Satz 2 abzustellen ist, gilt und

1. erstmals mit dem zu bewertenden Arzneimittel ein im Anwendungsgebiet zugelassenes Arzneimittel zur Verfügung steht,
2. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist oder
3. die zulassungsüberschreitende Anwendung nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse für relevante Patientengruppen oder Indikationsbereiche den im Anwendungsgebiet bislang zugelassenen Arzneimitteln regelhaft vorzuziehen ist.

Eine zweckmäßige Vergleichstherapie kann auch eine nichtmedikamentöse Therapie, die bestmögliche unterstützende Therapie einschließlich einer symptomatischen oder palliativen Behandlung oder das beobachtende Abwarten sein.

Begründung auf Basis der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 Verfo und § 6 Abs. 2 AM-NutzenV:

- Zu 1. Zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) sind die Wirkstoffe Azathioprin, Distigmin, Neostigmin, Pyridostigmin, sowie die Glukokortikoide Prednisolon und Prednison zugelassen. Spezifisch bei Anti-AChR-positiver gMG sind neben Efgartigimod alfa zudem die Wirkstoffe Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten), Ravulizumab, Rozanolixizumab und Zilocuplan zugelassen.
- zu 2. Zur Behandlung der gMG kommt als nicht-medikamentöse Behandlung eine Thymektomie in Betracht.
- zu 3. Für das Anwendungsgebiet der generalisierten Myasthenia gravis liegen Beschlüsse über die Nutzenbewertung nach § 35a SGB V zu Ravulizumab vom 20. April 2023 sowie Rozanolixizumab und Zilucoplan jeweils vom 15. August 2024 vor.

Außerdem liegen Beschlüsse zum Off-Label-Use (Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie, Teil A) von Mycophenolat Mofetil für die „Langzeittherapie bei generalisierter Myasthenia gravis bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit“ und von intravenösen Immunglobulinen bei „myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen“ vor.

- zu 4. Der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse wurde durch eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie systematischen Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien in der vorliegenden Indikation abgebildet.

Insgesamt ist die identifizierte Evidenz im Anwendungsgebiet stark limitiert. Der vorliegende Evidenzkörper umfasst drei systematische Reviews und zwei ergänzend dargestellte Leitlinien, unter anderem die deutsche S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“².

Empfehlungen der genannten Leitlinien beinhalten für Patientinnen und Patienten mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG Cholinesterase-Inhibitoren und Immunsuppressiva (Glukokortikoide, Azathioprin, Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat und Tacrolimus), die Thymektomie, Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab), einen Inhibitor des neonatalen Fc-Rezeptors (Efgartigimod alfa) und einen CD-20 Antikörper (Rituximab). Darüber hinaus können intravenöse Immunglobuline sowie Plasmapherese/Immunabsorption bei Versagen der vorher genannten Optionen zum Einsatz kommen.

Mycophenolat Mofetil, Ciclosporin A, Methotrexat, Tacrolimus, Rituximab und intravenöse Immunglobuline sind nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen. Nach Anlage VI der Arzneimittel-Richtlinie sind jedoch Mycophenolat Mofetil bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit, sowie intravenöse Immunglobuline bei myasthenen Krisen/schweren Exazerbationen erstattungsfähig.

Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität und Erkrankungsschwere getroffen. Die entsprechende Einteilung in mild/moderate versus (hoch-)aktive gMG sollte anhand des Schweregrads der klinischen Symptomatik, ihrer Dauer und Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen erfolgen. Die therapierefraktäre gMG

² Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 25.06.2024)

wird unter der (hoch-)aktiven Erkrankung subsummiert und wird somit bei den Behandlungsempfehlungen der S2k-Leitlinie nicht separat adressiert.

Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage. Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG wird bei einer aktiven oder hochaktiven gMG empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Rituximab genannt.

Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.

Für den Wirkstoff Ravulizumab ist mit Beschluss vom 20. April 2023 ein Zusatznutzen nicht belegt.

Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.

Bei den ebenso zur Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassenen Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan handelt es sich um neue Behandlungsoptionen, die erst vor Kurzem für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Für den Wirkstoff Zilucoplan konnte mit Beschluss vom 15. August 2024 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Zeitgleich wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung des Wirkstoffs Rozanolixizumab für Personen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung dieser Wirkstoffe lässt sich deren Stellenwert im klinischen Versorgungsalltag jedoch nicht abschließend beurteilen. Daher werden die beiden Wirkstoffe Rozanolixizumab und Zilucoplan nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten Therapieoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen. Somit bilden diese Optionen eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa ab.

Auch wenn die akute Behandlung myasthener Krisen und/oder Exazerbationen nicht konkret vom Anwendungsgebiet umfasst sind, ist im Rahmen einer Studie sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und/oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt werden.

Neben den medikamentösen Behandlungsoptionen hat auch die Thymektomie einen hohen Stellenwert in der Therapie der Anti-AChR-Antikörper-positiven gMG. Es wird jedoch davon ausgegangen, dass bei Patientinnen und Patienten, für die eine Behandlung mit Efgartigimod alfa angezeigt ist, entweder eine Thymektomie nicht in Frage kommt oder diese bereits durchgeführt wurde.

In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine

Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.

Die hierzu in der Anlage XII getroffenen Feststellungen schränken den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum nicht ein.

Eine Änderung der zweckmäßigen Vergleichstherapie bedarf einer an die vorherige Prüfung der Kriterien nach 5. Kapitel § 6 Abs. 3 VerfO geknüpften Entscheidung des G-BA.

2.1.3 Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen nicht belegt.

Begründung:

Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, liegen keine direkt vergleichenden Studien von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab vor. Der pharmazeutische Unternehmer stellt daher im Dossier zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dar. Für die Interventionsseite wird die Studie ADAPT (ARGX-113-1704) und auf der Vergleichsseite für Ravulizumab die Studie CHAMPION (ALXN1210-MG-306) und für Eculizumab bei refraktären Personen mit gMG die Studie REGAIN (ECU-MG-301) vorgelegt.

Studie ADAPT

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studie über 26 Wochen, in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa mit Placebo - jeweils in Kombination mit der Standardtherapie - verglichen wurde.

In die Studie ADAPT wurden Erwachsene mit gMG eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV aufwiesen. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten bei stabil eingestellter Standardtherapie weiterhin krankheitsspezifische Symptome aufweisen (*Myasthenia gravis - activities of daily living* (MG-ADL)-Score ≥ 5 Punkte, mehr als 50 % des Scores durch nicht-okuläre Symptome).

Die Studienpopulation der ADAPT-Studie (n = 167) umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch negativem Anti-AChR-Antikörper-Status. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem Anti-AChR-Antikörper-Status vor. Die in die ADAPT-Studie eingeschlossenen Personen erhielten entweder Placebo (n = 64 Anti-AChR-Antikörper-positiv) oder Efgartigimod alfa (n = 65 Anti-

AChR-Antikörper-positiv) über mindestens einen und je nach individuellem Ansprechen bis zu drei Behandlungszyklen.

Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie zwar möglich, führte jedoch zum Abbruch der Studienmedikation.

Ein Behandlungszyklus setzte sich aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer 5-wöchigen Follow up-Periode zusammen. Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der Patientin oder des Patienten initiiert. Bedingung für einen weiteren Zyklus war der Verlust der Response, im Falle einer Response im vorherigen Zyklus, und ein MG-ADL-Score von ≥ 5 Punkten, wobei mehr als 50 % des Gesamt-Scores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten.

Zudem musste ein erneuter Behandlungszyklus spätestens an Tag 127 begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können. Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer, die einen weiteren Behandlungszyklus nach Tag 127 benötigten, mussten vorzeitig in die einarmige Extensionsstudie ADAPT+ (ARGX-113-1705) übertreten. Alle Patientinnen und Patienten, die die Beobachtung im Rahmen der Studie nach Woche 26 beendet haben, konnten ebenfalls in die Studie ADAPT+ übertreten.

Auf Basis der vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Angaben ist 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. Da jedoch die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen im Median lediglich bei 142 Tagen (20,3 Wochen) lag, ist davon auszugehen, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits vor Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in die Extensionsstudie übergegangen sein muss.

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

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie, in der Ravulizumab gegenüber Placebo - jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie - über 26 Wochen untersucht wurde.

Eingeschlossen wurden 175 Erwachsene mit einer MGFA Klassifikation von II bis IV, einem positivem Anti-AChR-Antikörper-Status, sowie einem MG-ADL-Score von ≥ 6 Punkte bei Studienbeginn.

Die Behandlung erfolgte durch Gabe einer Initialdosis von Ravulizumab oder Placebo an Tag 1, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie im Ermessen der Prüffärztin oder des Prüffarztes 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, in der Eculizumab gegenüber Placebo – jeweils ggf. zusätzlich zu einer Standardbehandlung – über 26 Wochen untersucht wurde.

In die Studie wurden 126 Erwachsene mit refraktärer Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Eine refraktäre Erkrankung war wie folgt definiert: I) fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva oder II) ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen innerhalb der letzten 12 Monate.

Die Behandlung erfolgte durch Gabe einer Initialdosis von Placebo oder Eculizumab, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 2 Wochen. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung, war die Gabe einer Notfalltherapie nach ärztlichem Ermessen erlaubt.

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

Adjustierte indirekte Vergleiche

Zur Bewertung des Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie legt der pharmazeutische Unternehmer Ergebnisse aus zwei separaten indirekten Vergleichen vor. Es handelt sich um adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo von Efgartigimod alfa (Studie ADAPT) entweder mit Ravulizumab (Studie CHAMPION) oder mit Eculizumab (Studie REGAIN).

Unterschiede im Studiendesign und der Beobachtungsdauer

Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign zusammen mit den Abweichungen in der Beobachtungsdauer lässt sich nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studie ADAPT mit den Studien CHAMPION und REGAIN für einen jeweiligen indirekten Vergleich vorliegt.

Die Unterschiede im Studiendesign sind vor allem auf die verschiedenen Behandlungsstrategien zurückzuführen. In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation zyklisch in patientenindividuell unterschiedlichen Abständen. Der Fokus bei der Studienplanung lag daher auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus im Vergleich zum Beginn des Zyklus und nicht auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Bei den Studien REGAIN und CHAMPION auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs hingegen, bei denen eine kontinuierliche Therapie mit festgelegten Behandlungsintervallen durchgeführt wurde, war das Ansprechen zum Studienende primär von Bedeutung. Obgleich es grundsätzlich möglich ist, eine kontinuierliche und eine zyklische patientenindividuell-variable Behandlung miteinander zu vergleichen, war die Studie ADAPT nicht für eine derartige Fragestellung angelegt. Dies ist vorliegend vor allem deswegen von Bedeutung, da bei der zyklischen Therapie mit Efgartigimod alfa je nach Notwendigkeit mit einer stärkeren Fluktuation des Ansprechens im Studienverlauf zu rechnen ist, als bei einer stabilen, kontinuierlichen Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab.

Durch die Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ (siehe weiter oben) unterscheidet sich die Studie ADAPT von den Studien auf der Vergleichsseite in den erzielten medianen Beobachtungsdauern. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT beträgt lediglich 20 Wochen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION bei 26 Wochen lag. Im Gegensatz zu den Studien auf der Vergleichsseite haben somit in der Studie ADAPT ein Großteil der Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase vorzeitig beendet. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden

unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem Unterschied von 6 Wochen in der medianen Beobachtungsdauer nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Unterschiede in den Patientenpopulationen

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

Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Personen mit refraktärer, Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG eingeschlossen wurden. Auf der Interventionsseite bildet der pharmazeutische Unternehmer in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation der Studie ADAPT, die dem refraktären Patientenkollektiv der Vergleichsstudie ausreichend ähneln soll. Die angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT weichen jedoch 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 unter anderem in den Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. In der Studie REGAIN war eine Notfalltherapie im Studienverlauf häufiger notwendig als in der Studie ADAPT. Es kann also nicht abgeleitet werden, dass die gebildete refraktäre Teilpopulation der Studie ADAPT ausreichend ähnlich mit der Studienpopulation der Studie REGAIN für einen indirekten Vergleich ist.

Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen den auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In die Studie CHAMPION wurden vorwiegend Personen eingeschlossen, die bei Auftreten der Erkrankung bereits älter als 50 Jahre waren (Late-onset MG, LOMG). In der Studie ADAPT Studie hingegen wurden sowohl Personen mit early onset MG (< 50 Jahre, EOMG) als auch mit LOMG eingeschlossen. Darüber hinaus lagen auch Unterschiede in der Häufigkeit einer Notfalltherapie im Studienverlauf vor.

Fazit

Die Studie ADAPT ist 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. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa somit nicht belegt.

2.1.4 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die erneute Nutzenbewertung des Wirkstoffes Efgartigimod alfa aufgrund der Überschreitung der 30 Mio. Euro Umsatzgrenze. Efgartigimod alfa wurde als Orphan Drug 22000 zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von Erwachsenen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind, zugelassen. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab bestimmt.

Da keine direkt vergleichenden Studien von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab vorliegen, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dar. Auf der Interventionsseite wird die Studie ADAPT und auf der Vergleichsseite für Ravulizumab die Studie CHAMPION sowie für Eculizumab die Studie REGAIN vorgelegt.

Die Studie ADAPT ist aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN nicht vergleichbar. Letztere waren auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt.

Ein frühzeitiger Übertritt in die Studie ADAPT+ erfolgte, wenn ein neuer Behandlungszyklus nicht innerhalb der geplanten Studiendauer von 26 Wochen vollendet werden konnte. Dadurch beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Die Beobachtungsdauer auf der Vergleichsseite lag hingegen bei 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign, das heißt der Behandlung in Zyklen und in der Folge ein stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN, lässt sich bei diesen Unterschieden in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.

In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa somit nicht belegt.

2.2 Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Bei den Angaben zur Anzahl der Patientinnen und Patienten handelt es sich um die Zielpopulation in der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV).

Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.

Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten

mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.

2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa müssen durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

2.4 Therapiekosten

Die Therapiekosten basieren auf den Angaben der Fachinformationen sowie den Angaben der Lauer-Taxe (Stand: 1. September 2024).

Ist in der Fachinformation keine maximale Therapiedauer angegeben, wird als Behandlungsdauer rechnerisch ein Jahr (365 Tage) angenommen, auch wenn die tatsächliche Therapiedauer patientenindividuell unterschiedlich und/oder durchschnittlich kürzer ist. Für die Berechnung der „Anzahl Behandlungen/Patient/Jahr“, Zeitintervalle zwischen einzelnen Behandlungen und für die maximale Therapiedauer, sofern in der Fachinformation angegeben, wird die Zeiteinheit „Tage“ verwendet.

Generell bleiben initiale Induktionsschemata für die Kostendarstellung unberücksichtigt, da es sich bei der vorliegenden Indikation um eine chronische Erkrankung mit kontinuierlichem Therapiebedarf handelt und in der Regel nach initialer Titration keine erneute Titration bzw. Dosisanpassung erforderlich ist.

Erwachsene mit Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Behandlungsdauer:

Es wurden die in den Fachinformationen empfohlene Dosierung als Berechnungsgrundlage herangezogen. Ein Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa dauert 4 Wochen. Weitere Behandlungszyklen werden patientenindividuell entsprechend der klinischen Beurteilung und frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion durchgeführt.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochen-Zyklus	1 – 7,4	4	4 - 29,6
Zweckmäßige Vergleichstherapie				
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab				
Eculizumab	kontinuierlich, 1 x alle 12-16 Tage	22,8 - 30,4	1	22,8 - 30,4
Ravulizumab	kontinuierlich, 1 x alle 56 Tage	6,5	1	6,5

Verbrauch:

Für die Kostendarstellung werden nur die Dosierungen des Regelfalls betrachtet. Patientenindividuelle Dosisanpassungen, z.B. aufgrund von Nebenwirkungen oder Komorbiditäten, werden bei der rechnerischen Darstellung der Jahrestherapiekosten nicht berücksichtigt.

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) wurden die durchschnittlichen Körpermaße aus der amtlichen Repräsentativstatistik „Mikrozensus 2021 – Körpermaße der Bevölkerung“³ zugrunde gelegt (durchschnittliches Körpergewicht: 77,7 kg).

Bezeichnung der Therapie	Dosierung / Anwendung	Dosis/ Patientin bzw. Patient/ Behandlungstage	Verbrauch nach Wirkstärke/ Behandlungstag	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Jahresdurchschnittsverbrauch nach Wirkstärke
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa	1000 mg	1000 mg	1 x 1000 mg	4,0 - 29,6	4,0 - 29,6 x 1000 mg
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab					
Eculizumab	1200 mg	1200 mg	4 x 300 mg	22,8 - 30,4	91,2 -121,6 x 300 mg
Ravulizumab	3300 mg	3300 mg	3 x 1100 mg	6,5	19,5 x 1100 mg

Kosten:

Die Arzneimittelkosten wurden zur besseren Vergleichbarkeit näherungsweise sowohl auf der Basis der Apothekenverkaufspreisebene als auch abzüglich der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte nach § 130 und § 130a SGB V erhoben. Für die Berechnung der Jahrestherapiekosten

³ Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Durchschnittliche Körpermaße der Bevölkerung (2021, beide Geschlechter, ab 15 Jahren), www.gbe-bund.de

wurde zunächst anhand des Verbrauchs die benötigte Anzahl an Packungen nach Wirkstärke ermittelt. Mit der Anzahl an Packungen nach Wirkstärke wurden dann die Arzneimittelkosten auf Basis der Kosten pro Packung, nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte, berechnet. Sofern Festbeträge in der Kostendarstellung abgebildet wurden, stellen diese ggf. nicht die günstigste verfügbare Alternative dar.

Kosten der Arzneimittel:

Bezeichnung der Therapie	Packungsgröße	Kosten (Apotheken abgabepreis)	Rabatt § 130 SGB V	Rabatt § 130a SGB V	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod alfa 1000 mg	1 ILO	17 710,60 €	2,00 €	1 008,16 €	16 700,44 €
Zweckmäßige Vergleichstherapie					
Eculizumab 300 mg	1 IFK	5 877,85 €	2,00 €	335,09 €	5 540,76 €
Ravulizumab 1100 mg	1 IFK	18 004,15 €	2,00 €	1 027,63 €	16 974,52 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; ILO = Injektionslösung					

Stand Lauer-Taxe: 1. September 2024

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind die hierfür anfallenden Kosten als Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Ärztliche Behandlungskosten, ärztliche Honorarleistungen, sowie für Routineuntersuchungen (z.B. regelhafte Laborleistungen wie Blutbilduntersuchungen) anfallende Kosten, die nicht über den Rahmen der üblichen Aufwendungen im Verlauf der Behandlung hinausgehen, werden nicht abgebildet.

Da bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation keine regelhaften Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen bestehen, sind keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen zu berücksichtigen.

Sonstige GKV-Leistungen:

Der Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen (§§ 4 und 5 der Arzneimittelpreisverordnung) vom 01.10.2009, die so genannte „Hilfsstaxe“, wird zur Berechnung der Kosten nicht vollumfänglich herangezogen. Hilfsweise ist der in den Verzeichnisdiensten nach § 131 Abs. 4 SGB V öffentlich zugängliche Apothekenverkaufspreis (AVP) eine für eine standardisierte Berechnung geeignete Grundlage.

Nach der Hilfstaxe in ihrer aktuell gültigen Fassung fallen Zuschläge für die Herstellung bei zytostatikahaltigen parenteralen Zubereitungen von maximal 100 € pro applikationsfertiger Zubereitung, für die Herstellung bei parenteralen Lösungen mit monoklonalen Antikörpern von maximal 100 € pro applikationsfertiger Einheit an. Diese zusätzlichen sonstigen Kosten fallen nicht additiv zur Höhe des Apothekenverkaufspreises an, sondern folgenden Regularien zur Berechnung in der Hilfstaxe. Die Kostendarstellung erfolgt aufgrund des AVP und des maximalen Zuschlages für die Herstellung und stellt nur eine näherungsweise Abbildung der Therapiekosten dar. In dieser Darstellung unberücksichtigt sind beispielsweise die Abschläge auf den Apothekeneinkaufspreis des Wirkstoffes, die Abrechnung der Verwürfe, die Berechnung der Applikationsgefäße und Trägerlösungen nach den Regularien der Anlage 3 der Hilfstaxe.

2.5 Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der G-BA alle Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Grundlagen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels

Eine Benennung gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfordert, dass auf Basis der Fachinformation für das bewertete Arzneimittel geprüft wird, ob dieses in einer Kombinationstherapie mit anderen Arzneimitteln im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann. Die Prüfung erfolgt im ersten Schritt auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation für das bewertete Arzneimittel.

Sofern das bewertete Arzneimittel im Anwendungsgebiet des Beschlusses (bewertetes Anwendungsgebiet) einen Wirkstoff oder eine fixe Kombination von Wirkstoffen enthält und ausschließlich zum Einsatz in Monotherapie zugelassen ist, kommt eine Kombinationstherapie aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung nicht in Betracht, weshalb keine Benennung erfolgt.

Eine Benennung kommt ebenfalls nicht in Betracht, sofern der G-BA für das bewertete Arzneimittel gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Hat der G-BA eine Freistellung für ein Reserveantibiotikum nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V beschlossen, gilt der Zusatznutzen als belegt; das Ausmaß des Zusatznutzens und seine therapeutische Bedeutung sind vom G-BA nicht zu bewerten. Aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrags des G-BA nach Beschluss über eine Freistellung nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V im Hinblick auf das Ausmaß des Zusatznutzens und die therapeutische Bedeutung des zu bewertenden Reserveantibiotikums besteht durch die verfahrensrechtliche Privilegierung der pharmazeutischen Unternehmer eine Limitation dahingehend, dass für freigestellte Reserveantibiotika weder der Nachweis eines bestehenden noch eines erwartbaren mindestens beträchtlichen Zusatznutzens in den Verfahren nach § 35a Absatz 1 oder 6 SGB V bzw. § 35a Absatz 1d SGB V möglich ist. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika muss daher, um Wertungswidersprüche zu vermeiden, auch auf der Ebene der Benennung nach § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V berücksichtigt werden.

Hinsichtlich der weiteren Prüfschritte wird zwischen einer „bestimmten“ oder „unbestimmten“ Kombination differenziert, die gegebenenfalls auch die Grundlage für eine Benennung darstellt.

Dabei liegt eine „bestimmte Kombination“ vor, wenn konkret ein oder mehrere einzelne Wirkstoffe genannt werden, die in Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet eingesetzt werden können.

Eine „unbestimmte Kombination“ liegt vor, wenn zwar Angaben zu einer Kombinationstherapie vorhanden sind, jedoch keine konkreten Wirkstoffe genannt werden. Eine unbestimmte Kombination kann vorliegen, wenn in den Angaben zu einer Kombinationstherapie

- eine Wirkstoffklasse oder -gruppe genannt wird, aus welcher einzelne, nicht näher konkretisierte Wirkstoffe in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder
- keine Wirkstoffe, Wirkstoffklassen oder -gruppen genannt werden, jedoch das bewertete Arzneimittel zusätzlich zu einer, in der jeweiligen Fachinformation näher beschriebenen therapeutischen Anwendung, für die jedoch keine Angaben zu Wirkstoffen im Rahmen dieser therapeutischen Anwendung aus der Fachinformation hervorgehen, angewendet wird.

Kombinationspartner

Der Kombinationspartner ist ein Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, das in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel für das zu bewertende Anwendungsgebiet eingesetzt werden kann.

Damit ein Arzneimittel als Kombinationspartner in Betracht kommen kann, muss es zum Beschlussdatum des vorliegenden Beschlusses als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 2 Absatz 1 AM-NutzenV i.V.m den entsprechenden Regelungen im 5. Kapitel VerfO des G-BA einzuordnen sein. Zudem muss das Arzneimittel in dem bewerteten Anwendungsgebiet zugelassen sein, wobei eine Zulassung nur für ein Teilgebiet des bewerteten Anwendungsgebiets ausreichend ist.

Auf der Grundlage einer „unbestimmten Kombination“ muss der Kombinationspartner den Angaben zu der Wirkstoffklasse oder -gruppe oder der therapeutischen Anwendung laut Fachinformation des bewerteten Arzneimittels im bewerteten Anwendungsgebiet zuzuordnen sein, wobei für die Definition einer Wirkstoffgruppe die entsprechenden Angaben in der Fachinformation des bewerteten Arzneimittels zugrunde gelegt werden.

Zudem dürfen auf Seiten des Kombinationspartners keine Ausschlussgründe für eine Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel vorliegen, insbesondere keine ausschließliche Zulassung als Monotherapie.

Zudem wird auf Grundlage aller Abschnitte der aktuell gültigen Fachinformation des in Betracht kommenden Kombinationspartners geprüft, ob Angaben enthalten sind, nach denen ein Einsatz in Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausgeschlossen ist. Entsprechende Angaben können beispielsweise Dosierungsangaben oder Warnhinweise sein. Für den Fall, dass das Arzneimittel im Rahmen einer bestimmten oder unbestimmten Kombination angewendet wird, welche das bewertete Arzneimittel nicht umfasst, so ist eine Kombination mit dem bewerteten Arzneimittel ausgeschlossen.

Darüber hinaus dürfen auf Seiten des bewerteten Arzneimittels laut dessen Fachinformation keine spezifischen Angaben enthalten sein, die einen Einsatz in Kombinationstherapie mit dem in Betracht kommenden Kombinationspartner im bewerteten Anwendungsgebiet im zulassungsrechtlichen Sinn ausschließen.

Nicht als Kombinationspartner in Betracht kommen Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für die der G-BA gemäß § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V eine Freistellung als Reserveantibiotikum beschlossen hat. Die verfahrensrechtliche Privilegierung der nach § 35a Absatz 1c Satz 1 SGB V freigestellten Reserveantibiotika gilt auch für das als Kombinationspartner in Betracht kommende Arzneimittel entsprechend.

Benennung

Die Arzneimittel, welche als Kombinationspartner nach den voranstehenden Prüfungspunkten bestimmt worden sind, werden durch Angabe des jeweiligen Wirkstoffes und des Handelsnamens benannt. Die Benennung kann mehrere Wirkstoffe umfassen, sofern mehrere Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen in derselben Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können oder aber unterschiedliche Kombinationen mit verschiedenen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen der Benennung zugrunde liegen.

Sofern der vorliegende Beschluss zu dem bewerteten Arzneimittel im bewerteten Anwendungsgebiet mehrere Patientengruppen enthält, erfolgt die Benennung von Kombinationspartnern für jede einzelne Patientengruppe gesondert.

Ausnahme von der Benennung

Von der Benennung wurden Kombinationstherapien ausgenommen, für die – patientengruppenbezogen - ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen in einem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V festgestellt worden ist oder nach § 35a Absatz 1d Satz 1 SGB V festgestellt wurde, dass die Kombination einen mindestens beträchtlichen Zusatznutzen erwarten lässt. Dabei muss die Kombinationstherapie, die von der Benennung ausgenommen wird, in der Regel identisch sein mit der Kombinationstherapie, die den voranstehenden Feststellungen zugrunde lag.

Bei Benennungen auf der Grundlage von unbestimmten Kombinationen werden nur jene Kombinationspartner aufgrund eines Beschlusses nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V für das bewertete Arzneimittel, in dem ein beträchtlicher oder erheblicher Zusatznutzen festgestellt worden war, von der Benennung ausgenommen, die zum Zeitpunkt dieses Beschlusses zugelassen waren.

Rechtswirkungen der Benennung

Die Benennung von Kombinationen erfolgt gemäß den gesetzlichen Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4 und dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Mit der Benennung ist keine Aussage dahingehend verbunden, inwieweit eine Therapie mit dem zu bewertenden Arzneimittel in Kombination mit benannten Arzneimitteln dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht. Die Prüfung wurde ausschließlich auf Grundlage der arzneimittelzulassungsrechtlichen Möglichkeit eines Einsatzes der Arzneimittel in Kombinationstherapie im bewerteten Anwendungsgebiet auf der Grundlage von Fachinformationen vorgenommen; der allgemein anerkannte Stand der medizinischen Erkenntnisse oder die Anwendung der Arzneimittel in der Versorgungsrealität

waren aufgrund des fehlenden Bewertungsauftrages des G-BA im Rahmen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V nicht Gegenstand der Prüfung.

Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

Begründung für die Feststellungen zur Benennung im vorliegenden Beschluss:

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Referenzen:

Fachinformation zu Efgartigimod alfa (Vyvgart); Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung; Stand: Mai 2024

3. Bürokratiekostenermittlung

Durch den vorgesehenen Beschluss entstehen keine neuen bzw. geänderten Informationspflichten für Leistungserbringer im Sinne von Anlage II zum 1. Kapitel VerfO und dementsprechend keine Bürokratiekosten.

4. Verfahrensablauf

Der Unterausschuss Arzneimittel hat in seiner Sitzung am 28. November 2023 die zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.

Am 28. März 2024 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 6 fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa beim G-BA eingereicht.

Der G-BA hat das IQWiG mit Schreiben vom 2. April 2024 in Verbindung mit dem Beschluss des G-BA vom 1. August 2011 über die Beauftragung des IQWiG hinsichtlich der Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a SGB V mit der Bewertung des Dossiers zum Wirkstoff Efgartigimod alfa beauftragt.

Die Dossierbewertung des IQWiG wurde dem G-BA am 27. Juni 2024 übermittelt und mit der Veröffentlichung am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Juli 2024.

Die mündliche Anhörung fand am 5. August 2024 statt.

Zur Vorbereitung einer Beschlussempfehlung hat der Unterausschuss Arzneimittel eine Arbeitsgruppe (AG § 35a) beauftragt, die sich aus den von den Spitzenorganisationen der Leistungserbringer benannten Mitgliedern, der vom GKV-Spitzenverband benannten Mitglieder sowie Vertreter(innen) der Patientenorganisationen zusammensetzt. Darüber hinaus nehmen auch Vertreter(innen) des IQWiG an den Sitzungen teil.

Die Auswertung der eingegangenen Stellungnahmen sowie der mündlichen Anhörung wurde in der Sitzung des Unterausschusses am 10. September 2024 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert.

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	28. November 2023	Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie
AG § 35a	31. Juli 2024	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	5. August 2024	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	14. August 2024 4. September 2024	Beratung über die Dossierbewertung des IQWiG, Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	10. Juni 2024	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	19. September 2024	Beschlussfassung über die Änderung der AM-RL

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

5. 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 (Neubewertung eines Orphan Drugs nach Überschreitung der 30 Mio.
Euro Grenze (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+))**

Vom 19. September 2024

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 19. September 2024 beschlossen, die Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in der Fassung vom 18. Dezember 2008 / 22. Januar 2009 (BAnz. Nr. 49a vom 31. März 2009), die zuletzt durch die Bekanntmachung des Beschlusses vom 6. August 2024 (BAnz AT 17.10.2024 B3) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird wie folgt geändert:

1. Die Angaben zu Efgartigimod alfa in der Fassung des Beschlusses vom 16. Februar 2023 (BAnz AT 09.05.2023 B4) werden aufgehoben.
2. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Efgartigimod alfa wie folgt ergänzt:

Efgartigimod alfa

Beschluss vom: 19. September 2024
In Kraft getreten am: 19. September 2024
BAnz AT 29.10.2024 B3

Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 10. August 2022):

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

Anwendungsgebiet des Beschlusses (Beschluss vom 19. September 2024):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie:

Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab

Ausmaß und Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie:

Ein Zusatznutzen ist nicht belegt.

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Es liegen keine bewertbaren Daten vor.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des IQWiG (A24-36) sofern nicht anders indiziert.

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Morbidität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Gesundheitsbezogene Lebensqualität	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Nebenwirkungen	n. b.	Es liegen keine bewertbaren Daten vor.
Erläuterungen: ↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit ↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit ↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied ∅: Es liegen keine Daten vor. n. b.: nicht bewertbar		

2. Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

ca. 6 300 - 19 000 Patientinnen und Patienten

3. Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Die Vorgaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen. Die europäische Zulassungsbehörde European Medicines Agency (EMA) stellt die Inhalte der Fachinformation zu Vyvgart (Wirkstoff: Efgartigimod alfa) unter folgendem Link frei zugänglich zur Verfügung (letzter Zugriff: 11. Juni 2024):

https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/vyvgart-epar-product-information_de.pdf

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa müssen durch in der Therapie mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrene Ärztinnen und Ärzten erfolgen.

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod alfa	66 801,76 € - 494 333,02 €

Zweckmäßige Vergleichstherapie:	
Eculizumab	505 317,31 € - 673 756,42 €
Ravulizumab	331 003,14 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. September 2024)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

Sonstige GKV-Leistungen:

Bezeichnung der Therapie	Art der Leistung	Kosten/ Einheit	Anzahl/ Zyklus	Anzahl/ Patientin bzw. Patient/ Jahr	Kosten/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapie:					
Eculizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	22,8 - 30,4	2 280,00 € - 3 040,00 €
Ravulizumab	Zuschlag für die Herstellung einer parenteralen Lösung mit monoklonalen Antikörpern	100,00 €	1	6,5	650,00 €

5. Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit dem bewerteten Arzneimittel eingesetzt werden können

Im Rahmen der Benennung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden die folgenden Feststellungen getroffen:

Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbares Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen, für das die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt sind.

Die Benennung von Kombinationen dient ausschließlich der Umsetzung des Kombinationsabschlages nach § 130e SGB V zwischen Krankenkassen und pharmazeutischen Unternehmen. Die getroffenen Feststellungen schränken weder den zur Erfüllung des ärztlichen Behandlungsauftrags erforderlichen Behandlungsspielraum ein, noch treffen sie Aussagen über Zweckmäßigkeit oder Wirtschaftlichkeit.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 19. September 2024 in Kraft.

Die Tragenden Gründe zu diesem Beschluss werden auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de veröffentlicht.

Berlin, den 19. September 2024

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Veröffentlichung im Bundesanzeiger

BAnz AT 29.10.2024 B3

(<https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?2>)

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 28. März 2024 ein Dossier zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eingereicht. Der G-BA hat das IQWiG mit der Bewertung dieses Dossiers beauftragt.

Die Nutzenbewertung des IQWiG wurde am 1. Juli 2024 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers und zur Nutzenbewertung des IQWiG sowie nach Auswertung der schriftlichen Stellungnahmen und der mündlichen Anhörung zu dem Ergebnis gekommen, wie folgt über die Nutzenbewertung zu beschließen:

2.2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie"

2.2.2 Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung in Frage kommenden Patientengruppen

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.2 "Anzahl der Patienten bzw. Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen"

2.2.3 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.3 "Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung"

2.2.4 Therapiekosten

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.4 "Therapiekosten"

C. Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens

Gemäß § 92 Abs. 3a SGB V ist den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit zur Stellungnahme zu geben.

Auf der Grundlage von §§ 35a Abs. 3 S.2, 92 Abs.3a SGB V i.V.m. § 7 Abs. 4 S. 1 AM-NutzenV ist auch Gelegenheit zur mündlichen Stellungnahme zu geben.

Die Einleitung des Stellungnahmeverfahrens sowie die Informationen zur mündlichen Anhörung wurden auf der Internetseite des G-BA bekannt gegeben.

1. Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) -



Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)

Steckbrief

- **Wirkstoff:** Efgartigimod alfa
- **Handelsname:** Vyvgart
- **Therapeutisches Gebiet:** Myasthenia gravis (Krankheiten des Nervensystems)
- **Pharmazeutischer Unternehmer:** Argenx Germany GmbH
- **Orphan Drug:** ja

Fristen

- **Beginn des Verfahrens:** 01.04.2024
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.07.2024
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.07.2024
- **Beschlussfassung:** Mitte September 2024
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 1 Satz 12 SGB V (Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze).
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2024-04-01-D-1048)

Modul 1

(PDF 469,78 kB)

Modul 2

(PDF 341,85 kB)

Modul 3

(PDF 1,24 MB)

Modul 4

(PDF 4,72 MB)

Anhang 4-G zu Modul 4

(PDF 19,28 MB)

Anhang 4-H zu Modul 4

(PDF 5,18 MB)

Anhang 4-I zu Modul 4

<https://www.g-ba.de/bewertungsverfahren/nutzenbewertung/1070/>

01.07.2024 - Seite 1 von 4

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Neubewertung Orphan > 30 Mio: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) -
(PDF 4,11 MB)

Anhang 4-J zu Modul 4

(PDF 1,62 MB)

Anhang 4-K zu Modul 4

(PDF 2,55 MB)

Anhang 4-L zu Modul 4

(PDF 1,49 MB)

Anhang 4-M zu Modul 4

(PDF 2,25 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

(PDF 1,85 MB)

Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation für Efgartigimod alfa (Vyvgart)

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

Patientenpopulation der Nutzenbewertung und zweckmäßige Vergleichstherapie

Erwachsene mit Acetylcholinrezeptor-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie in Frage kommen

Zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie

- Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab

Stand der Information: November 2023

Die Aussagen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie basieren auf dem zum Beratungszeitpunkt allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse und stehen unter dem Vorbehalt, dass sich in Bezug auf die Kriterien nach dem 5. Kapitel § 6 der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA), auf dessen Grundlage der G-BA seine Feststellungen trifft, eine neue Sachlage in einer Weise ergibt, die eine Überprüfung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erforderlich macht (5. Kapitel § 6 i.V.m. § 7 Abs. 2 Satz 4 der VerfO des G-BA). Es liegt im Verantwortungsbereich des pharmazeutischen Unternehmers die Aktualität der zweckmäßigen Vergleichstherapie spätestens zur Erstellung eines Dossiers für die Nutzenbewertung zu prüfen. Diesbezüglich kann bei Bedarf eine Beratung nach 5. Kapitel § 7 VerfO des G-BA angefordert werden. Die rechtlich verbindliche Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgt erst mit dem Beschluss über die Nutzenbewertung nach § 35a Abs. 3 SGB V.

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.07.2024 veröffentlicht:

Nutzenbewertung IQWiG

(PDF 921,96 kB)

Benennung Kombinationen – Entwurf für Stellungsverfahren

(PDF 138,17 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.07.2024
 - Mündliche Anhörung: 05.08.2024
- Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2024 per E-Mail unter Angabe der Dossiernummer an.

Stellungnahme abgeben

Die Stellungnahme ist elektronisch über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** zu übermitteln.

Bitte verwenden Sie ausschließlich die folgenden Dokumentvorlagen und verzichten Sie auf formgebende Formatierungen und Endnotes:

Anlage III - Vorlage zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme zur Nutzenbewertung nach § 35a SGB V Word

(Word 37,34 kB)

Informationen

Mit der Veröffentlichung der Nutzenbewertung im Internet gibt der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) gemäß § 92 Abs. 3a SGB V den Sachverständigen der medizinischen und pharmazeutischen Wissenschaft und Praxis sowie den für die Wahrnehmung der wirtschaftlichen Interessen gebildeten maßgeblichen Spitzenorganisationen der pharmazeutischen Unternehmer, den betroffenen pharmazeutischen Unternehmern, den Berufsvertretungen der Apotheker und den maßgeblichen Dachverbänden der Ärztesellschaften der besonderen Therapierichtungen auf Bundesebene Gelegenheit, Stellung zu nehmen. Zum Zwecke der Klarstellung wird darauf hingewiesen, dass die Patientenvertretung nach § 140f SGB V nicht zum Kreis der in diesem Verfahren Stellungnahmeberechtigten gehört.

Ihre Stellungnahme ist bis zum **22.07.2024** elektronisch bevorzugt über das **Portal für Unterlagen nach § 35a SGB V** einzureichen. Alternativ ist eine Einreichung per E-Mail möglich (nutzenbewertung35a@g-ba.de mit Betreffzeile *Stellungnahme - Efgartigimod alfa - 2024-04-01-D-1048*). Es gilt das Eingangsdatum; später bei uns eingegangene Stellungnahmen werden nicht berücksichtigt. Eingangsbestätigungen werden nach Ablauf der Abgabefrist versandt. Für die Stellungnahme selbst ist ausschließlich Anlage III zu verwenden und dem G-BA als Word-Format zu übermitteln.

Jede Stellungnahme ist durch Literatur (z. B. relevante Studien) zu begründen. Die zitierte Literatur ist obligat im Volltext inklusive eines standardisierten und vollständigen Literatur- bzw. Anlagenverzeichnisses der Stellungnahme beizufügen. Nur Literatur, die im Volltext beigefügt ist, wird berücksichtigt. Die zitierten Literaturstellen sind in einer zusätzlichen Datei im RIS-Format zu übermitteln.

Mit Abgabe der Stellungnahme erklärt sich der Stellungnehmer einverstanden, dass diese in der zusammenfassenden Dokumentation § 5 Abs.4 VerfO wiedergegeben und anschließend veröffentlicht werden kann.

Die mündliche Anhörung am 05.08.2024 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 29.07.2024 unter nutzenbewertung35a@g-ba.de unter Angabe der Dossiernummer an. Sie erhalten weitere Informationen und Ihre Zugangsdaten nach Bestätigung Ihrer Teilnahme.

Der Gemeinsame Bundesausschuss beschließt über die Nutzenbewertung innerhalb von 3 Monaten (Termin: Mitte September 2024). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Zugehörige Verfahren

Letzte Änderungen | als RSS-Feed ([Tipps zur Nutzung](#))

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 5. August 2024 um 12:00 Uhr beim Gemeinsamen
Bundesausschuss

Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des G-BA
Wirkstoff Efgartigimod alfa

Ablauf

- 1) **Allgemeine Aspekte**
- 2) **Zweckmäßige Vergleichstherapie¹**
- 3) **Ausmaß und Wahrscheinlichkeit¹ des Zusatznutzens**
- 4) **Anzahl der Patienten bzw. Patientengruppen**
- 5) **Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung**
- 6) **Therapiekosten, auch im Vergleich¹ zur zweckmäßigen Vergleichstherapie**

¹Entfällt bei Arzneimitteln für seltene Leiden (Orphan Drugs).

3. Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen

Organisation	Eingangsdatum
Argenx Germany GmbH	22.07.2024
Merck Healthcare Germany GmbH	12.07.2024
BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	15.07.2024
Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold; Neuromuskuläre Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum	17.07.2024
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)	18.07.2024
Prof. Dr. Jörn Peter Sieb, Neurologische Klinik, HELIOS Hanseklinikum Stralsund	18.07.2024
Prof. Dr. Tobias Ruck, Klinik für Neurologie und Leiter der Neuromuskulären Ambulanz und des integrierten Myasthenie-Zentrums Universitätsklinikum Düsseldorf	19.07.2024
Prof. Dr. Heinz Wiendl; Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie; Münster	19.07.2024
Amgen GmbH	22.07.2024
Alexion Pharma Germany GmbH	22.07.2024
UCB Pharma GmbH	22.07.2024
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.07.2024
Prof. Dr. Andreas Meisel, Integriertes Myasthenie Zentrum/ Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie/ Centrum für Schlaganfallforschung, Charité, Berlin	22.07.2024

4. Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
Argenx Germany GmbH						
Hr. Dr. Derwand	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Saber	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Fr. Struck	nein	ja	nein	nein	nein	nein
Hr. Wolff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Merck Healthcare Germany GmbH						
Fr. Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Raab	ja	nein	nein	nein	nein	ja
BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.						
Fr. Harder	ja	ja	ja	nein	nein	ja
Hr. Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein

Neuromuskuläre Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum						
Fr. Prof. Dr. Schneider-Gold	nein	ja	ja	nein	ja	nein
Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)						
Hr. Auerbach	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Hr. Dr. Sindern	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Neurologische Klinik, HELIOS Hansekllinikum Stralsund						
Hr. Prof. Dr. Sieb	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Klinik für Neurologie und Leiter der Neuromuskulären Ambulanz und des integrierten Myasthenie-Zentrums Universitätsklinikum Düsseldorf						
Hr. Prof. Dr. Ruck	ja	ja	ja	ja	ja	nein
Amgen GmbH						
Fr. Dr. Kralewski	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Fr. Dr. Buchholz	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Alexion Pharma Germany GmbH						
Hr. Prager	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	ja
UCB Pharma GmbH						
Fr. Dr. Nau	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Fr. Dr. Dehmlow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Hr. Bussilat	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Integriertes Myasthenie Zentrum/ Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie/ Centrum für Schlaganfallforschung, Charité, Berlin						
Hr. Prof. Dr. Meisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

Die Auswertung der Stellungnahmen entspricht dem Stand der Beratung zur Beschlussfassung.

5.1 Stellungnahme Argenx Germany GmbH

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/Vyvgart®
Stellungnahme von	argenx Germany GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01. Juli 2024 ist die Nutzenbewertung des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) für den Wirkstoff Efgartigimod alfa (Handelsname: Vyvgart®) veröffentlicht worden.</p> <p>Die Dossierbewertung bezieht sich auf das zugelassene Anwendungsgebiet: Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholinrezeptor (AChR)-Antikörper-positiv sind.</p> <p>Als Datenbasis für die Zusatznutzenbewertung hat die argenx Germany GmbH eine umfassende Analyse mittels adjustierter indirekter Vergleiche gemäß Bucher gegenüber den durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (für refraktäre Patienten) vorgelegt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Für Efgartigimod alfa die Studie ARGX-113-1704 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT genannt): doppel-blinde, 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. • Für Ravulizumab auf der Vergleichsseite die Studie ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt): randomisierte, kontrollierte, 	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Da keine direkt vergleichenden Studien von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab oder Ravulizumab vorliegen, stellt der pharmazeutische Unternehmer im Dossier zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo dar. Auf der Interventionsseite wird die Studie ADAPT und auf der Vergleichsseite für Ravulizumab die Studie CHAMPION sowie für Eculizumab die Studie REGAIN vorgelegt.</p> <p>Die Studie ADAPT ist aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN nicht vergleichbar. Letztere waren auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt.</p> <p>Ein frühzeitiger Übertritt in die Studie ADAPT+ erfolgte, wenn ein neuer Behandlungszyklus nicht innerhalb der geplanten Studiendauer von 26 Wochen vollendet werden konnte. Dadurch beträgt die mediane</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>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.</p> <ul style="list-style-type: none"> Für Eculizumab auf der Vergleichsseite die Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt): randomisierte, kontrollierte, doppel-blinde, Phase 3-Studie zum Vergleich von Eculizumab mit Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie über 26 Wochen. <p>Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod alfa (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung „Efgartigimod“ genannt) zusätzlich zur Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis-Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Der abgeleitete Zusatznutzen stützt sich insbesondere auf das konsistent frühere und stärkere Ansprechen auf die Efgartigimod-Therapie sowohl im Vergleich zu Ravulizumab im gesamten Anwendungsgebiet als auch im Vergleich zu Eculizumab in der gesonderten Betrachtung der refraktären Patienten. Für Patienten mit gMG stellt eine Behandlung, die sehr schnell wirkt, aus mehreren Gründen einen Zusatznutzen zu aktuell vorhandenen Therapien im vorliegenden Anwendungsgebiet dar:</p>	<p>Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Die Beobachtungsdauer auf der Vergleichsseite lag hingegen bei 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign, das heißt der Behandlung in Zyklen und in der Folge ein stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN, lässt sich bei diesen Unterschieden in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p> <p>Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Schnelle Symptomlinderung: Eine rasche Wirksamkeit der Behandlung trägt dazu bei, dass die Patienten schnell eine Linderung ihrer gMG-Symptome erfahren können, indem die Auswirkungen der Muskelschwäche und -ermüdung reduziert werden.• Wiedererlangung der Selbstständigkeit: Schnelle Wirksamkeit ermöglicht Patienten, schneller zu einem Zustand der Selbstständigkeit zurückzukehren. Alltägliche Aktivitäten, die aufgrund der Muskelschwäche eingeschränkt waren, werden schneller wieder aufgenommen.• Verbesserung der Lebensqualität: Durch die schnelle Linderung von gMG-Symptomen wird die Lebensqualität der Patienten verbessert. Somit können Patienten soziale Aktivitäten wieder aufnehmen, beruflichen Verpflichtungen nachkommen und insgesamt ein aktiveres Leben führen. <p>Efgartigimod besitzt darüber hinaus ein günstiges Sicherheitsprofil. Es konnte kein unerwünschtes Ereignis identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Ravulizumab-Therapie statistisch häufiger auftritt. Auch die Europäische Arzneimittel-Agentur (EMA) geht davon aus, dass das Sicherheitsprofil von Efgartigimod bei Patienten mit gMG akzeptabel ist. Im Gegensatz zu einer Behandlung mit C5-Inhibitoren besteht außerdem kein Bedarf an einer Vorbehandlung, um eine Therapie mit Efgartigimod starten zu können. Das Risiko einer opportunistischen Meningokokken-Infektion ist bei einer Efgartigimod-Behandlung nicht erhöht, weshalb auch eine Meningokokken-Impfung oder Antibiotikaprophylaxe keine</p>	<p>Die Erläuterungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Voraussetzung für den Start oder die Weiterführung einer Therapie mit Efgartigimod ist. Aufgrund des Wirkmechanismus erhöhen C5-Inhibitoren die Anfälligkeit für eine Infektion mit Neisseria meningitidis. Zur Verringerung des Infektionsrisikos müssen alle Patienten mindestens 2 Wochen vor Behandlungsbeginn gegen Meningokokken geimpft werden. Darüber hinaus müssen die Patienten gemäß den geltenden Impfrichtlinien regelmäßig nachgeimpft werden. Eine Therapie mit Komplementinhibitoren kann demnach frühestens 2 Wochen nach der Impfung oder Sicherstellung einer ausreichenden Antibiotikaprophylaxe begonnen werden, wodurch die Linderung der Myasthenia gravis-Symptome weiter verzögert wird. Unter Umständen verhindert die Impfung eine Meningokokken-Infektion zudem nicht und die Patienten leiden neben den gMG-Symptomen zusätzlich an den Folgen einer Meningitis und Symptomen wie u. a. Kopfschmerzen mit Übelkeit oder Erbrechen, Fieber, Hautausschlag, Verwirrtheit, Muskelschmerzen mit grippeähnlichen Symptomen oder lichtempfindlichen Augen [1].</p> <p>Efgartigimod ist zudem als subkutane Formulierung erhältlich und bietet den Patienten eine noch flexiblere Art der Verabreichung ohne regelmäßige Besuche in einem klinischen Zentrum. Somit wird den Patienten die höchste Patientenfreiheit ermöglicht.</p> <p>In der Gesamtschau zeigt sich, dass das Therapieziel gemäß S2k-Leitlinie, die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität des Patienten, unter der Behandlung mit Efgartigimod frühzeitig erreicht wird. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegen insgesamt nur positive Effekte vor und es zeigt sich ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod gegenüber Ravulizumab (gesamtes</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa nicht belegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Anwendungsgebiet inkl. refraktäre Patienten) oder Eculizumab (refraktäre Patienten) zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG, die AChR-Antikörper-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>Bezüglich der am 01. Juli 2024 veröffentlichten Nutzenbewertung möchte sich die argenx Germany GmbH (nachfolgend "argenx" genannt) zu folgenden Punkten äußern:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu. A.2. Das statistisch signifikant frühere Ansprechen unter Efgartigimod in Woche 4 ist klinisch relevant und führt zu einem beträchtlichen Zusatznutzen ggü. den zweckmäßigen Vergleichstherapien. B.3. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurden in ihren Analysen angeglichen und es besteht eine ausreichende Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Patientenpopulationen. C.4. Die Unterschiedlichkeit der Verabreichung „patientenindividuelle, zyklische Behandlung durch Efgartigimod versus kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen unter Ravulizumab oder Eculizumab“ kann die Vergleichbarkeit im Rahmen der adjustierten indirekten Vergleiche nicht in Frage stellen.	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
D. 5. Die Patientenzahlen sind gemäß IQWiG plausibel.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewertung S. I.28, Z. 1 – 6 S. I.12	<p>1. Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu.</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>Die Aussage des IQWiG auf Seite I.12 („Die Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT ist somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.“) ist unzutreffend.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Im therapeutischen Kontext der gMG ist es von entscheidender Bedeutung, dass eine Therapie so früh wie möglich ein Ansprechen bei den Patienten bewirkt, um eine frühzeitige Krankheitskontrolle</p>	<p>Durch die Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ (siehe weiter oben) unterscheidet sich die</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zu gewährleisten und einen Zustand minimaler Symptomausprägung zu erreichen. Durch ein frühzeitiges Erreichen dieser Symptomlinderung können Patienten ein normales Leben führen, ohne Komplikationen durch einen Bedarf an höherdosierten Kortikosteroiden [2]. Dies macht ein frühestmögliches Ansprechen zu einem patientenrelevanten Ereignis. Daher ist die Studie ADAPT mit der Beobachtungsdauer von durchschnittlich 20 Wochen bewertungsrelevant und muss für die Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens – wie auch im 1. Arzneimittelmarktneuordnungsgesetz (AMNOG)-Verfahren in 2022 – weiterhin herangezogen werden. Das frühe Ansprechen wurde sowohl von der EMA als klinisch relevant anerkannt als auch vom G-BA und führte im 1. AMNOG-Verfahren von Efgartigimod zu einem beträchtlichen Zusatznutzen. Genau dies konnte im Rahmen der für dieses Verfahren durchgeführten adjustierten indirekten Vergleiche unter der Behandlung mit Efgartigimod ggü. den zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVTen) Ravulizumab und Eculizumab beobachtet werden. Bereits zu Woche 4 können statistisch signifikante und klinisch relevante Vorteile in den patientenrelevanten Endpunkten Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), Quantitative Myasthenia gravis (QMG), Myasthenia gravis Composite (MGC), visuelle Analogskala des Euro Quality of Life 5 Dimensions (EQ-5D VAS) und Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised (MG-QoL15r) nachgewiesen</p>	<p>Studie ADAPT von den Studien auf der Vergleichsseite in den erzielten medianen Beobachtungsdauern. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT beträgt lediglich 20 Wochen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION bei 26 Wochen lag. Im Gegensatz zu den Studien auf der Vergleichsseite haben somit in der Studie ADAPT ein Großteil der Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase vorzeitig beendet. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem Unterschied von 6 Wochen in der medianen Beobachtungsdauer nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>werden. Patienten der ADAPT-Studie, die besonders lange von der Therapie mit Efgartigimod profitierten, wiesen lange Intervalle zwischen den Behandlungszyklen auf, sodass ein erneuter Behandlungszyklus nicht mehr vor Tag 127 (prädefiniert gemäß Studienprotokoll) gestartet werden konnte, um den Behandlungszyklus noch innerhalb der RCT-Phase der Studie abzuschließen. Diese Patienten durften in die Extensionsstudie ADAPT+ übertreten; daher verdeutlicht der frühzeitige Übertritt in die ADAPT+ die beträchtliche Wirksamkeit von Efgartigimod im Verlauf der definierten Studiendauer von 26 Wochen.</p> <p>Die Ergebnisse der Extensionsstudie ADAPT+ bestätigen die beträchtlichen klinischen Verbesserungen, die mit Efgartigimod in ADAPT beobachtet wurden, und unterstützen die langfristige Sicherheit, Verträglichkeit und Wirksamkeit für die Behandlung der gMG. Die ADAPT+ bietet eine umfassende Langzeiterfahrung zur Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod mit generierten Daten bis zu 548 Tagen. Eine klinisch bedeutsame Verbesserung (Reduktion um ≥ 2 Punkte im MG-ADL; Reduktion um ≥ 3 Punkte im QMG) der durchschnittlichen MG-ADL- und QMG-Werte wurde bereits eine Woche nach der ersten Infusion beobachtet. Die durchschnittliche Veränderung des MG-ADL-Gesamtwerts gegenüber dem Ausgangswert zu Baseline in der AChR-Antikörperpositiven Population betrug $-5,0$ in Woche 3 des ersten Behandlungszyklus und lag in den nachfolgenden Zyklen sogar noch</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>höher bei -5,3 und -7,5. Dies verdeutlicht, dass unter Efgartigimod nicht nur ein schnelles Ansprechen zu Beginn der Behandlung erreicht wird, sondern auch eine dauerhafte Wirksamkeit erzielt wird [3].</p> <p>Im Rahmen des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod mit dem Verfahrensstart 01.09.2022 hat der G-BA einen beträchtlichen Zusatznutzen ausgesprochen. Der G-BA hat somit das Studiendesign akzeptiert und zur Ableitung des Zusatznutzens herangezogen. Aufgrund der verringerten Rücklaufquoten nach Woche 20 hat der G-BA, bedingt durch den Übertritt von Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+, Ergebnisse bis einschließlich Woche 20 berücksichtigt und darauf basierend den beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet. Die Rücklaufquoten bis Woche 20, bis zum Übertritt der Patienten in die ADAPT+, wiesen durchgängig eine Quote von über 70 % auf. Auch allein aus Gründen der Konsistenz mit dem ersten AMNOG-Verfahren 2022 ist es unerlässlich, die Studie ADAPT mit dem durchgeführten Studiendesign zur Bestimmung des Zusatznutzens erneut heranzuziehen.</p> <p>Der G-BA hat in seinem Nutzenbewertungsbeschluss vom 16.02.2023 im Bewusstsein der jetzt vom IQWiG hinsichtlich der medianen Studiendauer gerügten Limitationen (Tragende Gründe</p>	<p>Übersteigt der Umsatz des Arzneimittels für seltene Leiden mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro, hat der pharmazeutische Unternehmer innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den Gemeinsamen Bundesausschuss Nachweise nach 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 Verfahrensordnung (VerfO) zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.</p> <p>Die Studie ADAPT ist 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. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hinter-</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zum Beschluss des G-BA vom 16.02.2023, Seite 5) aus der Studie ADAPT Aussagen zum Zusatznutzen ableiten können. Zwar war in der seinerzeitigen Bewertung aufgrund des Orphan Drug-Status der Zusatznutzen vorgegeben, nicht jedoch sein Ausmaß. Dieses Ausmaß hat der G-BA auf der Grundlage der ADAPT-Studie als „beträchtlich“ quantifizieren können, was notwendig voraussetzt, dass aus dieser Studie Aussagen zum Zusatznutzen ableitbar sind. Dies gilt weiterhin für die aktuelle Bewertung. Die hinsichtlich der medianen Studiendauer bestehenden Limitationen der ADAPT-Studie haben nicht die Möglichkeit eingeschränkt, quantifizierbare Aussagen abzuleiten, sondern allein die Aussagekraft der Bewertung beeinflusst („Anhaltspunkt“, s. Tragende Gründe zum Beschluss des G-BA vom 16.02.2023, Seite 8).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: Die Ergebnisse der adjustierten indirekten Vergleiche müssen zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens herangezogen werden, da im Indikationsgebiet der gMG ein frühestmögliches Ansprechen auf die Therapie zur bestmöglichen Krankheitskontrolle sowie eine Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität patientenrelevante Vorteile</p>	<p>grund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	darstellen. Die Studie ADAPT ist mit 20 Wochen Beobachtungsdauer weiterhin bewertungsrelevant.	
IQWiG- Nutzen bewert ung S.I.12, Z. 23 – 26	<p>2. Das statistisch signifikant frühere Ansprechen unter Efgartigimod in Woche 4 ist klinisch relevant und führt zu einem beträchtlichen Zusatznutzen ggü. den zweckmäßigen Vergleichstherapien.</p> <p><i>„Die Betrachtung von unterschiedlichen Zeitpunkten je Arm ist zudem grundsätzlich nicht sachgerecht, ebenso sind Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (z. B. Woche 4) nicht aussagekräftig.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Die adjustierten indirekten Vergleiche zeigen eine beträchtliche Überlegenheit von Efgartigimod gegenüber den vom G-BA bestimmten zVTen, insbesondere in den frühen Wochen der Behandlung. Patienten unter Efgartigimod-Behandlung profitieren von einem schnellen Wirkeintritt der Behandlung und somit einer frühen Milderung der gMG-Symptome sowie einer frühzeitigen Erleichterung der täglichen Aktivitäten. Somit wird die Symptomlast der Erkrankung zu einem früheren Zeitpunkt unter der Behandlung mit Efgartigimod reduziert und die Erkrankung von Beginn an</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>besser kontrolliert. Dies ist auf eine wirksame Behandlung unter Efgartigimod zurückzuführen, die darauf abzielt, die Muskelschwäche zu beheben. Somit werden die in der Leitlinie geforderten Therapieziele einer bestmöglichen Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität des Patienten schnell erreicht. Ebenso führt die EMA aus, dass das sehr schnelle Ansprechen der Patienten unter Efgartigimod-Behandlung ein klinisch relevanter Vorteil ist [4].</p> <p>Die frühzeitige Verminderung der gMG-Symptome zeigt sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg konsistent und der Effekt wiederholt sich in den Folgezyklen im Laufe der Studie. Zudem übersteigen die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierten Schwellenwerte für die kleinsten relevanten Unterschiede.</p> <p>In die ADAPT-Studie wurden Patienten mit hochaktiver Erkrankung eingeschlossen. Dieses Patientenkollektiv zeichnet sich durch eine lange Krankheitsdauer (in ADAPT im Durchschnitt etwa 10 Jahre) aus und ist stark vortherauert, bleibt jedoch weiterhin deutlich symptomatisch (MG-ADL zu Baseline bei 9). In diesem Therapiesetting ist es entscheidend, krisennahe Patienten mit langer Krankheitsdauer so früh und effektiv wie möglich zu</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>stabilisieren. Daher ist ein rasches Therapieansprechen von höchster Bedeutung.</p> <p>Frühes Therapieansprechen auf Efgartigimod ermöglicht auch die Einsparung an der Standardtherapie</p> <p>Ein frühes Ansprechen auf die Therapie kann zudem das Risiko einer Steroidtoxizität reduzieren. Signifikant weniger Steroide wurden in einer Studie an 316 Patienten nach Initiierung einer Efgartigimod-Therapie verabreicht. Nach 6 Monaten reduzierten 46 % der Patienten ihre oralen Steroide (OCS) (durchschnittlich um mindestens ≥ 5 mg/Tag). 34 % der Patienten mit früherer Steroidanwendung hatten 6 Monate nach Beginn der Efgartigimod-Behandlung eine durchschnittliche tägliche OCS-Dosis von ≤ 5 mg/Tag und 54 % eine von ≤ 10 mg/Tag. In einer weiteren Studie (2024) konnte gezeigt werden, dass 8 von 10 Patienten die Prednison-Dosis reduzieren konnten [5; 6]. Je länger ein Patient auf ein Ansprechen warten muss, umso länger ist er Steroiden in höheren Dosen ausgesetzt. Insgesamt werden Steroide noch häufig eingesetzt, da diese im Vergleich zu den nicht-steroidalen Immunsuppressiva schneller wirken. Dies spiegelt sich in den Baseline-Charakteristika der Studie ADAPT wider. Insgesamt erhalten in der Studie ADAPT 70 % der Patienten im Efgartigimod-Arm bzw. 80 % der Patienten im Placebo-Arm Steroide. Langfristiger Gebrauch von Kortikosteroiden, die häufig zur</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Behandlung von gMG eingesetzt werden, kann erhebliche Nebenwirkungen verursachen, darunter Osteoporose, Diabetes, Bluthochdruck und Gewichtszunahme [7]. Ein schneller Behandlungserfolg ermöglicht es, die Dosis von Kortikosteroiden schneller zu reduzieren und somit das Risiko steroidbedingter Toxizitäten zu minimieren. Die Reduktion von Kortikosteroiden stellt einen patientenrelevanten Vorteil dar und wurde unter anderem im Nutzenbewertungsverfahren von Risankizumab in der Indikation Morbus Crohn berücksichtigt [8].</p> <p>Der G-BA sieht bereits in vorangegangenen Verfahren einen Zusatznutzen in einem frühen Therapieansprechen</p> <p>Die vorliegende Nutzenbewertung zu Efgartigimod wäre nicht das erste Verfahren, bei dem ein Zusatznutzen auf Grundlage eines frühen Ansprechens abgeleitet werden würde. Der G-BA hat im Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Esketamin im Anwendungsgebiet der Depression aus der schnelleren Reduktion der depressiven Symptomatik ggü. dem Komparatorarm den Zusatznutzen zu Tag 25 abgeleitet. Auch im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis ist, wie oben angeführt, eine frühzeitige Symptomkontrolle für die Patienten entscheidend. Somit sind Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten aussagekräftig und wichtig für die Beurteilung des Zusatznutzens von Efgartigimod im vorliegenden Anwendungsgebiet.</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Das rasche Ansprechen auf die Behandlung mit Efgartigimod innerhalb von ≤ 4 Wochen nach Behandlungsbeginn ist patientenrelevant. Die statistisch signifikanten Vorteile in den frühen Behandlungswochen gegenüber den zVTen, die sich konsistent über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigen, erlauben die Ableitung eines Hinweises auf einen beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod.</p>	
<p>IQWiG Nutzenbewertung</p> <p>S. I.30, Z. 28 – 31</p> <p>S. I.31, Z. 15 – 17</p>	<p>3. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN wurden in ihren Analysen angeglichen und es besteht eine ausreichende Positivität, Überlappung und Balanciertheit der Patientenpopulationen.</p> <p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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.“</i></p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>S. I.31, Z. 28 ff</p> <p>S.113 Z. 13 – 16</p>	<p><i>„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.“</i></p> <p><i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>argenx sieht trotz des vermeintlich häufigeren Einsatzes von Immunglobulinen in der Vor- und Begleittherapie eine hinreichende Vergleichbarkeit zwischen den Studienpopulationen der drei Studien.</p> <p>Hauptauslöser einer myasthenen Krise sind u. a. gemäß wissenschaftlicher Literatur sowie der S2k-Leitlinie Medikamenteneinnahmefehler/Incompliance sowie eine plötzliche Beendigung der immunsuppressiven Standardtherapie [9-11]. Im Rahmen der Einschlusskriterien der Studie ADAPT wurde sichergestellt, dass die Patienten eine adäquate Versorgung ihrer</p>	<p>Es kann nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standardtherapie erhielten. In die Studie konnten nur Patienten aufgenommen werden, die eine stabile Dosis ihrer Myasthenia gravis-Therapie in Form von Cholinesterase-Hemmern, Steroiden oder nicht-steroidalen Immunsuppressiva erhielten. So sind die Patienten in der Studie ADAPT optimal mit Efgartigimod versorgt, zusätzlich zu ihrer stabilen Standardtherapie. Dadurch kann das Risiko einer myasthenen Krise in der Studie ADAPT minimiert werden.</p> <p><i>Intravenöse Immunglobuline werden in der klinischen Praxis auch außerhalb von Notfällen eingesetzt</i></p> <p>Es ergeben sich länderspezifische Unterschiede beim Einsatz von Immunglobulinen. Die Verabreichung von Immunglobulinen in beispielsweise Nordamerika ist häufiger und wird auch als intermittierende Standardtherapie eingesetzt. Es lassen sich demnach keine Rückschlüsse auf eine häufigere Behandlung von myasthenen Krisen/Exazerbationen mit Immunglobulinen zwischen den drei Studien ziehen.</p> <p>Generell kann aus der Vortherapie mit Immunglobulinen oder Plasmapherese nicht grundsätzlich auf myasthene Krisen/Exazerbationen geschlossen werden. In der klinischen Praxis werden bspw. Immunglobuline auch zur Stabilisierung der Symptomatik als Erhaltungstherapie eingesetzt [12; 13]. Daher ist es spekulativ, von der Vorbehandlung mit Immunglobulinen und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Plasmapherese auf das Auftreten myasthener Krisen und Exazerbationen zu schließen. argenx erachtet dies als nicht bewertungsrelevant und verweist auf die Ähnlichkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika zwischen den Patientenpopulationen. Der Stellenwert dieser krankheitsspezifischen Faktoren, insbesondere des MG-ADL, ist in der klinischen Praxis hoch.</p> <p>Baseline-Angaben der Studien ADAPT und CHAMPION weisen auf eine vergleichbare Anzahl myasthener Krisen vor Studieneinschluss hin</p> <p>Darüber hinaus zeigt Modul 4 des Nutzendossiers für die Studie ADAPT im Rahmen der krankheitsspezifischen Baseline-Charakteristika in Tabelle 4-22 die „Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis“. Insgesamt besuchten 17 (26 %) Patienten im Efgartigimod-Arm bzw. 18 (28 %) Patienten im Placebo-Arm eine Notaufnahme [14]. Die Notaufnahme ist der erste Anlaufpunkt für Patienten, die schwerwiegende, akute Symptome verspüren [9; 15]. Bei gMG könnte dies eine plötzliche Verschlechterung der Symptome oder eine myasthene Krise sein.</p> <p>Vergleicht man die Baseline-Angabe zu der Anzahl myasthener Krisen der Patienten der Studie CHAMPION mit der Anzahl der Patienten mit einer Behandlung in der Notaufnahme der Patienten der Studie ADAPT zu Baseline, ergibt sich kein Unterschied. Es liegt</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)									
	<p>keine unterschiedliche Häufigkeit dieser Ereignisse vor. Der Vergleich der Gesamtpopulation der Studien CHAMPION und ADAPT hinsichtlich vorangegangener Besuche in der Notaufnahme/myasthener Krisen zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied ($p = 0,174$).</p> <p>Tabelle 1: Anzahl der Besuche in der myasthene Krisen/Notaufnahme</p> <table border="1" data-bbox="291 790 1176 965"> <thead> <tr> <th></th> <th>Keine myasthene Krise/Notaufnahme</th> <th>Myasthene Krise/Notaufnahme</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>CHAMPION</td> <td>137</td> <td>38</td> </tr> <tr> <td>ADAPT</td> <td>87</td> <td>35</td> </tr> </tbody> </table> <p>Bei 7 Patienten der ADAPT ist die Information bezüglich Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis zu Baseline nicht bekannt. Fisher-Test: $p = 0,174$</p> <p><i>Krankheitsspezifische Charakteristika zwischen den drei Studien sind vergleichbar und unterstreichen die Ähnlichkeit der Patientenpopulationen</i></p> <p>Die Vergleichbarkeit der Studienpopulationen für die indirekten Vergleiche wurde anhand einer Gegenüberstellung demographischer- und krankheitsspezifischer Charakteristika</p>		Keine myasthene Krise/Notaufnahme	Myasthene Krise/Notaufnahme	CHAMPION	137	38	ADAPT	87	35	<p>Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen den auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen</p>
	Keine myasthene Krise/Notaufnahme	Myasthene Krise/Notaufnahme									
CHAMPION	137	38									
ADAPT	87	35									

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bestimmt. Diese Gegenüberstellung wurde statistisch ausgewertet. Die statistische Auswertung belegt für beide indirekten Vergleiche eine hinreichende Vergleichbarkeit wichtiger krankheitsspezifischer Charakteristika. Die klinisch relevanten Skalen MG-ADL, QMG und MGC, die zur Bewertung des Schweregrads und der Auswirkungen von gMG auf Patienten verwendet werden, zeigen eine übereinstimmende Krankheitschwere. Ebenso ist die Zeit seit Beginn der Erkrankung zwischen den Studienpopulationen nahezu identisch. Diese Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen ist aus Sicht von argenx ausreichend, um die indirekten Vergleiche für die Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>In der wissenschaftlichen Literatur wird beschrieben, dass die meisten Patienten, die eine myasthene Krise durchlebt haben, hinsichtlich Prognose und Therapieansprechen keine Unterschiede zu Patienten mit moderater bis schwerer Muskelschwäche aufweisen. Bei Patienten, die aufgrund von gMG und Atemnot ins Krankenhaus eingeliefert wurden, hatten diejenigen, die in eine myasthene Krise übergingen, ähnliche langfristige Ergebnisse wie diejenigen, die keine Krise hatten. Die Hälfte der Patienten konnte anschließend einen Zustand minimaler Symptomausprägung erreichen [10; 16].</p>	<p>und Patienten. In die Studie CHAMPION wurden vorwiegend Personen eingeschlossen, die bei Auftreten der Erkrankung bereits älter als 50 Jahre waren (Late-onset MG, LOMG). In der Studie ADAPT Studie hingegen wurden sowohl Personen mit early onset MG (< 50 Jahre, EOMG) als auch mit LOMG eingeschlossen. Darüber hinaus lagen auch Unterschiede in der Häufigkeit einer Notfalltherapie im Studienverlauf vor.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)		
	<p>90 % der refraktären ADAPT-Patienten (73 von 81 Patienten) haben über mind. 9 Monate eine immunsuppressive Therapie erhalten</p> <p>In der Studie REGAIN wurde 1 Jahr als Kriterium des Scheiterns immunsuppressiver Therapien herangezogen. Aus der klinischen Praxis ist es bekannt, dass eine vorherige Einnahme von immunsuppressiver Therapie über mindestens 9 Monate ausreichend ist, um zu beurteilen, ob die Behandlung fehlgeschlagen ist. Aus diesem Grund wurde die Anzahl der Patienten der refraktären ADAPT-Patientenpopulation untersucht, die eine ununterbrochene dokumentierte immunsuppressive Therapie über mindestens 9 Monate erhalten haben. In Tabelle 1 ist zu sehen, dass 90 % der Patienten der refraktären ADAPT-Patientenpopulation dieses Kriterium erfüllen. Somit vertritt argenx die Ansicht, dass die Definition der refraktären Patientenpopulation der REGAIN-Studie angemessen berücksichtigt wurde.</p> <p>Tabelle 1: Refraktäre ADAPT-Patienten mit mind. einer immunsuppressiven Therapie über mind. 9 Monate</p> <table border="1" data-bbox="291 1300 1176 1364"> <tr> <td>Behandlungsarm</td> <td>IST über mind. 9 Monate</td> </tr> </table>	Behandlungsarm	IST über mind. 9 Monate	<p>Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Personen mit refraktärer, Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG eingeschlossen wurden. Auf der Interventionsseite bildet der pharmazeutische Unternehmer in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation der Studie ADAPT, die dem refraktären Patientenkollektiv der Vergleichsstudie ausreichend ähneln soll. Die angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT weichen jedoch insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden.</p> <p>Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich unter anderem in den Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. In der Studie REGAIN war eine Notfalltherapie im Studienverlauf häufiger notwendig als in der Studie ADAPT. Es kann also nicht abgeleitet werden, dass die gebildete refraktäre Teilpopulation der</p>
Behandlungsarm	IST über mind. 9 Monate			

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>		Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Efgartigimod	35/40	Studie ADAPT ausreichend ähnlich mit der Studienpopulation der Studie REGAIN für einen indirekten Vergleich ist.
	Placebo	38/41	
	<p>Dies spiegelt sich in der guten Vergleichbarkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika der Patientenpopulationen der beiden Studien wider. Es besteht eine hinreichende Vergleichbarkeit relevanter Charakteristika, wie u. a. dem MG-ADL- und QMG-Gesamtskalenwert sowie der Dauer der Erkrankung. Der MG-ADL Gesamtskalenwert der ADAPT-Patienten von im Mittel 9 Punkten verdeutlicht die anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens, gemäß dem REGAIN-Einschlusskriterium. Somit sind die betrachteten Populationen ausreichend ähnlich, um den adjustierten indirekten Vergleich von Efgartigimod ggü. Eculizumab zur Ableitung des Zusatznutzens heranzuziehen.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod wurden im Rahmen des Moduls 4 zwei adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher <i>et al.</i> durchgeführt. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach</p>		

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>§ 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entsprechen alle drei Studien (ADAPT [Efgartigimod], CHAMPION [Ravulizumab], REGAIN [Eculizumab]) der Evidenzstufe Ib.</p> <p>Die Studienpopulationen der drei Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN sind hinreichend ähnlich, sodass sich beide adjustierten indirekten Vergleiche nach Bucher <i>et al.</i> zur Ableitung des beträchtlichen Zusatznutzens von Efgartigimod gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien Ravulizumab und Eculizumab (refraktäre Patienten) eignen und herangezogen werden sollten.</p>	<p>Es kann nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p>
<p>IQWiG Nutzen bewertung S. I.28 S. I.12</p>	<p>4. Die Unterschiedlichkeit der Verabreichung „patientenindividuelle, zyklische Behandlung durch Efgartigimod versus kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen unter Ravulizumab oder Eculizumab“ kann die Vergleichbarkeit im Rahmen der adjustierten indirekten Vergleiche nicht in Frage stellen.</p> <p>Das IQWiG stellt auf S. I.28 fest: „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</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar.“</i></p> <p>Darüber hinaus spricht das IQWiG auf S. I.14 von fluktuierendem Ansprechen: <i>„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.“</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p><i>Festlegung von Ravulizumab und Eculizumab mit festem Behandlungsmodus als zVT zeigt, dass der G-BA eine Vergleichbarkeit zum patientenindividuellen Therapieschema von Efgartigimod sieht.</i></p> <p>Efgartigimod ist für das vorliegende Anwendungsgebiet die erste Therapie mit flexiblem Dosierungsschema und ermöglicht eine patientenindividuelle Behandlungsstrategie in der Langzeitbehandlung der gMG. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann abhängig von der Dauer des Ansprechens</p>	<p>Die Unterschiede im Studiendesign sind vor allem auf die verschiedenen Behandlungsstrategien zurückzuführen. In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation zyklisch in patientenindividuell unterschiedlichen Abständen. Der Fokus bei der Studienplanung lag daher auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus im Vergleich zum Beginn des Zyklus und nicht</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>und der patientenindividuellen Symptomlast flexibel gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen ermöglicht und somit der Therapieaufwand für den Patienten reduziert.</p> <p>Letztlich bestimmt der G-BA im vorliegenden Indikationsgebiet Ravulizumab und Eculizumab mit ihren festen Therapieschemata als zVT und geht demnach von einer Vergleichbarkeit der Substanzen aus.</p> <p><i>Fehlende Individualisierung in der Anwendung kann zum Wiederauftreten der gMG-Symptomatik führen.</i></p> <p>Das Design der ADAPT-Studie entspricht dem Symptomverlauf der Erkrankung und ermöglicht den Patienten, basierend auf ihrer Symptomatik individuell neue Behandlungszyklen zu beginnen. Während milder Phasen kann die Exposition der Medikation reduziert werden, und die Belastung des Patienten so verringern.</p>	<p>auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Bei den Studien REGAIN und CHAMPION auf der Vergleichsseite des indirekten Vergleichs hingegen, bei denen eine kontinuierliche Therapie mit festgelegten Behandlungsintervallen durchgeführt wurde, war das Ansprechen zum Studienende primär von Bedeutung. Obgleich es grundsätzlich möglich ist, eine kontinuierliche und eine zyklische patientenindividuell-variable Behandlung miteinander zu vergleichen, war die Studie ADAPT nicht für eine derartige Fragestellung angelegt. Dies ist vorliegend vor allem deswegen von Bedeutung, da bei der zyklischen Therapie mit Efgartigimod alfa je nach Notwendigkeit mit einer stärkeren Fluktuation des Ansprechens im Studienverlauf zu rechnen ist, als bei einer stabilen, kontinuierlichen Behandlung mit Ravulizumab oder Eculizumab.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>So kann frühzeitig auch der Einsatz von Steroiden reduziert werden. Bei erhöhter Symptomlast kann durch einen erneut initiierten Behandlungszyklus ebenfalls eine rasche Linderung – wie die Daten zeigen innerhalb von ≤ 4 Wochen – erzielt werden.</p> <p>Eine Therapie mit festgelegten Dosierungsintervallen – wie sie durch Ravulizumab und Eculizumab erfolgt – kann dazu führen, dass Patienten mit milder Symptomlast überbehandelt und solche mit schwerer Symptomlast untertherapiert sind. Eine patientenindividuelle Therapie ermöglicht eine genauere Abstimmung der Medikation auf die aktuellen Bedürfnisse des Patienten.</p> <p>Ho <i>et al.</i> verdeutlichen die Konsequenzen von festgelegten Dosierungsintervallen. So zeigten sie, dass es bei 33 % der Patienten unter Ravulizumab zu einem sog. „Wearing-Off“-Effekt vor dem festgelegten Therapiefenster von 8 Wochen kommt [17]. Das Wearing-Off (Abklingen der Wirksamkeit) wurde im Rahmen der Untersuchungen von Ho <i>et al.</i> definiert durch:</p> <ul style="list-style-type: none">• Wiederauftreten der gMG-spezifischen Symptomatik (Ptosis, Diplopia, bulbäre Schwäche oder eine Schwäche der Gliedmaßen)	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none"> • Auftreten dieser Symptomatik zu mindestens 2 Zeitpunkten • Abwesenheit anderer möglicher Ursachen (interkurrente Erkrankung, Wechsel der Medikation, Impfung) <p><i>Die Festlegung von Ravulizumab und Eculizumab als zVT durch den G-BA unterstreicht deren methodische Vergleichbarkeit mit Efgartigimod.</i></p> <p>Der G-BA bezieht in seiner Bestimmung der zVT insbesondere den allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse ein. Eine systematische Recherche nach Leitlinien sowie Übersichtsarbeiten zu klinischen Studien ergab im Rahmen des vorliegenden Verfahrens zu Efgartigimod die Bestimmung der zVT: Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Ravulizumab [18]. Gleichmaßen wurde Efgartigimod als zVT im Verfahren zu Ravulizumab bestimmt [19]. Der G-BA sieht also die Vergleichbarkeit der Substanzen als relevant im Rahmen der Bewertung des Zusatznutzen an. Es kann demnach davon ausgegangen werden, dass der G-BA – unabhängig von den unterschiedlichen Behandlungsmodi – eine Vergleichbarkeit im Rahmen der Nutzenbewertung sieht.</p> <p>Die Innovation des patientenindividuellen Therapieschemas unter Efgartigimod zeigt die Notwendigkeit der Therapieviefalt und ist</p>	<p>Obgleich es grundsätzlich möglich ist, eine kontinuierliche und eine zyklische patientenindividuell-variable Behandlung miteinander zu vergleichen, war die Studie ADAPT nicht für eine derartige Fragestellung angelegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>für die Bewertung des Zusatznutzens ggü. den in festgelegten Dosisintervallen verabreichten Substanzen Ravulizumab oder Eculizumab von Relevanz. Eine Bewertbarkeit des Zusatznutzens ist grundsätzlich unabhängig vom Behandlungsmodus anzusehen. Der G-BA bewertet beispielsweise in anderen Krankheiten des Nervensystems, wie der spinalen Muskelatrophie, den Zusatznutzen einer Verabreichung als Einzeldosis (Onasemnogen-Abepravovec/Zolgensma) gegenüber einer 4-wöchigen, kontinuierlichen Langzeitgabe (Nusinersen/Spinraza) [20].</p> <p>Auch in den Verfahren zur Multiplen Sklerose zeigt sich, dass kein wissenschaftlicher Konsens hinsichtlich angemessener Therapiezyklen existiert; die Therapieentscheidung und der zyklische Einsatz der Substanz ist gemäß G-BA patientenindividuell zu treffen [21].</p> <p><i>Zyklisch dargestellte Daten aus dem 1. AMNOG-Verfahren zu Efgartigimod wurden für das aktuelle Verfahren anhand der Zeit seit Behandlungsbeginn ausgewertet und ermöglichen so eine exakte Analyse gemäß den Beobachtungszeitpunkten der Vergleichsstudien CHAMPION und REGAIN.</i></p> <p>Um eine Vergleichbarkeit zwischen den drei Studien der adjustierten indirekten Vergleiche zu schaffen, wurden die gesamten Daten der ADAPT-Studie den Erhebungszeitpunkten der Vergleichsstudien CHAMPION und REGAIN angepasst. Die</p>	<p>Aufgrund von Unterschieden im Studiendesign zusammen mit den Abweichungen in der Beobachtungsdauer lässt sich nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studie ADAPT mit den</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Auswertung der dichotomen Endpunkte erfolgte im 1. AMNOG-Verfahren im Jahr 2022 für den Vergleich von Efgartigimod mit Placebo (jeweils zusätzlich zur leitliniengerechten Standardtherapie) für die Behandlungszyklen 1 und 2 (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus) [22]. Dieser Vorgehensweise wurde im Rahmen der erneuten Einreichung des Dossiers nach Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzschwelle nicht gefolgt, damit der Vergleich zwischen Efgartigimod und Ravulizumab bzw. Eculizumab durchführbar und interpretierbar ist. Anders als Efgartigimod mit dem zyklischen Behandlungsschema, erfolgt die Gabe von Ravulizumab und Eculizumab kontinuierlich. Entsprechend sind auch die Ergebnisse zu Ravulizumab und Eculizumab kontinuierlich dargestellt. Aus diesem Grund sind die Auswertungen im vorliegenden Dossier zu Efgartigimod nicht mehr nach Behandlungszyklen erfolgt, sondern nach Zeit seit Behandlungsbeginn, um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erlauben. Diese Neuauswertung wurde speziell für die indirekten Vergleiche durchgeführt, um eine hohe Aussagekraft der Ergebnisse zu gewährleisten.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung: argenx legt den durch den G-BA geforderten Vergleich ggü. den bestimmten zVTen Ravulizumab und Eculizumab vor.</p>	<p>Studien CHAMPION und REGAIN für einen jeweiligen indirekten Vergleich vorliegt.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Für Patienten ist eine therapeutische Vielfalt unabdingbar. Efgartigimod bietet mit seinem innovativen, patientenindividuellen Behandlungsschema mehr Flexibilität in der Behandlung und ist insbesondere für die gMG mit wechselnder Symptomlast die erste auf dem Markt verfügbare individualisierte Therapie.</p> <p>Die Studie ADAPT ist – wie im 1. AMNOG-Verfahren – bewertungsrelevant. Es ergeben sich keine Einschränkungen in der Bewertbarkeit der Studie ADAPT an sich oder dem Vergleich ggü. den Komparatorstudien zu Ravulizumab und Eculizumab. argenx sieht eine Bewertbarkeit des beträchtlichen Zusatznutzens unabhängig vom Behandlungsmodus und bittet um die Berücksichtigung der klinisch relevant verbesserten Daten unter Efgartigimod ggü. Ravulizumab oder Eculizumab in den patientenrelevanten Endpunkten der Morbidität sowie der gesundheitsbezogenen Lebensqualität MG-ADL, QMG, MGC und MG-QoL15r-Score.</p>	
IQWiG-Nutzenbewertung II.12 – II.13	<p>5. Die Patientenzahlen sind gemäß IQWiG plausibel.</p> <p><i>„Zum anderen werden im Rahmen der S2k-Leitlinie 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</i></p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad stellt insgesamt eine Überschätzung dar.“</i></p> <p>Anmerkung: Die Definition der S2k-Leitlinie besteht aus 3 Teildefinitionen mit oder-Verknüpfung; eine Oder-Verknüpfung impliziert, dass es ausreichend ist, wenn mindestens eine der Bedingungen erfüllt ist: [23]</p> <p>1) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (≥ MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIG, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie</p> <p>oder</p> <p>2) anhaltende alltagsrelevante Symptomatik (≥ MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>oder</p> <p>3) anhaltende alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.</p> <p>Die ausschließliche Berücksichtigung der MGFA-Klassen zur Bestimmung einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive therapierefraktär) stellt demnach ein adäquates und leitlinienkonformes Vorgehen dar, sodass nicht von einer methodisch bedingten Überschätzung an der Obergrenze ausgegangen werden kann. Die große Spanne resultiert vielmehr aus der eingeschränkten Verfügbarkeit valider epidemiologischer Daten, sowie aus den sich überlagernden Kriterien zur Definition der exakten Patientenpopulation.</p> <p>Insgesamt ist argenx der Ansicht, dass die Herleitung der Patientenzahlen den Angaben der konsensbasierten S2k-Leitlinie folgt. So merkt auch das IQWiG an, dass „eine Anzahl eher im unteren Bereich der Spanne aus dem vorliegenden Dossier als derzeit plausibelste Schätzung“ anzusehen ist.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Die Definition einer (hoch-)aktiven Erkrankung (inklusive therapierefraktär) gemäß der S2k-Leitlinie wurde für die Herleitung der Zielpopulation methodisch angemessen berücksichtigt und entsprechend umgesetzt. Das daraus resultierende Ergebnis ist demnach sowohl als plausibel als auch als valide anzusehen.	

Literaturverzeichnis

1. Alexion 2023. Fachinformation ULTOMIRIS (Stand: 07/2023).
2. Utsugisawa, K., Nagane, Y., Akaishi, T., Suzuki, Y., Imai, T., Tsuda, E., Minami, N., Uzawa, A., Kawaguchi, N., Masuda, M., Konno, S., Suzuki, H., Murai, H. & Aoki, M. 2017. Early fast-acting treatment strategy against generalized myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 55, 794-801.
3. Howard, J. F., Jr., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., De Bleecker, J. L., Murai, H., Meisel, A., Beydoun, S. R., Pasnoor, M., Guglietta, A., Van Hoorick, B., Steeland, S., T'Joel, C., Utsugisawa, K., Verschuuren, J., Mantegazza, R. & Group, A. S. 2023. 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*, 14, 1284444.
4. Europäische Arzneimittelagentur (EMA) 2022. Assessment report Vyvgart, International non-proprietary name: efgartigimod alfa, Procedure No. EMEA/H/C/005849/0000. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf.
5. Fuchs, L., Shelly, S., Vigiser, I., Kolb, H., Regev, K., Schwartzmann, Y., Vaknin-Dembinsky, A., Dori, A. & Karni, A. 2024. Real-World experience with efgartigimod in patients with myasthenia gravis. *J Neurol*, 271, 3462-70.
6. Ruck, T., Goyal, N., Qi, C., Stone, J. H., Gelinias, D., Jefferson, M., Suthagar, T. B., Menon, R. R., Sato, M. & Phillips, G. 2024. Real-world reduction in oral corticosteroid utilization following efgartigimod initiation.
7. Menon, D. & Bril, V. 2022. Pharmacotherapy of Generalized Myasthenia Gravis with Special Emphasis on Newer Biologicals. *Drugs*, 82, 865-87.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss 2023. 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) Risankizumab (Neues Anwendungsgebiet: Morbus Crohn, vorbehandelt). https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9559/2023-06-15_AM-RL-XII_Risankizumab_D-892_TrG.pdf.
9. Goldenberg, W., Francisco Talavera, Andrew K Chang, Eric M Kardon, J Stephen Huff, Richard H Sinert 2023. Emergent Management of Myasthenia Gravis. https://emedicine.medscape.com/article/793136-overview?rcode=msp&st=fpf&socialSite=google&icd=login_success_email_match_fpf&form=fpf.
10. Claytor, B., Cho, S. M. & Li, Y. 2023. Myasthenic crisis. *Muscle & nerve*, 68, 8-19.
11. Stetefeld, H. & Schroeter, M. 2019. SOP myasthenic crisis. *Neurological Research and Practice*, 1, 19.
12. Mevius, A., Jöres, L., Biskup, J., Heidbrede, T., Mahic, M., Wilke, T., Maywald, U., Lehnerer, S. & Meisel, A. 2023. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders*, 33, 324-33.
13. Inacio, P. 2022. Many gMG Patients in US Show ‘Chronic’ Reliance on IVIG Therapy. <https://myastheniagravisnews.com/news/many-gmg-patients-us-show-chronic-reliance-ivig-therapy/>.
14. argenx Germany GmbH 2024. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - argenx Germany GmbH - Modul 4 ABehandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur

Standardtherapie - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 01.04.2024.

15. Hogan, C., Lee, J., Sleight, B. C., Banerjee, P. R. & Ganti, L. 2020. Acute Myasthenia Crisis: A Critical Emergency Department Differential. *Cureus*, 12, e9760.
16. Huang, Y., Tan, Y., Shi, J., Li, K., Yan, J. & Guan, Y. 2021. Patients with myasthenia gravis with acute onset of dyspnea: predictors of progression to myasthenic crisis and prognosis. *Frontiers in Neurology*, 12, 767961.
17. Dave Ho, K. C., Samantha Blum, Srikanth Muppidi, Michael Hehir, Miriam Freimer, Tahseen Mozaffar, Neelam Goyal, Pushpa Narayanaswami, Anahit Mehrabyan, Amanda Guidon, Ali Habib 2024. Treatment Fluctuations In Patients With Acetylcholine Receptor Antibody Positive Generalized Myasthenia Gravis On Maintenance Ravulizumab Treatment.
18. Gemeinsamer Bundesausschuss 2023. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 Abs. 1 AM-NutzenV Beratungsanforderung 2023-B-268.
19. Gemeinsamer Bundesausschuss 2023. 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+). Vom 20. April 2023.
20. Gemeinsamer Bundesausschuss 2021. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Onasemnogen-Abeparvovec (Überschreitung 50 Mio. € Grenze: Spinale Muskelatrophie). Vom 4. November 2021.
21. Gemeinsamer Bundesausschuss 2016. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V – Fingolimod (neues Anwendungsgebiet). Vom 19. Mai 2016.
22. argenx Germany GmbH 2022. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - argenx Germany GmbH - Modul 4 A - Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie - Medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen - Stand: 31.08.2022.
23. AWMF 2023. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie.* www.dgn.org/leitlinien.

5.2 Stellungnahme Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	12.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa / Vyvgart
Stellungnahme von	<i>Merck Healthcare Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Am 01.07.2024 wurde die IQWiG Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa auf der Internetseite des G-BA veröffentlicht.¹</p> <p>Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.²</p> <p>Für diese Population bestimmt der G-BA die zweckmäßigen Vergleichstherapien (zVT) Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab.¹</p> <p>Das pharmazeutische Unternehmen legt die placebokontrollierten Studie ADAPT vor. Zusätzlich legt der pU zwei indirekte Vergleiche gegenüber Ravulizumab und Eculizumab vor. Laut IQWiG eignen sich die vorgelegten Auswertungen nicht, um einen Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie abzuleiten.¹</p> <p>Merck ist Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen und wird in der Myasthenia Gravis als Standardtherapie eingesetzt.³ Als betroffenes pharmazeutisches Unternehmen bezieht die Merck Healthcare Germany GmbH hiermit Position.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Akzeptanz indirekter Vergleich</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer legt neben den direkt vergleichenden Daten aus der ADAPT Studie, Ergebnisse aus zwei separaten indirekten Vergleichen vor. Das IQWiG hat die indirekten Vergleiche zur Bewertung des Zusatznutzens nicht herangezogen. Dies wird begründet mit Unterschieden zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen sowie Unterschiede in der Behandlungs- und Beobachtungsdauer der Studien.¹</p> <p>Die vorgelegten indirekten Vergleiche liefern Evidenz von Efgartigimod alfa gegenüber Ravulizumab und Eculizumab und setzen damit die aktuell geltende zVT um. Insbesondere vor dem Hintergrund der zuletzt häufig angepassten zVT,^{4,5} sollte diese Evidenz zur Quantifizierung eines Zusatznutzens herangezogen werden.</p>	<p>Die Studie ADAPT ist 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. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p> <p>Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
		des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet

Literaturverzeichnis

1. IQWiG. *Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7580/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1048.pdf (2024)
doi:10.60584/A24-36.
2. argenx BV. *Fachinformation Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung (Mai 2024)*. www.fachinfo.de (2024).
3. Merck Healthcare Germany GmbH. *Fachinformation Decortin® H (Februar 2022)*. www.fachinfo.de (2022).
4. 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 .* https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9777/2023-09-21_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf (2023).
5. Gemeinsamer Bundesausschuss. *Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Zilucoplan (ZILBRYSQ®) UCB Pharma GmbH Modul 3A*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7534/2024_02_28_Modul3A_Zilucoplan.pdf (2024).

5.3 Stellungnahme des BPI Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Datum	15.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) (Projekt: A24-36) zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (> 30 Mio. EUR) im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis wurde am 1. Juli 2024 veröffentlicht.</p> <p>Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind.</p> <p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei welcher es in den betroffenen Patienten zu einer Ermüdung bzw. Schwächung der quergestreiften Muskulatur im gesamten Körper kommen kann. Bei der häufigsten Form der Myasthenia gravis richten sich pathogene Immunglobulin-G (IgG-) Autoantikörper gegen postsynaptische nikotinische Acetylcholinrezeptoren (AChR). Der Wirkstoff Efgartigimod alfa ist ein von dem humanen IgG1 abgeleitetes und modifiziertes kristallisierbares Fragment (Fc-Fragment), das zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten mit AChR-Autoantikörpern (AChR-AK) eingesetzt wird. Efgartigimod alfa ist der erste zugelassene Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors und bewirkt eine Reduktion der krankheitsursächlichen IgG.</p> <p>Zur Bewertung der Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa legt der pharmazeutische Unternehmer (pU) zwei adjustierte, indirekte Vergleiche der Zulassungsstudie ADAPT für Efgartigimod alfa und der Zulassungsstudien CHAMPION für Ravulizumab bzw. REGAIN für</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Studie ADAPT ist 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</p>

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eculizumab vor. Placebo wurde hierbei als Brückenkomparator im Rahmen eines Vergleichs nach Bucher angewendet. Der BPI sieht eine hohe methodische Güte in Bezug auf die beiden indirekten Vergleiche gegenüber zwei randomisierten, kontrollierten Studien zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Der pU legt mit den indirekten Vergleichen nach Bucher aussagekräftige Evidenz vor.</p> <p>Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod alfa, zusätzlich zur Standardtherapie, zeigten eine erhebliche und frühzeitige Linderung schwerwiegender Symptome. Dies ermöglicht Patienten eine frühe Verbesserung alltäglicher Symptome einhergehend mit einer guten Verträglichkeit von Efgartigimod alfa. Obwohl es sich bei der generalisierten Myasthenia gravis um eine seltene Erkrankung handelt, legt der pU eine randomisierte, kontrollierte Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit und Verträglichkeit im Vergleich zu zwei weiteren randomisierten kontrollierten Studien der zweckmäßigen Vergleichstherapie vor.</p> <p>Insgesamt besitzt Efgartigimod alfa ein sehr gutes Sicherheitsprofil. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod alfa behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet. Der Übertritt der Mehrheit der Patienten der Studie ADAPT in die fortführende Extensionsstudie ADAPT+ verdeutlicht die positiven Effekte von Efgartigimod alfa für die Patienten.</p> <p>Efgartigimod alfa ist die erste Substanz mit beträchtlichem Zusatznutzen in dem vorliegenden Anwendungsgebiet und eine wichtige Therapieoption in dieser seltenen Erkrankung. Es bietet mit seiner subkutanen Formulierung die Möglichkeit der Heimapplikation und der patientenindividuelle Therapieansatz ermöglicht es den Patienten, ihre individuelle Symptomlast eigenständig zu mildern.</p>	<p>des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p> <p>Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet. Für Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörperpositiver gMG, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen, ist ein Zusatznutzen von Efgartigimod alfa somit nicht belegt.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

5.4 Stellungnahme Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold; Neuromuskuläre Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold Oberärztin Neuromuskuläre Ambulanz St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum Gudrunstr. 56 44791 Bochum

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bezüglich des Nutzenbewertungsverfahrens zum Wirkstoff Efgartigimod in der Indikation der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven (AChR-Antikörper+) Myasthenia gravis möchte ich, Frau Prof. Dr. C. Schneider-Gold, Oberärztin an der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum und Leiterin der neuromuskulären Ambulanz, der Myasthenie-Spezial-Ambulanz sowie der Abteilung für Neurophysiologie, hiermit Stellung nehmen. Die Myasthenia gravis zählt zu den häufigeren seltenen Erkrankungen mit einer Zahl von ca. ca. 470 Patienten in der Neurologischen Klinik des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum. In unserer Klinik wird jeweils das gesamte Spektrum der myasthenen Erkrankungen und der Erkrankungsschwere gesehen und behandelt, wobei schwerer kranke Patienten, bei denen Standardtherapien nicht oder nur unzureichend wirken, sicher etwas überrepräsentiert sind.</p> <p>Die Myasthenia gravis (MG) ist eine seltene, antikörpervermittelte Autoimmunerkrankung der neuromuskulären Endplatte, die zu fluktuierender Fatigue und Schwäche der Augen und Skelettmuskulatur der Gliedmaßen sowie der bulbären Muskulatur führt [1].</p> <p>Mit einer immunsuppressiven Standardbehandlung kann trotz angemessener Dosierung und Behandlungsdauer in ca. 30-40% der Fälle keine ausreichende Verbesserung mit minimaler Symptomausprägung oder Remission der myasthenen Symptome erreicht werden [2]. Die generalisierte MG (gMG) stellt insbesondere in diesen Fällen sowohl für PatientInnen als auch für behandelnde NeurologInnen eine Herausforderung dar und erfordert neue therapeutische Ansätze.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Pathophysiologisch spielen Myasthenie-spezifische Antikörper insbesondere gegen die nikotinerge Acetylcholinrezeptoren, die den Immunglobulin-G-Subklassen 1 und 3 angehören (IgG1- und IgG3-Subklassen angehören, eine wesentliche Rolle. Sie sind Ausdruck der B-zellvermittelten Pathophysiologie der Myasthenia gravis (MG)[4, 5]. Sie verursachen (a) eine direkte Blockade des AChR an der postsynaptischen (Muskel-) Membran mit (b) Endozytose des Antikörper-Rezeptor-Komplexes mit Verlust der ACh-Rezeptoren auf der Oberfläche der postsynaptischen Membran und im Erkrankungsverlauf abnehmender Dichte an Rezeptoren sowie (c) eine Aktivierung des Komplementsystems mit in der Folge teils schwerer Schädigung der postsynaptischen Membran durch fokale Lyse, Verlust der Faltung und Reduktion an funktionsfähigen AChR-Rezeptoren [3, 5]. Häufig kommt es zu einer chronischen Dysfunktion der neuromuskulären Synapse, seltener bei insuffizient therapierten Patienten im Verlauf auch zu einer irreversiblen Schädigung der postsynaptischen Membran mit klinisch schwerem Defektsyndrom [6].</p> <p>Für die Beurteilung der Schwere der klinischen Symptomatik wird allgemein eine Klassifizierung nach MGFA (Myasthenia gravis Foundation of America, Klasse I-IV a/b) verwendet, für die klinische Verlaufsevaluation werden verschiedene Myasthenie-Scores wie MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) und der MG-QoL (Myasthenia Gravis Quality of Life) für die Patientenbewertung sowie Besinger-Score und QMG (Quantitative Myasthenia Gravis Score) angewandt.</p> <p>Die aktuelle S2k-Leitlinie zur Diagnostik und Therapie Myasthener Syndrome [1] empfiehlt zur medikamentösen Behandlung den Einsatz von Acetylcholinesterasehemmern (AChE) sowie eine</p>	<p>Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa benannt wird, wird seitens</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Immunsuppression, angepasst an die Schwere der Symptomatik. Dabei wird insbesondere bei der generalisierten Myasthenia gravis zwischen einer milden/moderaten Krankheitsaktivität und einer hohen Krankheitsaktivität unterschieden.</p> <p>Die derzeitige medikamentöse Standardbehandlung der Myasthenia gravis besteht aus einer Kombination aus einer symptomatischen Therapie mit AChE und einer immunsuppressiven Therapie zur Reduktion der Antikörper-Produktion. Dabei wird zunächst eine Therapie mit schnell und gut wirkenden, aber mit deutlichen Nebenwirkungen behafteten Glukokortikosteroiden (GKS) empfohlen. Aufgrund der Steroid-Nebenwirkungen wird für die Langzeittherapie eine möglichst geringe Dosierung und eine zusätzliche Dauer-Therapie mit nicht-steroidalen Langzeit-Immunsuppressiva empfohlen [1]. Zu diesen Langzeit-Immunsuppressiva zählt u.a. Azathioprin (in-label), für das als einziges Immunsuppressivum ein steroidsparender Effekt nachgewiesen wurde [7]. Weitere empfohlene Langzeit-Immunsuppressiva sind (off-label) bsp. Mycophenolat Mofetil (MMF), Cyclosporin A (CYC A), Methotrexat (MTX) und Tacrolimus (TAC). All diese Immunsuppressiva zeichnen sich hinsichtlich der Wirkmechanismen durch hemmende Effekte auf die B-und /oder T-Zellproliferation und damit der Antikörperproduktion des Patienten aus. Wesentlich Nebenwirkungen dieser Substanzen sind Infektanfälligkeit, Myalgien, Hauterscheinungen und gastrointestinale Symptome inkl. Übelkeit und Erbrechen, die häufig zum Absetzen der Therapien führen.</p> <p>Wie oben ausgeführt gelingt es bei ca: 60 % der Patienten mittels Standardtherapie mit AChE-Hemmern, GKS und Langzeit-Immunsuppression eine zumindest ausreichenden</p>	<p>des G-BA eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden. Diese Standardtherapie kommt laut S2k-Leitlinie bei einer milden oder moderaten Krankheitsaktivität/-schwere infrage.</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erkrankungskontrolle (Krankheitskontrolle Stufen 1 und 2) [1], Empfehlung 2.3-1) zu erzielen. Bei etwa 30-40 % der Patienten lässt sich eine schnelle und für den Patienten akzeptable Erkrankungskontrolle mit den oben aufgeführten Substanzen bei einer Latenz bis zum Wirkeintritt bis zur abschließenden Beurteilbarkeit bis zu 24 Monaten nicht erreichen [1]. Vor allem bei hoher Krankheitsaktivität und bei Patienten, die sich initial mit starker klinischer Fluktuation präsentieren besteht ein Bedarf für eine schnell wirksame Zusatztherapie, die den pathogenen Antikörpern und den durch sie vermittelten Pathomechanismen entgegenwirken.</p> <p>In den letzten fünf Jahren wurden fünf neue Substanzen in Deutschland von der EMA für die Anwendung bei generalisierter Myasthenia gravis zugelassen, die auf dieser pathophysiologischen Ebene wirksam sind. Diese sind zielgerichtete Therapien, die entweder die Anzahl der pathogenen Antikörper im Serum vergleichbar einer Plasmapherese über die Blockade des FcRn-abhängigen Recycling-Mechanismus reduzieren (i.e. die FcRn-Inhibitoren Efgartigimod und Rozanolixizumab). oder gegen die durch IgG1- oder IgG3-Antikörper vermittelte Komplementaktivierung gerichtet (i.e. die Komplementinhibitoren Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan).</p> <p>E.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der FcRn-Inhibitor Efgartigimod (Vyvgart®) als i.v.-Infusion wurde auf Basis der Phase-3-Studienergebnisse (ADAPT) Mitte 2022 von der EMA als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit positiven AChR-Antikörpern zugelassen. Die Studie zeigte eine signifikante Verbesserung nach 	<p>Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Anti-AChR-Antikörperpositiver gMG wird bei einer aktiven oder hochaktiven gMG empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Rituximab genannt.</p> <p>Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.</p> <p>Für den Wirkstoff Ravulizumab ist mit Beschluss vom 20. April 2023 ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.</p> <p>Bei den ebenso zur Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassenen Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan handelt es sich um neue Behandlungsoptionen, die erst vor Kurzem für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Für den Wirkstoff Zilucoplan konnte mit Beschluss vom 15. August 2024 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Zeitgleich wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung des</p>

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>26 Behandlungswochen in den MG-ADL-Score und dem QMG-Score im Vergleich zu Placebo [11]. Anfang 2024 erfolgte zudem die Zulassung in Deutschland für die subcutane Anwendung des hyaluronisierten Efgartigimod auf Basis der Phase-3 Studie <i>ADAPT-SC</i>, in der keine Unterlegenheit zur i.v.-Applikation nachgewiesen wurde. Efgartigimod i.v. und Efgartigimod rHuPH20 s.c. werden in Zyklen von vier Applikationen an Tag 0, 7, 14 und 21 verabreicht. Der darauffolgende Zyklus richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik des Patienten.</p> <p>F.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rozanolixizumab (Rystiggo®) ist ebenfalls ein FcRn-Inhibitor, der auf Basis der Phase-3-Studienergebnisse (<i>MyacrinG</i>) Anfang 2024 von der EMA als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit Myasthenia gravis mit positiven AChR-Antikörpern oder positiven MuSK-Antikörpern zugelassen wurde. Es konnten signifikante Verbesserungen im primären Endpunkt MG-ADL-Score und anderen sekundären klinischen Bewertungsskalen, u.a. QMG, im Vergleich zu Placebo, nachgewiesen werden. [12]. Rozanolixizumab wird als subcutane Infusion einmal wöchentlich pro 8-Wochen-Zyklus verabreicht. Der darauffolgende Zyklus richtet sich individuell nach der klinischen Symptomatik des Patienten. <p>G.</p>	<p>Wirkstoffs Rozanolixizumab für Personen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung dieser Wirkstoffe lässt sich deren Stellenwert im klinischen Versorgungsalltag jedoch nicht abschließend beurteilen. Daher werden die beiden Wirkstoffe Rozanolixizumab und Zilucoplan nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Mit Eculizumab (Soliris®) wurde erstmals im Jahr 2017 eine Eskalationstherapie auf der Basis einer C5-Komplement-Inhibition, basierend auf den Studiendaten der Phase-3-Studie (<i>Regain</i>) in Deutschland zugelassen [10]. Eculizumab ist ein rekombinanter humanisierter monoklonaler Antikörper gegen C5. Es bindet an das Komplement C5 und verhindert dessen Aufspaltung in C5a und C5b, wodurch die Rekrutierung von Entzündungszellen und die Bildung des Membranangriffskomplexes an der neuromuskulären Endplatte reduziert werden. Der primäre Endpunkt einer signifikanten Verbesserung nach 26 Wochen im MG-ADL zwischen der Verum- und der Placebogruppe wurde verfehlt, relevante sekundäre Endpunkte wie der QMG, MG-QoL15r waren jedoch signifikant. Die Zulassung erfolgte als „Eskalationstherapie“ nur bei besonders schweren Fällen• Auf Basis der Ergebnisse der Phase-3-Studie (<i>Champion</i>) erteilte die Europäische Kommission die Zulassung für den C5-Komplementinhibitor Ravulizumab (Ultomiris®) im Jahr 2022 als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit generalisierter AChR-AK-positiven Myasthenia gravis. Ravulizumab ist ein weiterer rekombinanter humaner monoklonaler Antikörper gegen C5 mit einem ähnlichen Wirkmechanismus wie Eculizumab, jedoch mit einer längeren Halbwertszeit, wodurch die intravenösen Infusionen zur	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Erhaltungstherapie seltener erforderlich sind. Nach einer Behandlung über einen Zeitraum von 26 Wochen wurde der primäre Endpunkt einer signifikanten Verbesserung des MG-ADL im Vergleich zu Placebo erreicht, wie auch andere klinische Bewertungsskalen, bsp. QMG. Ravulizumab wird nach einer kurzen „Aufsättigungsphase“ von 2 Wochen im 8-Wochen-Rhythmus intravenös infundiert.</p> <p>H.</p> <ul style="list-style-type: none">• Zilucoplan (Zilbrysq®) ist ein synthetischer, peptidbasierter C5-Komplementinhibitor, der C5 bzw. eine mögliche Aktivität des Spaltprodukts C5b über einen dualen Wirkmechanismus hemmt und der Anfang 2024 als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei erwachsenen Patienten mit AChR-Antikörper positiver generalisierte Myasthenia gravis auf Basis der Phase-3-Studiendaten (Raise) durch die EMA die Zulassung erhielt [13]. Zilucoplan führt zu einer vergleichbaren Absenkung des Komplementfaktors C5 wie Eculizumab und Ravulizumab Die Anwendung wird als subkutane Injektion verabreicht, die nach einer anfänglichen Anleitung/Aufsicht von medizinischem Fachpersonal für die Selbstinjektion durch den Patienten vorgesehen ist. Die täglich zu applizierende Dosis ist Körpergewichts-adaptiert und wird mittels Injektions-Fertigspritze täglich angewendet. Eine fehlerhafte Überdosierung ist damit mit festen Dosierungen in der Injektionspritze nicht möglich. <p>I.</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bei der Behandlung von MG gilt es zwar, das Alter und die Dauer der Erkrankung zu berücksichtigen, entscheidender ist vielmehr das Alter bei Auftreten der Erkrankung (Late-onset MG, LOMG [≥ 50 Jahre] vs. Early-onset MG, EOMG [< 50 Jahre]) Bei älteren PatientInnen bestehen häufig Komorbiditäten, das Ansprechen auf die Behandlung kann erschwert sein und das Knochenmark reagiert teils empfindlicher auf orale Dauerimmunsuppressiva, was die Dosierung beeinflussen kann oder auch das Absetzen potentiell knochenmarkstoxischer Substanzen wie Azathioprin notwendig machen kann. Bei jüngeren PatientInnen ist hingegen ein etwas besseres Ansprechen zu erkennen. Während in der CHAMPION-Studie von Ravulizumab vorwiegend LOMG-Patienten abgebildet werden, dürfte die ADAPT-Studie für Efgartigimod alfa die Versorgungsrealität besser abbilden, mit sowohl EOMG- als auch LOMG-Patienten.</p> <p>Eine Impfung gegen Meningokokken wie bei Komplementinhibitoren ist bei Efgartigimod nicht notwendig, das individuelle Ansprechen ist vergleichbar schnell einzuschätzen und ein Wechsel der Darreichungsform von i.v. auf s.c. und vice versa ist – auch in Abhängigkeit von der persönlichen Situation und den Fähigkeiten und zeitlichen Möglichkeiten des Patienten bzw. der Caregiver rasch umsetzbar</p> <p>Folgende Patienten(-gruppen) können profitieren von einer Zusatz-Therapie mit Efgartigimod profitieren:</p>	<p>Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen den auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In die Studie CHAMPION wurden vorwiegend Personen eingeschlossen, die bei Auftreten der Erkrankung bereits älter als 50 Jahre waren (Late-onset MG, LOMG). In der Studie ADAPT Studie hingegen wurden sowohl Personen mit early onset MG (< 50 Jahre, EOMG) als auch mit LOMG eingeschlossen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">• Patienten mit schwerer generalisierter Symptomatik mit dem Bedarf einer raschen Stabilisierung• Patienten mit chronisch fluktuierenden Verläufen und/oder intermittierende myasthene Krisen,• Patienten, bei denen aufgrund von Nebenwirkungen Langzeit-Immunsuppressiva umgestellt werden müssen daher ein „Therapieloch“ überbrückt werden muss• Patienten, bei denen schnell wirksame GKS in Dosierungen oberhalb der Cushing-Schwelle aufgrund von Ko-Morbiditäten nicht eingesetzt werden können (bsp. schwer beherrschbarer Diabetes mellitus, schwere Osteoporose, schwere psychiatrische Erkrankung, Glaukom, schwere Schlafstörungen oder Depressionen und andere <p>J.</p> <p>Ein schnelles Ansprechen bereits in den ersten 4 Wochen, wie unter Efgartigimod alfa kann bei vielen Patienten beobachtet werden und kann dazu beitragen, Hospitalisierungen zu vermeiden. Die Wirksamkeit von Efgartigimod alfa ist nach den Studiendaten über alle Behandlungszyklen gleichbleibend</p> <p>Für die Therapieplanung ist ein frühes Therapieansprechen bzw. ein direkter Therapieeffekt hilfreich,</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. Christiane Schneider-Gold

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Gemäß aktueller S2k-Leitlinie stellt Efgartigimod alfa für gMG-PatientInnen mit hoher Krankheitsaktivität ein Mittel der 1. Wahl in dem vorliegenden AWG dar.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Wiendl H, Meisel, A., et al., *S2k-Leitlinie: Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome*. DGNeurologie, 2023. **6**(4): p. 307-324.
2. Schneider-Gold, C. and N. E. Gilhus (2021). "Advances and challenges in the treatment of myasthenia gravis." *Ther Adv Neurol Disord* **14**: 17562864211065406.
3. San, P.P. and S. Jacob, *Role of complement in myasthenia gravis*. Front Neurol, 2023. **14**: p. 1277596.
4. Tzartos, S.J. and J.M. Lindstrom, *Monoclonal antibodies used to probe acetylcholine receptor structure: localization of the main immunogenic region and detection of similarities between subunits*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1980. **77**(2): p. 755-9.
5. Mantegazza, R., et al., *Complement Inhibition for the Treatment of Myasthenia Gravis*. Immunotargets Ther, 2020. **9**: p. 317-331.
6. Sanderson, N.S.R., *Complement and myasthenia gravis*. Mol Immunol, 2022. **151**: p. 11-18.
7. Palace, J., J. Newsom-Davis, and B. Lecky, *A randomized double-blind trial of prednisolone alone or with azathioprine in myasthenia gravis*. Myasthenia Gravis Study Group. Neurology, 1998. **50**(6): p. 1778-83.
8. Dewilde, S., et al., *The Burden Patients with Myasthenia Gravis Experience in Terms of Breathing, Fatigue, Sleep, Mental Health, Discomfort and Usual Activities in Comparison to the General Population*. Adv Ther, 2024. **41**(1): p. 271-291.
9. Pesa, J., et al., *The impact of myasthenia gravis severity on work and daily activities*. Muscle Nerve, 2024. **69**(4): p. 428-439.
10. Howard, J.F., Jr., 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): p. 976-986.
11. Howard, J.F., Jr., 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): p. 526-536.
12. Bril, V., et al., *Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study*. Lancet Neurol, 2023. **22**(5): p. 383-394.
13. Howard, J.F., Jr., et al., *Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study*. Lancet Neurol, 2023. **22**(5): p. 395-406.
14. Weiss, M.D., et al., *Improvement of fatigue in generalised myasthenia gravis with zilucoplan*. J Neurol, 2024. **271**(5): p. 2758-2767.
15. Howard, J.F., Jr., et al., *Long-term safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalized myasthenia gravis: interim analysis of the RAISE-XT open-label extension study*. Ther Adv Neurol Disord, 2024. **17**: p. 17562864241243186.
16. Howard, J.F., Jr., et al., *Clinical Effects of the Self-administered Subcutaneous Complement Inhibitor Zilucoplan in Patients With Moderate to Severe Generalized Myasthenia Gravis: Results of a Phase 2 Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Clinical Trial*. JAMA Neurol, 2020. **77**(5): p. 582-592.

17. Howard, J.F., Jr., 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**: p. 1284444.

5.5 Stellungnahme Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Datum	18.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	<i>Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Aufgrund der Überschreitung der 30 Millionen Euro Umsatzgrenze wurde der pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany GmbH (Argenx) zur Neubewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa (Vyvgart®) nach § 35a SGB V aufgefordert. Das Institut für Wirtschaftlichkeit und Qualität im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 1. Juli 2024 die diesbezügliche Nutzenbewertung veröffentlicht. Die Nutzenbewertung bezieht sich auf die Anwendung als Zusatztherapie zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.</p> <p>Johnson & Johnson (J&J) erforscht im gegenständlichen Therapiegebiet den Wirkstoff Nipocalimab und nimmt in diesem Kontext die Möglichkeit einer Stellungnahme zur Nutzenbewertung wahr. Nipocalimab wird derzeit als neue Therapieoption für verschiedene Autoimmunerkrankungen evaluiert, darunter auch in der Indikation gMG (NCT04951622). Nipocalimab ist ein vollständig humaner monoklonaler Antikörper, der mit hoher Affinität die Bindungsstelle von Immunglobulin G (IgG) an dem neonatalen Fc-Rezeptor (FcRn) besetzt und dadurch die Bindung von IgG stört.</p> <p>J&J nimmt zum folgenden allgemeinen Aspekt Stellung:</p> <ul style="list-style-type: none">• Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG in der GKV-Zielpopulation	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Berücksichtigung der vorgelegten Anzahl an AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG in der GKV-Zielpopulation</p> <p>Argenx gibt für die AChR-Antikörper-positiven Erwachsenen mit gMG in der GKV-Zielpopulation einen Anteil von 6290 – 19004 Patientinnen und Patienten an. Dafür zieht Argenx Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper positiver gMG heran, bei denen eine hohe Krankheitsaktivität bzw. -schwere vorliegt. Argenx operationalisiert eine hohe Krankheitsaktivität und -schwere anhand der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung. Dafür zieht er Patientinnen und Patienten heran, die den MGFA-Klassen II – IV zugeordnet wurden und zieht Anteilswerte aus Publikationen heran, die sich auf die jemals im Krankheitsverlauf maximal erreichte MGFA-Klasse beziehen.</p> <p>Es liegen derzeit verschiedene Nutzenbewertungsverfahren vor, in denen die Anzahl an AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten mit gMG vom IQWiG bzw. G-BA bewertet wurden: früheres Verfahren zu Efgartigimod alfa (1), Ravulizumab (2), Zilucoplan (3) sowie Rozanolixizumab (4). Die Verfahren zu Zilucoplan und Rozanolixizumab befinden sich derzeit noch in der Beschlussfassung, die vom G-BA Mitte August geplant ist.</p> <p>In den bisherigen Verfahren zu Efgartigimod alfa (früheres Verfahren zur Erstbewertung) und Ravulizumab wurden vom G-BA für die Teilpopulation der AChR-Antikörper-positiver gMG Patientenzahlen beschlossen, die im Vergleich zu dem vorliegenden Verfahren deutlich höher oder niedriger waren (1, 2). Diese Abweichung wird auch im Bericht des IQWiG erläutert. Die im Beschluss zum früheren Verfahren</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.</p>

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>zu Efgartigimod alfa herangezogenen Patientenzahlen (14000 – 16800 Patientinnen und Patienten) sind insbesondere daher so hoch, da keine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, die eine zusätzliche Behandlung zur Standardtherapie benötigen. Die angegebenen Zahlen beziehen sich demnach auf alle AChR-Antikörper-positiven Erwachsenen mit gMG (1, 5). Hingegen sind die Patientenzahlen im Beschluss zu Ravulizumab (800 - 1200 Patientinnen und Patienten) deutlich zu niedrig, da diese sich ausschließlich auf refraktäre Patientinnen und Patienten mit AChR-Antikörper-positiver gMG beziehen und damit nur einen Teil der vorliegenden GKV-Zielpopulation abbilden (2, 6). Die Patientenzahlen aus den kürzlich veröffentlichten Dossiers bzw. Nutzenbewertungen zu Zilucoplan und Rozanolixizumab (jeweils 3261 bis 5833 Patientinnen und Patienten) liegen unterhalb der Patientenzahlen im vorliegenden Nutzenbewertungsverfahren zu Efgartigimod alfa. In diesen wurde eine hohe Krankheitsaktivität / Krankheitsschwere über den Myasthenia Gravis Activities of Daily Life (MG-ADL)-Score von ≥ 3 bzw. ≥ 6 Punkten operationalisiert und berücksichtigt damit nicht die Kriterien für die Definition einer (hoch-)aktiven generalisierten Myasthenia gravis wie diese in der S2k-Leitlinie aufgeführt werden (3, 4, 7).</p> <p>Die im vorliegenden Verfahren zu Efgartigimod alfa angewandte Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität / -schwere über der MGFA-Klasse entspricht im Vergleich zu den vorherigen Verfahren eher der Definition einer (hoch-)aktiven Erkrankung wie diese in der S2K-Leitlinie beschrieben wird (7).</p> <p>Daher stellen insgesamt aus Sicht von J&J die im vorliegenden Verfahren von Efgartigimod alfa vorgelegten Patientenzahlen trotz der vom IQWiG adressierten methodischen Limitationen eine zutreffendere</p>	

Stellungnehmer: Johnson & Johnson (Janssen-Cilag GmbH)

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Annäherung an die Zielpopulation der AChR-Antikörper-positiven gMG dar als in den vorherigen Verfahren und sollten demnach Berücksichtigung finden.	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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+)*. Vom 16. Februar 2023. 2023 [abgerufen am: 05.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *Ravulizumab (Neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)*. Beschluss vom: 20. April 2023/ 21. September 2023; gültig bis: unbefristet. In Kraft getreten am: 20. April 2023/ 21. September 2023. BAnz AT 14.06.2023 B2/ 05.10.2023 B3. *Neues Anwendungsgebiet (laut Zulassung vom 21. September 2022): Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen Azetylcholinrezeptor (AChR)- Antikörper-positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG)*. 2023 [abgerufen am: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1385-899/2023-09-21_Geltende-Fassung_Ravulizumab_D-878.pdf.
3. IQWiG. *Dossierbewertung. Zilucoplan (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: A24-26. Version: 1.0. Stand: 28.05.2024. IQWiG-Berichte – Nr. 1795*. 2025 [abgerufen am: 04.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7536/2024-03-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Zilucoplan_D-1041.pdf.
4. IQWiG. *Dossierbewertung. Rozanolixizumab (generalisierte Myasthenia gravis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. Projekt: G24-05. Version: 1.0. Stand: 28.05.2024. IQWiG-Berichte – Nr. 1792*. 2025 [abgerufen am: 04.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7546/2024-03-01_Bewertung-Therapiekosten-Patientenzahlen-IQWiG_Rozanolixizumab_D-1042.pdf.
5. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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+)*. Vom 16. Februar 2023. 2023 [abgerufen am: 17.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *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+)*. Vom 20. April 2023. 2023 [abgerufen am: 18.12.2023]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9439/2023-04-20_AM-RL-XII_Ravulizumab_D-878_TrG.pdf.
7. Wiendl H, Meisel A, et al. *Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*. 2022 [abgerufen am: 01.12.2023]. Verfügbar unter: https://dnvp9c1uo2095.cloudfront.net/cms-content/030087_LL_Myasthenia_gravis_2023_V1.2_1685089357760.pdf.

5.6 Stellungnahme Prof. Dr. Jörn Peter Sieb, Neurologische Klinik, HELIOS Hansekllinikum Stralsund

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Chefarzt der Neurologischen Klinik HELIOS Hansekllinikum Stralsund Große Parower Straße 47-53 18435 Stralsund

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hiermit nehme ich als habilitierter Neurologe mit dem klinischen Schwerpunkt neuromuskuläre Erkrankungen, als Chefarzt der neurologischen Fachabteilung am HELIOS Hansekrlinikum Stralsund und als Mitglied in der Leitlinienkommission, Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms', der DGN zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa in der Therapie der generalisierten Myasthenia gravis Stellung.</p> <p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene, chronische, potenziell lebensbedrohliche, Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Signalübertragung beeinträchtigt und so zu einer belastungsabhängigen Schwäche der Willkürmuskulatur führt. Bei den meisten Myasthenie-Patienten kommt es zur Generalisierung ggfs. mit einer Schwäche der respiratorischen Muskeln bis hin zur Beatmungspflicht.</p> <p>Die Symptome der Myasthenia gravis sind abhängig von der betroffenen Muskelgruppe. Es fehlen Biomarker, um den individuellen Krankheitsverlauf vorherzusagen (1-3). Neben der Muskelschwäche leiden die Patienten häufig unter Fatigue (4, 5), Depression und Angst, wodurch die Lebensqualität, die Aktivitäten des alltäglichen Lebens, sowie die Arbeitsfähigkeit der Patienten stark beeinträchtigt werden (6-10). Es besteht das Risiko der myasthenen Krise mit einer Beatmungspflicht. Die Mortalität der myasthenen Krise liegt in Deutschland nach wie vor bei über 10 %, wobei häufig auch längerfristig beatmet werden muss (11).</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In der klinischen Praxis ist daher das primäre Ziel der Myasthenie-Therapie eine möglichst rasche Symptom- und Krankheitskontrolle, die Einsparung oder der Verzicht von Steroiden und eine Reduzierung des individuellen Risikos einer myasthenen Krise. Entsprechend der aktuellen S2k-Leitlinie sollen orale Glukokortikosteroide als „Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden“ und steroidsparende Therapien sollten frühzeitig zum Einsatz kommen (12). In der Nutzenbewertung des IQWiG wird die Therapie mit intravenösen Immunglobulinen in den Kontext einer Notfalltherapie gesetzt. Hier ist darauf hinzuweisen, dass insbesondere in den Jahren um die REGAIN-Studie (Studienbeginn im Jahr 2013) der Einsatz dieser Immunglobuline intermittierend, als Dauertherapie verabreicht wurde. Grund war seinerzeit ein Mangel an Alternativen. Es ist demnach dem zeitlichen Abstand der Studien ADAPT und REGAIN geschuldet, dass der Einsatz hier medizinisch begründet und leitliniengerecht unterschiedlich erfolgte. Es besteht kein Unterschied zwischen den Studienkollektiven. Jeweils wurden Patienten mit hochaktiver Myasthenie behandelt. Es gehört nach wie vor zur klinischen Praxis in Deutschland, dass Patienten mit hochaktiver Myasthenie intravenös intermittierend Immunglobuline erhalten, um den Krankheitsverlauf zu stabilisieren. Keineswegs ist der Einsatz auf die Behandlung akuter Exazerbationen oder Krisen beschränkt. Zur therapeutischen Praxis in Deutschland verweise ich auf eine aktuelle Publikation von Mevius et al. (13) mit Auswertung von Krankenversicherungsdaten.</p>	<p>Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Seit 2017 ist durch die Zulassung von innovativen Medikamenten das Spektrum der therapeutischen Optionen bei der Myasthenie deutlich breiter geworden. Neu sind die Komplementinhibitoren Eculizumab, Ravulizumab und Zilucoplan sowie die Blocker des neonatalen Fc-Rezeptors Efgartigimod und Rozanolixizumab. Entsprechend sieht auch die S2k-Leitlinie vor, dass die Therapie beim Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper (AChR-Ak)-positiven Myasthenie-Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität zusätzlich durch Komplementinhibitoren (Eculizumab, Ravulizumab) oder einem FcRn-Blocker (Efgartigimod) ergänzt werden soll. Ravulizumab und Efgartigimod gelten laut DGN beide als Add-on-Therapie der ersten Wahl für Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität, ebenso wie Eculizumab bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver MG (12). Seit März 2024 stehen mit Rozanolixizumab und Zilucoplan weitere Zusatztherapien zur Standardtherapie im vorliegenden Anwendungsgebiet zur Verfügung.</p> <p>Bei der Therapieentscheidung ist vor allem ein frühes Ansprechen maßgeblich. Ein früher Effekt ist besonders für schwer betroffene Patienten zum Schutz vor myasthenen Krisen und für eine Verbesserung der Lebensqualität hoch relevant. Wichtig bei der Behandlung der Erkrankung ist es, das Alter bei Krankheitsmanifestation und die Dauer der Erkrankung zu berücksichtigen (early vs. late onset).</p> <p>Die Zulassung des Komplementinhibitors Eculizumab (Soliris®) war ein wichtiger Fortschritt für die (schwerbetroffenen) therapierefraktären Myasthenie-Patienten, die nicht ausreichend auf die konventionelle</p>	<p>Eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG wird bei einer aktiven oder hochaktiven gMG empfohlen. Diese Zusatztherapie wird insbesondere als Eskalationstherapie nach Versagen auf die Standardtherapie eingesetzt, kann jedoch bei hochaktiven Krankheitsverläufen auch eine frühzeitige Behandlungsoption darstellen. Als Wirkstoffe erster Wahl werden Eculizumab, Efgartigimod alfa, Ravulizumab und Rituximab genannt.</p> <p>Rituximab ist, wie bereits beschrieben, nicht für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen und spielt keine wesentliche Rolle in der aktuellen deutschen Versorgungssituation.</p> <p>Für den Wirkstoff Ravulizumab ist mit Beschluss vom 20. April 2023 ein Zusatznutzen nicht belegt.</p> <p>Die Zulassung von Eculizumab ist auf die Behandlung therapierefraktärer Patientinnen und Patienten beschränkt und kommt somit nur für eine Teilpopulation des Anwendungsgebietes infrage.</p> <p>Bei den ebenso zur Zusatztherapie zur Standardbehandlung zugelassenen Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan handelt es sich um neue Behandlungsoptionen, die erst vor Kurzem für das vorliegende Anwendungsgebiet zugelassen wurden. Für den Wirkstoff Zilucoplan konnte mit Beschluss vom 15. August 2024 kein Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie gezeigt werden. Zeitgleich wurde im Rahmen einer Orphan Drug-Bewertung des Wirkstoffs Rozanolixizumab für Personen mit Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Aufgrund der erst kürzlich erfolgten Zulassung dieser Wirkstoffe lässt sich deren Stellenwert im klinischen Versorgungsalltag jedoch nicht abschließend beurteilen. Daher werden die beiden</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Therapie ansprechen. Auch wenn die Definition einer refraktären MG insbesondere auch durch die Aktualisierung der S2k-Leitlinie an Bedeutung verloren hat, bleibt Eculizumab eine wichtige Option, weil es auch für Kinder und Jugendliche ab sechs Jahren zugelassen ist und stationär als Notfallmedikament eingesetzt werden kann. Gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie werden die „therapierefraktären“ Patienten nun bei den hochaktiven Krankheitsverläufen miteingeschlossen, weshalb Efgartigimod und Ravulizumab ebenfalls die Patienten von Eculizumab mit abdecken können und somit eine größere Patientenpopulation ansprechen.</p> <p>Ravulizumab ist, wie Eculizumab und Zilucoplan, ein Komplementinhibitor und monoklonaler IgG2/4K-Antikörper, der spezifisch an das Komplementprotein C5 bindet und die Bildung des terminalen Komplements C5b-9 verhindert. Die Wirkstoffe erhalten die frühen Komponenten der Komplementaktivierung, die wichtig für die Opsonisierung von Mikroorganismen und die Elimination von Immunkomplexen sind (14, 15). In der klinischen Praxis bewirken die neuen Substanzen innerhalb von Wochen eine anhaltende, maßgebliche Verbesserung bei gleichzeitig guter Verträglichkeit. Das Ansprechen und die langanhaltende Besserung der Symptome lässt sich dabei sehr gut in MG-ADL und QMG, den zwei wichtigsten und sich ergänzenden Skalen in der Myasthenie, abbilden.</p> <p>Im Fall von Ravulizumab stellt das verlängerte Dosierungsintervall von acht Wochen eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu Eculizumab für die Patienten im Alltag dar (16). Statt 26 Eculizumab-</p>	<p>Wirkstoffe Rozanolixizumab und Zilucoplan nicht als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p> <p>In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Infusionen jährlich sind bei Ravulizumab nur 6 bis 7 Infusionen erforderlich. Hierbei ist zu berücksichtigen, dass lediglich ca. 2/3 der Ravulizumab Patienten mit einer 8-wöchigen Pause ausreichend behandelt werden können. Ein Drittel der Patienten benötigt eine kürzere Pause bzw. eine häufigere Gabe. Nach meiner Erfahrung empfinden Myasthenie-Patienten, deren Zustand sich durch Eculizumab deutlich verbessert hat, die kurzen Infusionsintervalle von zwei Wochen zunehmend als belastend. Auch wird die Therapiedurchführung für die Myasthenie-Zentren, deren Personalressourcen und Infusionsplätze begrenzt sind, durch den Einsatz von Ravulizumab erleichtert.</p> <p>Die Komplementinhibitoren bringen allerdings aufgrund ihrer Wirkweise ein erheblich erhöhtes Risiko einer Meningokokkeninfektion mit sich. Daher muss mindestens zwei Wochen vor dem Start der Therapie gegen Meningokokken geimpft durchgeführt werden und ggf. zusätzlich eine Antibiotikaphylaxe erfolgen (Patienteninfo), wodurch der Therapiebeginn verzögert wird. Zudem ist ein entsprechendes Management bezüglich Auffrischimpfungen notwendig sowie eine verpflichtende Patientenschulung mit entsprechenden Schulungsmaterialien (blaue Hand). Es ist zu beachten, dass das Risiko einer Meningokokken-Erkrankung durch die Impfungen zwar gesenkt wird, jedoch trotzdem fortbesteht (17).</p> <p>Dieses Risiko der Meningokokkeninfektion ist unter der Gabe von FcRn-Inhibitoren, wie Efgartigimod, nicht erhöht. Es ist keine besondere Impfung erforderlich und die Therapie kann unmittelbar eingeleitet werden. Dies ist ein entscheidender Vorteil in der Versorgung schwer erkrankter Myasthenie-Patienten gegenüber anderen Therapien.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Efgartigimod blockiert den neonatalen Fc-Rezeptor- und senkt dadurch den IgG-Autoantikörper-Spiegel. Die Studiendaten der ADAPT-Studie zeigen, dass Efgartigimod einen deutlich schneller einsetzenden Therapieeffekt aufweist als aktuelle Standardtherapien gemäß S2k-Leitlinie bestehend aus Cholinesteraseinhibitoren und oralen Immunsuppressiva, was ein großer klinischer Vorteil ist.</p> <p>Die Ergebnisse des indirekten Vergleiches zwischen der ADAPT-Studie für Efgartigimod und der CHAMPION-Studie für Ravulizumab bzw. der REGAIN-Studie für Eculizumab zeigen, dass bei Patienten, die mit Efgartigimod behandelt wurden, ein früheres Ansprechen erreicht werden konnte. Unter Efgartigimod sprechen die weitaus meisten Patienten in den ersten Wochen der Behandlung an. In den späteren Wochen der Behandlung scheinen sich die Therapien in der Wirksamkeit anzugleichen. Ein Therapiewechsel ist dabei nicht vorgesehen. Wenn Patienten auf Efgartigimod ansprechen, werden sie in der Regel nicht auf ein anderes Präparat umgestellt.</p> <p>Eine Besonderheit von Efgartigimod ist, dass die Therapie individuell angepasst an die Erfordernisse beim jeweiligen Patienten erfolgt (18). Die Fortbehandlung nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus erfolgt abhängig von der individuellen Wirkungsdauer des Medikaments, wodurch eine Überbehandlung vermieden wird. Gleichzeitig erfordert dies ein sorgfältiges Patientenmonitoring zwischen den Behandlungszyklen, um den Zeitpunkt zu identifizieren, an dem eine erneute Efgartigimod-Gabe erforderlich ist. Die unterschiedliche Dauer des Ansprechens auf Efgartigimod konnte in der ADAPT-Studie gezeigt werden (19). Die Flexibilität der</p>	<p>Die Studie ADAPT ist 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. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p> <p>Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Behandlungsmöglichkeit mit Efgartigimod ist gut und ermöglicht eine patientenindividuelle Steuerung der Therapie. Die Medikamentenauswahl hängt insbesondere von der Präferenz und von den Zugangsmöglichkeiten der Patienten abhängig. Aktuell werden vor allem Patienten im MGFA Stadium IIb mit Efgartigimod therapiert. Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, Stralsund	

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literaturverzeichnis

1. Garzón-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castañeda-Cardona C, Rosselli D. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature. *Intractable & rare diseases research*. 2019;8(4):231-8.
2. Keeseey JC. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & nerve*. 2004;29(4):484-505.
3. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and experimental immunology*. 2014;175(3):408-18.
4. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain and behavior*. 2016;6(10):e00538.
5. Ruiten AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscular disorders : NMD*. 2021;31(7):612-21.
6. Jacob S. Refractory Myasthenia Gravis – Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets. *European Neurological Review*. 2018;13:18.
7. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*. 2020;12(7):e9184.
8. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *Journal of neurology*. 2022;269(6):3050-63.
9. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Therapeutic advances in neurological disorders*. 2019;12:1756286419832242.
10. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pöhlau D, Kugler J. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health and quality of life outcomes*. 2010;8:129.
11. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313.
12. Wiendl H. MAea. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. 2022.
13. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, et al. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders*. 2023;33(4):324-33.
14. Alexion. Fachinformation ULTOMIRIS (Stand: 07/2023). 2023.
15. Alexion. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 07/2023). 2023.
16. Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, et al. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM evidence*. 2022;1(5):EVIDoA2100066.
17. Alexion. Leitfaden zur Verringerung von Arzneimittel- und Anwendungsrisiken – Angehörige der Heilberufe. *Ultomoris (Ravulizumab)*. 2023.
18. argenx. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023). 2023.
19. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2021;20(7):526-36.

5.7 Stellungnahme Prof. Dr. Tobias Ruck, Klinik für Neurologie und Leiter der Neuromuskulären Ambulanz und des integrierten Myasthenie-Zentrums Universitätsklinikum Düsseldorf

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. med. Tobias Ruck Stellvertretender Direktor der Klinik für Neurologie und Leiter der Neuromuskulären Ambulanz und des integrierten Myasthenie-Zentrums Universitätsklinikum Düsseldorf Moorenstr. 5 40225 Düsseldorf

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2024 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (> 30 Mio. EUR) im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis veröffentlicht. Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patient*innen mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind.</p> <p>Notwendigkeit der Stellungnahme</p> <p>Myasthenia gravis (MG) ist eine seltene neuromuskuläre Erkrankung, bei der es sich um eine durch Autoimmunantikörper vermittelte Störung der neuromuskulären synaptischen Übertragung handelt. Die Erkrankung ist mit einer signifikant höheren Morbidität und Mortalität sowie reduzierten Lebensqualität assoziiert. Unbehandelt verursacht die Krankheit Muskelschwäche und durch Immobilisation Muskelschwund. In hochakuten Stadien kann die MG lebensbedrohlich werden.</p> <p>Mit den bisher vorwiegend genutzten immunsupprimierenden Therapieoptionen kann bei ca. einem Drittel der Patient*innen keine suffiziente Krankheitskontrolle erreicht werden. Darunter fallen die Einschränkungen der Alltagsfunktion, Berufsunfähigkeit, erhöhtes Infektionsrisiko sowie das Risiko von Exazerbationen und Krisen [1-4]. Zudem können durch die bisher genutzten immunsupprimierenden Therapien relevante Nebenwirkungen wie Leber- und Nierenschäden und ein erhöhtes Malignomrisiko resultieren [5]. Was angesichts des</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>führen. Angesichts der geringen Nebenwirkungen dieser neuen Therapien würde ich das Risiko/Nutzen-Verhältnis in der praktischen Erfahrung als sehr gut einschätzen.</p> <p>Für die Behandlung von MG-Patient*innen mit hoher Krankheitsaktivität und dem Nachweis von AChR-Ak gelten laut DGN-Leitlinie sowohl Efgartigimod alfa als auch Ravulizumab als ein Medikament der ersten Wahl als Add-on zur Standardtherapie sowie auch Eculizumab per Wortlaut der Fachinformation für Patient*innen mit refraktärer MG. Für Therapierefraktärität gibt es allerdings keine einheitliche Definition. Diese orientierte sich bisher lediglich an den Einschlusskriterien der Phase 3 Studie REGAIN mit Eculizumab. Laut der aktuellen S2k-Leitlinie werden diese Patient*innen unter der hochaktiven Erkrankung subsummiert [7].</p> <p>Ein maßgeblicher Faktor für die Therapieentscheidung in der Behandlung der MG ist die Vermeidung von myasthenen Krisen durch ein frühes Ansprechen und einen direkten Therapieeffekt, der nicht erst nach 12-24 Wochen eintritt. Eine Behandlung mit Efgartigimod alfa resultiert in einem frühen Ansprechen, welches patientenrelevant ist. Das entscheidende Instrument zur Messung des Therapieansprechens ist der MG-ADL Score.</p> <p>Um eine Behandlung mit Komplementinhibitoren zu starten, ist zwingend eine vorangehende Meningokokken-Impfung erforderlich, die den Start der Therapie verzögern kann. Die Impfung reduziert das Risiko</p>	<p>In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt. Die zweckmäßige Vergleichstherapie umfasst mehrere, alternative Therapieoptionen. Dabei stellen einzelne Therapieoptionen nur für den Teil der Patientenpopulation eine Vergleichstherapie dar, welche die angegebenen Merkmale zu Patienten- und Krankheitscharakteristika aufweist. Die alternativen Therapieoptionen sind nur in dem Bereich als gleichermaßen zweckmäßig anzusehen, in dem die Patientenpopulationen die gleichen Merkmale aufweisen.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Tobias Ruck

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von Meningokokken-Infektionen und anderer bekapselter Erreger, bietet jedoch keinen vollständigen Schutz.</p> <p>Efgartigimod alfa hat gegenüber den Komplementinhibitoren den Vorteil, dass unter der Therapie mit Efgartigimod alfa keine Notwendigkeit einer Impfung oder Antibiotikaprophylaxe besteht. Somit kann ohne zeitliche Verzögerung mit der Therapie begonnen werden.</p> <p>Letztendlich ist die Wahl des Medikaments vor allem abhängig von der Präferenz sowie den Zugangsmöglichkeiten der Patient*innen.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Dewilde, S., Philips, G., Paci, S., Beauchamp, J., Chirolì, S., Quinn, C., Day, L., Larkin, M., Palace, J., Berrìh-Aknin, S., Claeys, K. G., Muppìdi, S., Mantegazza, R., Saccà, F., Meisel, A., Bassez, G., Murai, H. & Janssen, M. F. 2023. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ open*, 13, e066445.
2. Lehnerer, S., Jacobi, J., Schilling, R., Grittner, U., Marbin, D., Gerischer, L., Stascheit, F., Krause, M., Hoffmann, S. & Meisel, A. 2022. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *Journal of neurology*, 269, 3050-63.
3. Nelke, C., Stascheit, F., Eckert, C., Pawlitzki, M., Schroeter, C. B., Huntemann, N., Mergenthaler, P., Arat, E., Öztürk, M., Foell, D., Schreiber, S., Vielhaber, S., Gassa, A., Stetefeld, H., Schroeter, M., Berger, B., Totzeck, A., Hagenacker, T., Meuth, S. G., Meisel, A., Wiendl, H. & Ruck, T. 2022. Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients. *Journal of neuroinflammation*, 19, 89.
4. Schneider-Gold, C., Hagenacker, T., Melzer, N. & Ruck, T. 2019. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 12, 1756286419832242.
5. Melzer, N., Ruck, T., Fuhr, P., Gold, R., Hohlfeld, R., Marx, A., Melms, A., Tackenberg, B., Schalke, B., Schneider-Gold, C., Zimprich, F., Meuth, S. G. & Wiendl, H. 2016. Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society. *Journal of neurology*, 263, 1473-94.
6. Mevius, A., Jöres, L., Biskup, J., Heidbrede, T., Mahic, M., Wilke, T., Maywald, U., Lehnerer, S. & Meisel, A. 2023. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders*, 33, 324-33.
7. Wiendl H., M. A. e. a. 2022. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie. *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.

5.8 Stellungnahme Prof. Dr. Heinz Wiendl, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie, Münster

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl Direktor Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 Westturm, Ebene 05 48149 Münster

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Wirkstoff Efgartigimod (> 30 Mio. EUR) im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis wird zum 1. Juli erneut durch den Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) bewertet.</p> <p>Efgartigimod wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind.</p> <p>Das Patientenkollektiv in dieser Indikation leidet an einer ausgeprägten Muskelschwäche, einhergehend mit myasthenen Krisen mit lebensbedrohlichem Charakter.</p> <p>Behandlungsmöglichkeiten</p> <p>Gemäß der S2k-Leitlinie erreichen ca. 1/3 der Patienten mit den verlaufsmodifizierenden Therapien der 1. und 2. Wahl keine ausreichende Krankheitskontrolle der hochaktiven gMG. Die Patienten können demnach nicht mehr ihrem Alltag nachgehen, sind berufsunfähig, leiden unter einem erhöhten Infektionsrisiko sowie dem Risiko von Exazerbationen und myasthenen Krisen (Schneider-Gold, Hagenacker et al. 2019, Lehnerer, Jacobi et al. 2022, Nelke, Stascheit et al. 2022, Dewilde, Philips et al. 2023). Diese immunsupprimierenden Therapien können zudem zu Leber- und Nierenschäden und einem erhöhten Malignomrisiko führen (Melzer, Ruck et al. 2016).</p> <p>Zusätzlich zu diesen verlaufsmodifizierenden Therapien sind die Komplementinhibitoren (Ravulizumab, Eculizumab und Zilucoplan) sowie die FcRn-Blocker Efgartigimod und Rozanolixumab als</p>	<p>In der Gesamtschau werden Eculizumab (nur für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmt.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>therapeutische Erweiterung verfügbar. Efgartigimod zeigt hier mit einer schnellen und effektiven Wirksamkeit innerhalb der ersten Wochen nach Therapiebeginn eine wichtige Ergänzung in der medikamentösen Versorgung dieser schwer betroffenen Patienten.</p> <p>Der Effekt von Efgartigimod tritt schnell ein und ist langfristig. Ein entscheidender Vorteil in der Behandlung mit Efgartigimod liegt in der schnellen und unkomplizierten Gabe, da hier, anders als bei den Komplementinhibitoren Ravulizumab, Eculizumab und Zilucoplan, eine Impfung gegen Meningokokken nicht erforderlich ist, um mit der Behandlung starten zu können. Dieser Vorteil zusammen mit der patientenindividuellen Gabe, die näher an der persönlichen Präferenz der Patienten liegt als ein fixes Therapieregimen, reduzieren die Therapielast der Patienten.</p> <p>Der Einsatz von intravenösen Immunglobulinen/Plasmapherese bei Myasthenie-Patienten</p> <p>Es ist nicht korrekt von einer Vorbehandlung mit intravenösen Immunglobulinen und/oder Plasmapherese automatisch auf eine erfolgte Notfalltherapie zur Behandlung von myasthenen Krisen oder Exazerbationen zu schließen. Diese werden nicht immer als Notfalltherapie eingesetzt. Daher kann nicht geschlussfolgert werden, dass die Patienten der Studien Regain und Champion häufiger myasthene Krisen und/oder Exazerbationen vor Studieneinschluss erlitten haben. Den krankheitsspezifischen Merkmalen kann entnommen werden, dass die Patienten der Studien insgesamt eine ähnliche Krankheitsschwere aufweisen, da wichtige Messinstrumente im Anwendungsgebiet der Myasthenia gravis wie der MG-ADL und QMG vergleichbar sind. Wichtig ist auch die Dauer der Erkrankung, die in allen Studien in einem ähnlichen Rahmen bei ca. 10 Jahren liegt.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Epidemiologie in Deutschland</p> <p>Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen/IQWiG bewertet die Patientenzahlen im Rahmen der Nutzenbewertung als plausibel. Eine genaue Schätzung ist aufgrund von Ermangelung belastbarer Zahlen schwer möglich, einige Quellen sprechen von ca. 20 % von insgesamt 30 000 MG-Patienten. Die tatsächliche Zahl liegt vermutlich höher.</p>	<p><u>Erwachsene mit Anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, die für eine Zusatzbehandlung zu einer Standardtherapie in Frage kommen</u></p> <p>ca. 6 300 - 19 000 Patientinnen und Patienten</p>

Literaturverzeichnis

1. Dewilde, S., G. Philips, S. Paci, J. Beauchamp, S. Chirolì, C. Quinn, L. Day, M. Larkin, J. Palace, S. Berrìh-Aknin, K. G. Claeys, S. Muppìdi, R. Mantegazza, F. Saccà, A. Meisel, G. Bassez, H. Murai and M. F. Janssen (2023). "Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG." BMJ Open **13**(1): e066445.
2. Lehnerer, S., J. Jacobi, R. Schilling, U. Grittner, D. Marbin, L. Gerischer, F. Stascheit, M. Krause, S. Hoffmann and A. Meisel (2022). "Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective." J Neurol **269**(6): 3050-3063.
3. Melzer, N., T. Ruck, P. Fuhr, R. Gold, R. Hohlfeld, A. Marx, A. Melms, B. Tackenberg, B. Schalke, C. Schneider-Gold, F. Zimprich, S. G. Meuth and H. Wiendl (2016). "Clinical features, pathogenesis, and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the Guidelines of the German Neurological Society." J Neurol **263**(8): 1473-1494.
4. Nelke, C., F. Stascheit, C. Eckert, M. Pawlitzki, C. B. Schroeter, N. Huntemann, P. Mergenthaler, E. Arat, M. Öztürk, D. Foell, S. Schreiber, S. Vielhaber, A. Gassa, H. Stetefeld, M. Schroeter, B. Berger, A. Totzeck, T. Hagenacker, S. G. Meuth, A. Meisel, H. Wiendl and T. Ruck (2022). "Independent risk factors for myasthenic crisis and disease exacerbation in a retrospective cohort of myasthenia gravis patients." J Neuroinflammation **19**(1): 89.
5. Schneider-Gold, C., T. Hagenacker, N. Melzer and T. Ruck (2019). "Understanding the burden of refractory myasthenia gravis." Ther Adv Neurol Disord **12**: 1756286419832242.

5.9 Stellungnahme Amgen GmbH

Datum	22. Juli 2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa / Vyvgart®
Stellungnahme von	Amgen GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Eignung der Studie APADT zur Nutzenbewertung</p> <p>Nutzenbewertung des IQWiG (S. I.12ff):</p> <p><i>Die Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT ist [...] nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können.</i></p> <p>Anmerkung:</p> <p>Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zur Behandlung der Erkrankung Myasthenia gravis mit Efgartigimod alfa mit einer Studiendauer von 26 Wochen. Wie im Behandlungsregime und mittlerweile in der Produktinformation vorgesehen, wurde Efgartigimod alfa in achtwöchigen Behandlungszyklen mit dazwischenliegenden Pausen abhängig von der patientenindividuellen klinischen Symptomatik angewendet. Die mediane Beobachtungsdauer der Studie betrug 142 Tage (20,3 Wochen). Eine Verkürzung der Beobachtungszeit gegenüber der Gesamtstudiendauer kam vor allem für Patient:innen zustande, die erst nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten und gemäß Studienprotokoll dafür bereits vorzeitig in die Extensionsstudie ADAPT+ übertraten. Dies war notwendig, da ein zusätzlicher Behandlungszyklus nach Woche 18 innerhalb der Gesamtstudiendauer der ADAPT nicht mehr möglich gewesen wäre. Die längeren Behandlungspausen entstanden aufgrund der hohen Wirksamkeit von Efgartigimod alfa. Bei der ADAPT+ handelt es sich um eine bis zu dreijährige, offene Extensionsstudie mit bis zu</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>10 Behandlungszyklen, welche zudem die Langzeitsicherheit und -wirksamkeit von Efgartigimod alfa unterstützend aufzeigt (1).</p> <p>Das IQWiG sieht die durchschnittliche Beobachtungsdauer der Studie ADAPT nun als zu kurz an, um die Daten zur Ableitung eines Zusatznutzens verwenden zu können (2). Dem hingegen hat der G-BA in seiner Erstbewertung von Efgartigimod alfa die Beobachtungsdauer der ADAPT-Studie zwar als Faktor für eine reduzierte Aussagesicherheit der Nachweise einbezogen, die Studie jedoch zur Zusatznutzenableitung vollumfänglich herangezogen: <i>„Im Median wurden die Patientinnen und Patienten dadurch in beiden Armen nur 142 Tage (20,3 Wochen) statt wie geplant 26 Wochen beobachtet. [...] Unsicherheiten ergeben sich vor allem aus dem kurzen Beobachtungszeitraum der herangezogenen Daten. Mit Ausnahme des Endpunktes „MG-ADL AUC“, der einen Vorteil der myasthenen Symptomatik über 20 Wochen zeigt, beziehen sich die Endpunkte zur Morbidität und Lebensqualität auf den 1. Behandlungszyklus, d.h. auf eine Beobachtungsdauer von 8 Wochen. Um die Nachhaltigkeit der Effekte abbilden zu können, wären bewertbare Daten über einen längeren Beobachtungszeitraum notwendig gewesen. [...] In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.“</i> (3)</p> <p>Besonders bei schweren, schubförmigen Erkrankungen wird die kontrollierte Phase von Studien aus ethischen Gründen zum Schutz der Patient:innen generell so kurz wie möglich gestaltet, um auch der Kontrollgruppe zeitnah eine innovative Therapie zu ermöglichen. Vielmehr sollte in dieser seltenen Indikation die Darlegung von randomisierten, kontrollierten Studien (RCT) begrüßt werden.</p>	

Stellungnehmer: Amgen GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>In Übereinstimmung mit der Entscheidung des G-BA in der Erstbewertung zu Efgartigimod alfa in dieser Indikation, ist es wichtig zu betonen, dass die Patient:innen über einen Zeitraum behandelt und beobachtet wurden, der ausreichend ist, um relevante Daten zu sammeln (4, 5). Dass die Daten der ADAPT-Studie ausreichen, wurde in der Erstbewertung des G-BA im Februar 2023 in Form eines beträchtlichen Zusatznutzens für Efgartigimod alfa in der vorliegenden Indikation bestätigt (6). Die Ergebnisse der ADAPT-Studie stellen somit für sich genommen auch in diesem Verfahren eine geeignete Komponente für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa dar.</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>In Übereinstimmung mit der Erstbewertung des G-BA ist die Beobachtungsdauer der Studie ADAPT als ausreichend für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa zu betrachten.</p>	<p>Durch die Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ (siehe weiter oben) unterscheidet sich die Studie ADAPT von den Studien auf der Vergleichsseite in den erzielten medianen Beobachtungsdauern. Die mediane Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT beträgt lediglich 20 Wochen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION bei 26 Wochen lag. Im Gegensatz zu den Studien auf der Vergleichsseite haben somit in der Studie ADAPT ein Großteil der Patientinnen und Patienten die randomisierte kontrollierte Studienphase vorzeitig beendet. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem Unterschied von 6 Wochen in der medianen Beobachtungsdauer nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p>

(Bitte fügen Sie weitere Zeilen an, falls dies notwendig sein sollte.)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: – Vorgeschlagene Änderung: –	
	Anmerkung: – Vorgeschlagene Änderung: –	

Literaturverzeichnis

1. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T , et al. 2024. 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.* 14: 1284444. <http://dx.doi.org/10.3389/fneur.2023.1284444>
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Dossierbewertung vom 25.06.2024. URL: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7580/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1048.pdf [Abgerufen am: 19.07.2024]
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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+) vom 16.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/40-268-9272/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_TrG.pdf [Abgerufen am: 19.07.2024]
4. Wiendl H, Meisel A, et al. 2022. Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087l_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf [Abgerufen am: 19.07.2024]
5. Saccà F, Barnett C, Vu T , et al. 2023. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol.* 270(4): 2096-105. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-022-11517-w>
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. 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+) vom 16.02.2023. URL: https://www.g-ba.de/downloads/39-261-5876/2023-02-16_AM-RL-XII_Efgartigimod-alfa_D-858_BAnz.pdf [Abgerufen am: 19.07.2024]

5.10 Stellungnahme Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/Vyvgart®
Stellungnahme von	<i>Alexion Pharma Germany GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2024 die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®) nach Überschreitung der 30 Millionen-Euro-Umsatzgrenze zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) veröffentlicht [1, 2].</p> <p>Efgartigimod alfa wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)- Antikörper positiv sind. Der Wirkmechanismus von Efgartigimod alfa basiert auf der anhaltenden Reduktion des IgG-Spiegels durch die Funktion als neonataler Fc-Rezeptorantagonist [3].</p> <p>Die Alexion Pharma Germany GmbH (im Folgenden: Alexion) vermarktet die Wirkstoffe Eculizumab (Soliris®) und Ravulizumab (Ultomiris®), die unter anderem zur Behandlung von gMG zugelassen sind. Zudem läuft in diesem Indikationsgebiet aktuell eine Phase III-Studie mit dem Wirkstoff Gefurulumab [4].</p> <p>Aus diesem Grund nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p><u>Bedeutung der gMG und Zugang zu innovativen Therapien</u></p> <p>Die gMG ist eine schwerwiegende chronische Erkrankung, bei der die Lebensqualität auf Dauer negativ beeinflusst wird und die zu lebensbedrohlichen Exazerbationen führen kann [5]. Die gMG zeichnet sich durch ein heterogenes Krankheitsbild aus. Die Symptome können</p>	<p>Die Studie ADAPT ist 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</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>von einer rein okulären Form bis zu einer starken Schwäche der Extremitäten-, Bulbär- und der Atemmuskulatur reichen [6]. Aus diesem Grund soll diesen schwerkranken Menschen der Zugang zu innovativen Therapien und eine Behandlung nach der Leitlinie ermöglicht werden [5].</p> <p>Der pharmazeutische Unternehmer argenx Germany GmbH hat in vorliegenden Nutzendossier die Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Studiendaten aus der Studie ADAPT und Ravulizumab mit Studiendaten aus der Studie CHAMPION sowie Ergebnisse aus dem indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa, ebenfalls mit Studiendaten aus ADAPT und Eculizumab mit Studiendaten aus der Studie REGAIN als Evidenz vorgelegt [2].</p> <p>Die vorgelegten Daten sollten aufgrund der Seltenheit und Schwere der Erkrankung in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.</p> <p><u>Bedeutung von MG-ADL und QMG</u></p> <p>Bei der Nutzenbewertung ist es aus Sicht von Alexion bedeutend, dass sowohl der patientenberichtete Myasthenia-gravis-Activities-of-Daily-Living-(MG-ADL) -Score als auch der arztberichtete QMG (Quantitative Myasthenia gravis) als etablierte Messinstrumente in diesem Krankheitsbild anerkannt und einbezogen werden [7].</p> <p>Mit dem MG-ADL können relevante Symptome und die funktionelle Leistungsfähigkeit bei den Aktivitäten des täglichen Lebens abgebildet werden [8]. Verbesserungen im MG-ADL in Richtung des Normalzustands können eine Steigerung der Lebensqualität, ein</p>	<p>Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. Zudem beträgt die mediane Beobachtungsdauer der Studie ADAPT lediglich 20 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der verschiedenen Behandlungsmodalitäten (zyklisch vs. kontinuierlich) und den daraus resultierenden unterschiedlichen Ansprechen im Studienverlauf, lässt sich bei dem vorliegenden Unterschied in den medianen Beobachtungsdauern nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.</p> <p>Zudem kann auch nicht von einer ausreichenden Ähnlichkeit der in die Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen ausgegangen werden.</p> <p>In der Gesamtschau sind die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten indirekten Vergleiche daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>besseres Wohlbefinden, eine Förderung der Selbstständigkeit und eine Teilnahme an (sozialen) Alltagsaktivitäten bedeuten, die für einen gesunden Menschen selbstverständlich erscheinen [7].</p> <p>Mit dem QMG kann zusätzlich die Ausprägung der Muskelschwäche erfasst werden und es kann die Veränderung der krankheitsspezifischen chronisch fluktuierenden Symptomatik dargestellt werden [9]. In Verbindung mit dem MG-ADL kann dadurch die Krankheitsaktivität umfassend bewertet werden [7].</p> <p>Aus den genannten Gründen kommt den beiden Messinstrumenten MG-ADL und QMG im klinischen Alltag ein hoher Stellenwert zu. Beide Instrumente liefern wichtige Hinweise auf die Symptomatik, die über den MG-ADL hinausgehen und die Patientenrelevanz wird als hoch eingestuft.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Alexion Pharma Germany GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

D. Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss. Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo Wirkstoff: Efgartigimod alfa. 2024.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1815; Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2024.
3. European Medicines Agency. Efgartigimod alfa (Vyvgart) EPAR Produktinformation. Stand: 24.05.2024.
4. Alexion, Astra Zeneca Rare Disease. Our Pipeline. Verfügbar unter: <https://www.astrazeneca.com/our-therapy-areas/pipeline.html#raredisease>. (abgerufen am: 22.07.2024)
5. Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 11.07.2024)
6. Dresser L, Wlodarski R, Reznia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. J Clin Med. 2021 May 21;10(11):2235. doi: 10.3390/jcm10112235. PMID: 34064035; PMCID: PMC8196750.
7. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – Alexion Pharma GmbH Deutschland, Ravulizumab (Ultomiris®), Modul 4a, 2022.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V – argenx Germany GmbH, Efgartigimod alfa (Vyvgart®), Modul 4a, 2024.
9. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity. Neurology. 2005;64(11):1968-70.

5.11 Stellungnahme UCB Pharma GmbH

Datum	22. Juli 2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	<i>UCB Pharma GmbH</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die UCB Pharma GmbH vertreibt seit dem 1. März 2024 in Deutschland die Arzneimittel Rystiggo® (Wirkstoff Rozanolixizumab) und Zilbrysq® (Wirkstoff Zilucoplan) auf Grundlage der für die UCB Pharma SA erteilten Zulassungen, die zum aktuellen Zeitpunkt die folgenden Anwendungsgebiete umfassen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Rystiggo® wird angewendet als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie von generalisierter Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Antikörper-positiv bezüglich Anti-AChR(Acetylcholin-Rezeptor)- oder Anti-MuSK(Muskelspezifische Tyrosinkinase) sind (1). • Zilbrysq® wird angewendet als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind (2). <p>Die UCB Pharma GmbH möchte im Folgenden die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa (Vyvgart®), welcher zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) die Anti-Acetylcholin-Rezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind, angewendet wird, Stellung zu nehmen.</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzen bewertung, I.12, Absatz 2	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt in der veröffentlichten Nutzenbewertung folgende Information an: „Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt“ (3).</p> <p>Das IQWiG kommentiert, dass „im vorliegenden Anwendungsgebiet [...] eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen erforderlich [ist]“ (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH stellen Therapien, die zyklisch angewendet werden, eine Besonderheit in der Versorgung dar. In dieser besonderen Therapiesituation kann der Nutzen eines Wirkstoffs anhand eines Behandlungszyklus beurteilt werden.</p> <p>Klinische Experten bestätigen, dass alle verfügbaren Daten darauf hinweisen, dass es unter FcRn Inhibitoren bei wiederholten Behandlungszyklen zu einem konsistenten Therapieansprechen kommt (4).</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
IQWiG Nutzenbewertung, II.14, Absatz, Stichpunkt 2 ff.	<p>Anmerkung:</p> <p>Das IQWiG gibt in der veröffentlichten Nutzenbewertung zur Einordnung der Patientenzahlen in bisherige Verfahren an, dass „sowohl die Angaben aus den jüngst veröffentlichten Dossiers zu Rozanolixizumab und Zilucoplan [...] als auch die Spanne im Dossier des pU [...] Unsicherheiten auf[weisen]. 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 Schritte 3 und 4) [...]“ (3).</p> <p>Vorgeschlagene Änderung:</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH ist die Operationalisierung der Krankheitsaktivität/-schwere in den Nutzendossiers von Rozanolixizumab und Zilucoplan valider dargestellt. Diese führt aus Sicht der UCB Pharma GmbH zur bestmöglichen Näherung an die adäquate Größe der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet.</p> <p>Die Herleitung der Zielpopulation für erwachsene gMG Patientinnen und Patienten, die Anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind und eine Zusatztherapie zur</p>	<p>Dem vorliegenden Beschluss werden die Angaben des pharmazeutischen Unternehmers zugrunde gelegt.</p> <p>Insgesamt ist die angegebene Anzahl der Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation für die Untergrenze mit Unsicherheiten behaftet und für die Obergrenze überschätzt. Dies ergibt sich u. a. aus der Operationalisierung der Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere, welche ausschließlich unter Berücksichtigung der MGFA-Klassen II bis IV mit Bezug auf den höchsten, jemals im Krankheitsverlauf erreichten Schweregrad</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Standardbehandlung benötigen erfolgt in sechs Schritten. Die UCB Pharma GmbH legt hierfür Auswertungen der AOK Plus Analyse als auch Daten der GWQ-Datenbank vor. Diese wurden auch im Nutzendossier von Efgartigimod alfa verwendet:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Zuerst wird die Anzahl der diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten bestimmt. Auf Basis der AOK Plus Auswertung betrug die Prävalenzrate (PR) für Deutschland 39,3 pro 100.000 Personen (2019) (5). Hochgerechnet entspricht dies in absoluten Zahlen einer Anzahl von 32.614 diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten (6). 2. Es schießt sich die Identifizierung der MG-Patientinnen und Patienten, die neben der Diagnose auch eine MG-spezifische Behandlung erhielten, an. Als MG-spezifische Therapie wurden Pyridostigmin, Glukokortikoide, nicht-steroidale Immunsuppressiva (Azathioprin, Mycophenolat-Mofetil, Cyclosporin, Methotrexat, Cyclophosphamid), Biologika (Eculizumab, Rituximab), IVIG, Plasmaaustausch (Plasma Exchange, PLEX) und Immunadsorption definiert. Die Analyse der AOK Plus Daten ergibt, dass insgesamt 35,55% der Patientinnen und Patienten unbehandelt sind und somit bei der Herleitung der Zielpopulation ausgeschlossen werden 	<p>erfolgte. Dennoch ist eine Anzahl eher im unteren Bereich der angegebenen Spanne als derzeit plausibelste Schätzung der Patientenzahlen im vorliegenden Anwendungsgebiet anzusehen.</p>

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>müssen. Entsprechend erhielten 65,45% aller diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten eine MG-spezifische Therapie, was hochgerechnet 21.346 Patientinnen und Patienten in Deutschland entspricht (6). Anhand der GWQ-Analyse wurden diagnostizierte und behandelte MG-Patientinnen und Patienten erhoben. Wird die PR der GWQ-Auswertungen hochgerechnet, ergibt sich eine Gesamtzahl von 26.211 Patientinnen und Patienten, die eine MG-spezifische Behandlung erhielten. In der GWQ-Auswertung wurden die gleichen Wirkstoffe, bzw. nicht-medikamentösen Verfahren, wie auch in der AOK Plus-Auswertung, berücksichtigt (7). Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 21.346 bis 26.211 diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten, die eine MG-spezifische Therapie erhielten.</p> <p>3. Für eine weitere Eingrenzung der Patientinnen und Patienten, die für das o.g. Anwendungsgebiet infrage kommen, müssen diejenigen Patientinnen und Patienten herausgerechnet werden, die lediglich eine symptomatische, aber keine Standardtherapie erhalten haben. Als</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>symptomatische Therapie führt die DGN-Leitlinie die Gruppe der AChEI auf, von denen Pyridostigmin die erste Wahl ist (8). In der AOK Plus Analyse wurde lediglich Pyridostigmin als symptomatische Therapie identifiziert. Insgesamt erhielten 5.643 Patientinnen und Patienten (26,44%) eine rein symptomatische Behandlung und sind somit nicht für eine Zusatztherapie indiziert. Entsprechend werden alle verbleibenden 15.703 Patientinnen und Patienten weiterhin berücksichtigt (6). Die Auswertung der GWQ-Daten gibt an, dass etwa 75,10% aller behandelten MG-Patientinnen und Patienten eine Standardtherapie erhielten und entsprechend 24,90% rein symptomatisch behandelt wurden und somit für die Herleitung der Zielpopulation nicht weiter berücksichtigt werden (7). Hieraus ergibt sich eine Patientenzahl von 19.684 Patientinnen und Patienten. Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 15.703 bis 19.684 diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten, die eine Standardtherapie und nicht lediglich eine symptomatische Therapie erhalten haben.</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>4. Schritt vier fokussiert sich auf die Eingrenzung der Zielpopulation auf Patientinnen und Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere haben. Die UCB Pharma GmbH ermittelt diesen Anteil an Patientinnen und Patienten mittels des MG-ADL. Für die Untergrenze wird der Anteil der MG-Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß MG-ADL ≥ 6 Punkte definiert. Dieser Anteil umfasst insgesamt 32,66% (9). Als Obergrenze wird der Anteil der MG-Patientinnen und Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere gemäß MG-ADL ≥ 3 Punkte definiert. Insgesamt berichteten 47,00% der MG-Patientinnen und Patienten einen MG-ADL ≥ 3 Punkte (10). Es ergibt sich daher eine Spanne von 5.128 bis 9.252 diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen.</p> <p>5. Im fünften Schritt werden lediglich die Patientinnen und Patienten berücksichtigt, die AChR-Antikörper-positiv sind. Der Anteil der AChR-Antikörper-positiven MG-Patientinnen und Patienten wird anhand der Daten des Deutschen Myasthenie-Registers bestimmt und liegt im Jahr 2022 bei 72,78% (9). Entsprechend ergibt sich eine Spanne von 3.732</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>bis 6.733 AChR-Antikörper positiven diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen.</p> <p>6. Abschließend wird mit der Spanne die Anzahl der GKV Versicherten hergeleitet. Im Jahr 2022 lag der GKV-Anteil bei 87,37% (11,12). Entsprechend ergibt sich eine GKV-Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet von 3.261 bis 5.883 AChR-Antikörper-positiven diagnostizierten MG-Patientinnen und Patienten, die eine Standardtherapie erhalten haben und eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen.</p> <p>Die UCB Pharma GmbH möchte zusätzlich darauf hinweisen, dass das Vorliegen einer gMG keine „hinreichende Annäherung an die Definition der Patientenpopulation mit Bedarf an einer Zusatztherapie“ ist (13).</p> <p>Zwischen der Herleitung der Zielpopulation im vorliegenden Dossier, sowie den Herleitungen der Zielpopulationen in den Dossiers zu Zilucoplan und Rozanolixizumab kommt es, trotz Nutzung gleicher PRs, zu Abweichungen, die sich wie folgt erklären lassen:</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<ul style="list-style-type: none">• bei Efgartigimod alfa wurden 24,90% Patientinnen und Patienten mit rein symptomatischer Therapie in der unteren Grenze der Population (basierend auf GWQ-Datensatz),• sowie 61,99% unbehandelte und rein symptomatisch behandelte Patientinnen und Patienten in der oberen Grenze (AOK Plus Datensatz) eingeschlossen. <p>Diese Patientinnen und Patienten sind nicht für eine Zusatztherapie mit Efgartigimod alfa angezeigt und wurden in der oben beschriebenen Herleitung der Zielpopulation von Rozanolixizumab und Zilucoplan in Schritt 2 und 3 herausgerechnet.</p> <p>Nach zusammenfassender Darstellung der Herleitung der Zielpopulation für das o.g. Anwendungsgebiet ergibt sich eine Spanne für die GKV Zielpopulation von 3.261 bis 5.883 AChR-Antikörper-positiven gMG Patientinnen und Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie eine Zusatztherapie benötigen (14).</p> <p>Aus Sicht der UCB Pharma GmbH bietet die von UCB durchgeführte Analyse, die bestmögliche Näherung an die Größe der Zielpopulation für das vorliegende Anwendungsgebiet. Die</p>	

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Ergebnisse dieser Analysen sollten daher in die Beschlussfassungen der aktuell laufenden AMNOG Verfahren im o.g. Anwendungsgebiet Eingang finden.	

Literaturverzeichnis

1. UCB Pharma S.A. Fachinformation Rystiggo® 140 mg/ml Injektionslösung; 2024 [Stand: März 2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024268>.
2. UCB Pharma S.A. Fachinformation Zilbrysq® 16,6 mg/23 mg/32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze; 2024 [Stand: Mai 2024]. Verfügbar unter: <https://www.fachinfo.de/api/public/fachinfo/pdf/024236>.
3. IQWiG. Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) Nutzenbewertung gemäß § 35 a SGB V; 2024 [Stand: 25.06.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7580/2024-07-01_Nutzenbewertung-IQWiG_Efgartigimod-alfa_D-1048.pdf.
4. G-BA. Mündliche Anhörung gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses hier: Rozanolixizumab (D-1042); 2024 [Stand: 08.07.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/91-1031-1063/2024-07-08_Wortprotokoll_Rozanolixizumab_D-1042.pdf.
5. Mevius A, Jöres L, Biskup J, Heidbrede T, Mahic M, Wilke T, Maywald U, Lehnerer S, Meisel, A. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscular Disorders* 2023; 33(4):324–333. doi: 10.1016/j.nmd.2023.02.002.
6. Ingress-Health HWM GmbH. Epidemiology and Treatment of Myasthenia gravis: A retrospective study using insurance claims in Germany; 2023.
7. Wartmann H, Hoffmann S, Ruck T, Nelke C, Deiters B, Volmer T. 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. doi: 10.1159/000529583.
8. Wiendl H., Meisel A. et al., Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, 2022, DGN, in: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 17.07.2024).
9. Deutsches Myasthenie Register. Auswertung zum Myasthenieregister für die Erfassungsjahre 2021/2022; 2023 [Stand: 11.04.2023]
10. Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R et al. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology* 2021; 97(14):e1382-91. doi: 10.1212/WNL.00000000000012604
11. Statistisches Bundesamt. Bevölkerung nach Nationalität und Geschlecht (Quartalszahlen); 2023 [Stand: 20.06.2023].
12. BMG. Gesetzliche Krankenversicherung Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand Jahresdurchschnitt 2022; 2022 [Stand: 21.03.2023].
13. argenx Germany GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Efgartigimod alfa (Vyvgart®) argenx Germany GmbH Modul 3A; 2024 [Stand: 01.04.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7571/2024_04_01_Modul3A_Efgartigimod_alfa.pdf.
14. UCB Pharma GmbH. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V Zilucoplan (ZILBRYSQ®) UCB Pharma GmbH Modul 3A; 2024 [Stand: 28.02.2024]. Verfügbar unter: https://www.g-ba.de/downloads/92-975-7534/2024_02_28_Modul3A

5.12 Stellungnahme des vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Dr. Andrej Rasch, Paul Bussilliat</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Hintergrund</p> <p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 1. Juli 2024 eine Nutzenbewertung zu Efgartigimod alfa (Vyvgart) von Argenx Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Efgartigimod alfa wird eingesetzt bei Erwachsenen mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt. Als zweckmäßige Vergleichstherapie wurde vom G-BA Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab festgelegt. Bei der erstmaligen Bewertung im Jahr 2023 hat der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen festgestellt. Die nun eingereichten indirekten Vergleiche gegenüber den zweckmäßigen Vergleichstherapien zieht das IQWiG jedoch nicht heran, da die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich seien. Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer der zulassungsbegründenden Studie sei zudem zu kurz. Aus diesem Grund sieht das IQWiG keinen Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen.</p>
<p>Kriterien der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nicht nachvollziehbar</p> <p>Es ist grundsätzlich kritisch anzumerken, dass die vom G-BA veröffentlichten „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zwar nachvollziehbare und damit begrüßenswerte Informationen zur Recherchestrategie sowie zu Ergebnissen dieser Recherche bieten, jedoch die eigentliche Festlegung der zweckmäßigen</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Vergleichstherapie nicht dargelegt werden. Dabei geht es insbesondere um die Interpretation des § 6 Abs. 3 Nr. 4 des 5. Kapitels der VerFO: „Die Vergleichstherapie soll nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zur zweckmäßigen Therapie im Anwendungsgebiet gehören.“ Um die Entscheidung des G-BA zur Festlegung bzw. zur Änderung der zVT nachvollziehen zu können, sind hierzu tragende Gründe für die Festlegung zur zweckmäßigen Vergleichstherapie notwendig. Diese sollten regelhaft vom G-BA zusammen mit den „Informationen zur zweckmäßigen Vergleichstherapie“ zur Verfügung gestellt werden.</p>	

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer:

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung <i>Falls Literaturstellen zitiert werden, müssen diese eindeutig benannt und im Anhang im Volltext beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	
	Anmerkung: Vorgeschlagene Änderung:	

Literatur:

5.13 Stellungnahme Prof. Dr. Andreas Meisel, Integriertes Myasthenie Zentrum/ Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie/Centrum für Schlaganfallforschung, Charité, Berlin

Datum	22.07.2024
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Univ.-Prof. Dr. Andreas Meisel Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin Charitéplatz 1 10117 Berlin

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Wie schätzen Sie das frühe Ansprechen unter Efgartigimod im Vergleich zu anderen Therapien ein?</p> <p>Zunächst werden hier zusammenfassend die allgemeinen seit vielen Jahrzehnten in der Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) eingesetzten Standardtherapien beschrieben. Für diese liegt zwar wenig bis keine Studienevidenz vor, aber viel praktische Erfahrung.</p> <p>Die Wirkung des Acetylcholinesterase-Hemmers Pyridostigmin, der zur symptomatischen Therapie eingesetzt wird, setzt bei der oralen Gabe bei 30 bis 60 Minuten ein. Diese symptomatische Therapie, die keinen krankheitsmodifizierenden Charakter hat, ist regelhaft alleine für die meisten Patienten mit gMG nicht hinreichend. Die zusätzlich notwendigen verlaufsmodifizierenden allgemeinen Standardtherapien bestehen zum einen aus den Steroiden. Die Steroide benötigen der allgemeinen praktischen Erfahrung nach (RCTs fehlen) höhere Dosierungen (in der Regel 1mg/kg Körpergewicht) und mindestens 3-4 Wochen bis zum Wirkungseintritt. Nicht selten kommt es in den ersten Tagen zu einer relevanten Verschlechterung der myasthenen Beschwerden (sogenannter Steroid-Dip). Wegen der typischen Steroidnebenwirkungen ist eine steroidsparende Therapie (1. Wahl Azathioprin, 2. Wahl Mycophenolat Mofetil; sowie Thymektomie, sofern indiziert) nötig, deren Wirkung, sofern sie eintritt, nicht vor 9 - 12 Monate zu erwarten ist. (1)</p> <p>Die Plasmapherese / Immunadsorption und intravenösen Immunglobuline (IVIg) wirken nach wenigen Tagen bzw. 1-2 Wochen. Diese Therapien sind entsprechend Zulassung und Leitlinie in der Regel</p>	<p>Unter einer „Standardtherapie“, wie sie im zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa benannt wird, wird seitens des G-BA eine Therapie aus Cholinesterase-Inhibitoren und/oder einer immunsuppressiven Basistherapie (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva) verstanden.</p> <p>Intravenöse Immunglobuline sowie eine Plasmapherese oder Immunabsorption werden erst bei Versagen der genannten</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>der schweren Exazerbation bzw. lebensbedrohlichen myasthenen Krise vorbehalten.(1)</p> <p>Die Wirkung von Efgartigimod zeigte sich in der ADAPT-Studie gemessen an den relevanten Outcome-Parametern MG-ADL (primärer Endpunkt), QMG, MG-QoL und MGC im Vergleich zur Placebo-Gruppe schon eine Woche nach Beginn der Zyklus-Therapie (4 Infusionen im wöchentlichen Abstand) mit einem maximalen Effekt nach 4 Wochen (2). Die bisher publizierten Real World Daten unterstützen die Einschätzung der o.g. raschen Wirkung von Efgartigimod (3,4). Dabei handelt es sich um einen im Vergleich zu den o.g. Therapien sehr raschen und starken Wirkeffekt.</p>	<p>Therapieoptionen bzw. als Therapie einer myasthenen Krise empfohlen. Somit bilden diese Optionen eine andere Therapiesituation als das Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa ab.</p> <p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Wie wichtig ist es für den Patienten früh unter der Therapie eine Symptomlinderung zu erfahren?</p> <p>Hauptziel der Behandlung von MG-Patienten ist die frühzeitige Krankheits- und Symptomkontrolle, die mindestens einen Zustand <i>patient-acceptable symptom state</i> (bzw. minimalen Manifestation, minimale Symptomexpression, Remission) entspricht. Die bisherigen Standardtherapien (s.o.) können dieses Ziel zwar für einen Teil der MG-Patienten erreichen sofern diese die Therapie vertragen, benötigen dafür aber in der Regel zu lange Zeiträume. Zudem lässt sich für einen relevanten Anteil der Patienten dieses Therapieziel auch im Langzeitverlauf nicht erreichen. Damit verbunden ist eine erhebliche Krankheitsbelastung einschließlich psychischen Komorbiditäten (5-7). Mit dem moderne Immunmodulator Efgartigimod kann das Hauptziel einer raschen Symptomverbesserung und Krankheitskontrolle innerhalb weniger Wochen bei den meisten Patienten erreicht werden (s.o.), was</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
aus Sicht der Patienten und Behandler einen erheblichen Zusatznutzen darstellt. Konsequenterweise empfiehlt die Leitlinie daher für Patienten mit (hoch-)aktiven Verläufen der generalisierten AChR-Antikörper positiven gMG eine Therapie mittels der modernen Immunmodulatoren (1).	
Ist der MG-ADL ein entscheidendes patientenrelevantes Messinstrument? Der MG-ADL Score hat sich in der klinischen Forschung zur gMG als wichtigstes Messinstrument für den Schweregrad der Erkrankung und zur Messung des Verlaufs durchgesetzt. Dies zeigt sich vor allem auch daran, dass alle zulassungsrelevanten klinischen Interventionsstudien (2, 8-11) den MG-ADL für den primären Endpunkt eingesetzt haben. Hierbei wird bzw. wurde wie in der ADAPT-Studie in erster Linie die Veränderung von Baseline bewertet (2). Als vergleichsweise einfach einzusetzendes Messinstrument und als Patient Reported Outcome Measure (PROM) kann man mit dem MG-ADL schnell den aktuellen Schweregrad der Erkrankung und Veränderungen im Krankheitsverlauf erfassen. Dieser spiegelt vor allem auch die aktuelle individuelle Krankheitsbelastung der Patienten wider. Der als objektiver geltende QMG (Quantitative Myasthenia Gravis) Score, der ebenfalls in den modernen klinischen Studien regelhaft eingesetzt wird, korreliert gut mit dem MG-ADL score. Eine starke Korrelation besteht insbesondere für die jeweils relativen Veränderungen im MG-ADL und QMG score (12). Damit bietet sich der MG-ADL Score auch als einfacher Verlaufsparemeter für die Erfassung der Wirksamkeit von Medikamenten an. Die Deutsche Myasthenie-Leitlinie wie auch ein internationales Experten-Gremium empfiehlt daher, den MG-ADL Score regelmäßig zur Erfassung des Schweregrades und der	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Verlaufsbeurteilung einzusetzen. Der QMG-Score soll gezielt ergänzend zum niederschwellig eingesetzten MG-ADL verwendet werden (1, 13). Der breite Nutzen der Behandlung mit Efgartigimod zeigt sich auch in der beträchtlichen und dauerhaften Verbesserung von HRQoL-Endpunkten, die über unmittelbare Linderung der Symptome von gMG hinaus gehen (14).</p>	
<p>Wie vergleichbare sind die Unterschiede in den Patientenpopulationen der Phase-III-Studien, insbesondere in ADAPT (Efgartigimod), CHAMPION (Ravulizumab) und REGAIN (Eculizumab)?</p> <p>Die Einschluss- und Ausschlusskriterien zwischen den genannten Studien sind ähnlich, insbesondere in Bezug auf den Schweregrad, Dauer der Erkrankung und Therapieintensität (2,10,11).</p> <p>Direkte Vergleiche hinsichtlich der Wirksamkeit zwischen den Vertretern der FcRn- und C5-Substanzklassen (2, 8-11) und ihren Vertretern wurden anhand der vorliegenden Studiendaten durchgeführt (15). Diese sprechen zwar für einen Vorteil der FcRn-Inhibitoren, sind aber auf Grund möglicher Unterschiede in den Studienpopulationen und den unterschiedlichen Zeitpunkten der Erfassung der primären Endpunkte nur begrenzt aussagekräftig. So können länderspezifische Effekte auf Grund von Unterschieden im Behandlungssetting und den Therapiestandards Einfluss auf das Studienergebnis haben, so z.B. auf die Placebo-Rate. Ebenso kann der häufigere Einsatz von IVIG zur Therapie der gMG in den USA und Westeuropa im Vergleich zu Osteuropa einen Einfluss auf die Therapie inkl. Rescue-Therapie haben. Eine genaue Analyse des Einflusses einer Vielzahl solcher Faktoren ist nicht möglich. Hier wären Head-to Head RCTs und/oder große Real-World-Datensätze notwendig. Hinzu kommt, dass derzeit nicht ausgeschlossen werden kann bzw. es sogar</p>	<p>Unabhängig von den Unterschieden im Studiendesign und den daraus resultierenden Unterschieden in Behandlungs- und Beobachtungsdauer zeigen sich auch in beiden indirekten Vergleichen Unterschiede zwischen den jeweils eingeschlossenen Patientenpopulationen.</p> <p>Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pharmazeutische Unternehmer auf der Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Personen mit refraktärer, Anti-AChR-Antikörper-positiver gMG eingeschlossen wurden. Auf der Interventionsseite bildet der pharmazeutische Unternehmer in Anlehnung an die Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation der Studie ADAPT, die dem refraktären Patientenkollektiv der Vergleichsstudie ausreichend ähneln soll. Die angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT weichen jedoch insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden.</p> <p>Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich unter anderem in den Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>wahrscheinlich ist, dass C5-I und FcRn-I trotz fast identischer Zulassungskriterien in unterschiedlichen Patienten-Untergruppen unterschiedlich gut wirken.</p>	<p>Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. In der Studie REGAIN war eine Notfalltherapie im Studienverlauf häufiger notwendig als in der Studie ADAPT. Es kann also nicht abgeleitet werden, dass die gebildete refraktäre Teilpopulation der Studie ADAPT ausreichend ähnlich mit der Studienpopulation der Studie REGAIN für einen indirekten Vergleich ist.</p> <p>Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich wesentliche Unterschiede zwischen den auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten. In die Studie CHAMPION wurden vorwiegend Personen eingeschlossen, die bei Auftreten der Erkrankung bereits älter als 50 Jahre waren (Late-onset MG, LOMG). In der Studie ADAPT Studie hingegen wurden sowohl Personen mit early onset MG (< 50 Jahre, EOMG) als auch mit LOMG eingeschlossen. Darüber hinaus lagen auch Unterschiede in der Häufigkeit einer Notfalltherapie im Studienverlauf vor.</p>
<p>Spielt in der Behandlung der gMG-Patienten das Therapie-Schema eine Rolle?</p> <p>Zunächst muss die Behandlung entsprechend der Leitlinien-Empfehlungen bzw. Zulassungen erfolgen. In Bezug auf die modernen Immunmodulatoren ergeben sich jedoch kaum Unterschiede, da der Einsatz von C5-I und FcRn-I bei der (hoch-)aktiven AChR-Antikörper-positiven gMG empfohlen wird (1). (Für den FcRn-I Rozanolixizumab ist auch der Einsatz bei der (hoch-)aktiven MuSK-Antikörper-positiven gMG möglich.)</p> <p>Ein wichtiges Kriterium für die Wahl des eingesetzten Medikaments spielen Patientenpräferenzen, zu denen die Applikationsart und Frequenz gehören. FcRn-I und C5-I können entsprechend Zulassung und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Leitlinien-Empfehlung intravenös oder subkutan verabreicht werden. Neben einer regelmäßigen Gabe in der Erhaltungstherapie (z.B. Ravulizumab alle 8 Wochen) ist die wiederholte bedarfsgemäße Zyklusgabe (z.B. Efgartigimod in 4 Gaben im wöchentlichen Abstand) zu einem neuen Therapiestandard geworden (1).</p> <p>Hinsichtlich der Wahl des Medikaments spielt aus den o.g. Gründen zunächst häufig die Wirksamkeit, Wirkungsdauer und ggf. auftretende Nebenwirkungen keine Rolle, da diese im Vorfeld der Therapie nicht vorhersehbar sind. Entscheidend ist dann vor allem die Patientenpräferenz, vor allem hinsichtlich der o.g. Schemata. Aus den vorliegenden Studiendaten, den publizierten Real-World-Daten und den praktischen Erfahrungen heraus, kann derzeit kein sicherer Vorteil eines Medikaments und des entsprechenden Therapieschemas gegenüber einem anderen Medikament abgeleitet werden.</p> <p>Zudem muss berücksichtigt werden, dass es in der klinischen Praxis auch bei den C5-I wie den FcRn-I Non-Responder gibt, die mit Medikamenten der jeweiligen anderen Substanzklasse erfolgreich behandelt werden können. Dies ist pathophysiologisch plausibel. Allerdings fehlen hierzu noch belastbare Real-World-Daten.</p>	
<p>Welche Rolle spielt für die Wahl der Therapie die Tatsache, dass keine Notwendigkeit der Impfung unter Efgartigimod besteht?</p> <p>Eine wichtige Rolle aus Sicht der Patienten und Behandler kann die Notwendigkeit einer Impfung spielen. Grundsätzlich gilt die Empfehlung, das (therapeutisch) immunsupprimierte Patienten entsprechend den RKI-Empfehlungen geimpft werden sollten. Dies gilt auch für entsprechend behandelte gMG-Patienten (1). Da jedoch ein Teil der MG-Patienten im zeitlichen Zusammenhang mit Impfungen Exazerbationen der gMG erlebt haben, kann für diese Patienten und</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>den Behandler die fehlende Notwendigkeit einer Impfung ein wichtiges Argument für die Wahl des Therapeutikums sein. Für die C5-I ist die Impfung gegen Meningokokken die notwendige Voraussetzung. In Ausnahmen kann als Alternative eine Antibiotika-Prophylaxe eingesetzt werden, jedoch nur Übergangsweise, bis die Impfung erfolgt ist (1).</p>	
<p>Ist die Wirksamkeit von Efgartigimod aus dem 1. Zyklus reproduzierbar mit den Folgezyklen?</p> <p>Die vorliegenden Studiendaten, insbesondere aus ADAPT+ sprechen dafür, dass sowohl die Reduktion des Gesamt-IgG- und AChR-Ak-Spiegels als auch der klinische Effekt bei den Respondern sehr gut auch in den Folgezyklen reproduzierbar ist (16). Dies bestätigt auch die klinische praktische Erfahrung über mehrere Jahre.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Literaturverzeichnis

- 1) Wiendl H, Meisel A- Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien (abgerufen am 22.07.2024)
- 2) Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol.* 2021 Jul;20(7):526-536.
- 3) Suzuki S, Uzawa A, Nagane Y, Masuda M, Konno S, Kubota T, Samukawa M, Ishizuchi K, Tokuyasu D, Handa H, Yasuda M, Kawaguchi N, Kimura T, Suzuki Y, Sugimoto T, Minami N, Takahashi MP, Murai H, Utsugisawa K. Therapeutic Responses to Efgartigimod for Generalized Myasthenia Gravis in Japan. *Neurol Clin Pract.* 2024 Jun;14(3):e200276.
- 4) Frangiamore R, Rinaldi E, Vanoli F, Andreetta F, Ciusani E, Bonanno S, Maggi L, Gallone A, Colasuonno A, Tramacere I, Cheli M, Pinna A, Mantegazza R, Antozzi C. Efgartigimod in generalized myasthenia gravis: A real-life experience at a national reference center. *Eur J Neurol.* 2024 Apr;31(4):e16189.
- 5) Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, Stascheit F, Krause M, Hoffmann S, Meisel A. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol.* 2022 Jun;269(6):3050-3063. doi: 10.1007/s00415-021-10891-1.
- 6) Marbin D, Piper SK, Lehnerer S, Harms U, Meisel A. Mental health in myasthenia gravis patients and its impact on caregiver burden. *Sci Rep.* 2022 Nov 11;12(1):19275. doi: 10.1038/s41598-022-22078-3.
- 7) Funke M, Eveslage M, Zschüntzsch J, Hagenacker T, Ruck T, Schubert C, Schroeter M, Meisel A, Wiendl H, Hoffmann S, Lünemann JD. Fatigue and associated factors in myasthenia gravis: a nationwide registry study. *J Neurol.* 2024 Jun 13. doi: 10.1007/s00415-024-12490-2.
- 8) Bril V, Drużdż A, Grosskreutz J, Habib AA, Mantegazza R, Sacconi S, Utsugisawa K, Vissing J, Vu T, Boehnlein M, Bozorg A, Gayfieva M, Greve B, Woltering F, Kaminski HJ; MG0003 study team. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023 May;22(5):383-394.
- 9) Howard JF Jr, Bresch S, Genge A, Hewamadduma C, Hinton J, Hussain Y, Juntas-Morales R, Kaminski HJ, Maniaol A, Mantegazza R, Masuda M, Sivakumar K, Śmitowski M, Utsugisawa K, Vu T, Weiss MD, Zajda M, Boroojerdi B, Brock M, de la Borderie G, Duda PW, Lowcock R, Vanderkelen M, Leite MI; RAISE Study Team. Safety and efficacy of zilucoplan in patients with generalised myasthenia gravis (RAISE): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study. *Lancet Neurol.* 2023 May;22(5):395-406
- 10) Vu T, Meisel A, Mantegazza R, Annane D, Katsuno M, Aguzzi R, Enayetallah A, Beasley KN, Rampal N, Howard JF. Terminal Complement Inhibitor Ravulizumab in Generalized Myasthenia Gravis. *NEJM Evid.* 2022 May;1(5):EVIDoA2100066.

- 11) Howard JF Jr, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, Jacob S, Vissing J, Burns TM, Kissel JT, Muppidi S, Nowak RJ, O'Brien F, Wang JJ, Mantegazza R; REGAIN Study Group. 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 Dec;16(12):976-986.
- 12) Vissing J, O'Brien F, Wang JJ, Howard JF Jr. Correlation between myasthenia gravis-activities of daily living (MG-ADL) and quantitative myasthenia gravis (QMG) assessments of anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalized myasthenia gravis in the phase 3 regain study. *Muscle Nerve.* 2018 Aug;58(2):E21-E22. doi: 10.1002/mus.26152.
- 13) Meisel A, Saccà F, Spillane J, Vissing J; MG Collegium Sub-committee. Expert consensus recommendations for improving and standardising the assessment of patients with generalised myasthenia gravis. *Eur J Neurol.* 2024 Jul;31(7):e16280. doi: 10.1111/ene.16280.
- 14) Saccà F, Barnett C, Vu T, Peric S, Phillips GA, Zhao S, Qi CZ, Gelinas D, Chirolì S, Verschuuren JJGM. Efgartigimod improved health-related quality of life in generalized myasthenia gravis: results from a randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 study (ADAPT). *J Neurol.* 2023 Apr;270(4):2096-2105.
- 15) Saccà F, Pane C, Espinosa PE, Sormani MP, Signori A. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol.* 2023 Dec;30(12):3854-3867
- 16) Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker JL, Murai H, Meisel A, Beydoun SR, Pasnoor M, Guglietta A, Van Hoorick B, Steeland S, T'joen C, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R; ADAPT+ Study Group. 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.* 2024 Jan 17;14:1284444.

E. Anlagen

1. Wortprotokoll der mündlichen Anhörung

Mündliche Anhörung



gemäß 5. Kapitel § 19 Abs. 2 Verfahrensordnung
des Gemeinsamen Bundesausschusses

hier: Efgartigimod alfa

Videokonferenz im Hause des Gemeinsamen Bundesausschusses in Berlin

am 5. August 2024

von 12:24 Uhr bis 13:24 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Argenx Germany GmbH**:

Herr Wolff

Herr Dr. Derwand

Frau Struck

Frau Dr. Saber

Angemeldete Teilnehmende der **Neuromuskulären Ambulanz, St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum**:

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold

Angemeldeter Teilnehmender des **HELIOS Hansekrankenhauses Stralsund**:

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Düsseldorf**:

Herr Prof. Dr. Ruck

Angemeldeter Teilnehmender des **Universitätsklinikums Charité Berlin**:

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Merck Healthcare Germany GmbH**:

Frau Raab

Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Johnson & Johnson**:

Herr Dr. Sindern

Herr Auerbach

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Amgen GmbH**:

Frau Dr. Buchholz

Frau Kralewski

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Alexion Pharma Germany GmbH**:

Frau Dr. Salmen

Herr Prager

Angemeldete Teilnehmende der Firma **UCB Pharma GmbH**:

Frau Dr. Dehmlow

Frau Dr. Nau

Angemeldete Teilnehmende des **Bundesverbandes der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI)**:

Frau Harder

Herr Dr. Wilken

Angemeldeter Teilnehmender des **Verbandes Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa)**:

Herr Bussilliat

Beginn der Anhörung: 12:24 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren! Herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Wir sind jetzt bei der Anhörung Efgartigimod alfa zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis, eine Orphan-Bewertung, die jetzt über die 30 Millionen Euro gegangen ist und damit der regulären Nutzenbewertung unterzogen wird.

Basis der heutigen Anhörung ist die Dossierbewertung des IQWiG vom 25. Juni dieses Jahres, zu der Stellungnahmen abgegeben haben: zum einen der pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany, als weitere pharmazeutische Unternehmer Alexion Pharma Germany, Amgen, Johnson & Johnson, Merck Healthcare Germany und UCB Pharma, als Kliniker Herr Professor Dr. Ruck vom Universitätsklinikum Düsseldorf, Frau Professor Dr. Schneider-Gold vom St. Josef Hospital der Ruhr-Universität Bochum, Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hanseklinikum Stralsund, Herr Professor Dr. Meisel von der Charité hier in Berlin und Herr Professor Dr. Wiendl vom Universitätsklinikum Münster. Als Verbände haben der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie eine Stellungnahme abgegeben.

Ich muss zunächst die Anwesenheit feststellen, da wir heute wieder ein Wortprotokoll führen. Für den pharmazeutischen Unternehmer Argenx Germany müssten anwesend sein Herr Wolff, Herr Dr. Derwand, Frau Struck und Frau Dr. Saber, für die Neuromuskuläre Ambulanz des St. Josef Hospitals der Ruhr-Universität Bochum Frau Professor Dr. Schneider-Gold, für das HELIOS Hanseklinikum Stralsund Herr Professor Dr. Sieb, für das Universitätsklinikum Düsseldorf Herr Professor Dr. Ruck, für das Universitätsklinikum Charité Berlin Herr Professor Dr. Meisel – Fragezeichen –, für Merck Healthcare Germany Frau Raab und Frau Giesl, für Johnson & Johnson Herr Dr. Sindern und Herr Auerbach, für Amgen Frau Buchholz und Frau Kralewski, für Alexion Pharma Germany Frau Dr. Salmen und Herr Prager, für UCB Pharma Frau Dr. Dehmlow und Frau Dr. Nau, für den Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie Frau Harder und Herr Dr. Wilken sowie für den vfa Herr Bussilliat. Ist noch jemand in der Leitung, der nicht aufgerufen wurde? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Ich gebe zunächst dem pU die Möglichkeit, einzuführen. Dann steigen wir in die Frage-und-Antwort-Runde ein, wobei ich ausdrücklich sage, dass nur die Bänke und die Patientenvertretung Fragen stellen dürfen und nicht mitbewerbende Unternehmer. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Wolff, bitte schön.

Herr Wolff (Argenx): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. Bevor ich anfangen würde, würde ich gerne das Anhörungsteam kurz vorstellen: Neben mir, Detlef Wolff, Geschäftsführer Argenx Germany GmbH, sitzen Frau Dr. Helia Saber von SmartStep, Frau Karolin Struck, SmartStep, und Herr Dr. Roland Derwand, Head of Medical Affairs EMEA bei Argenx.

Heute sprechen wir über Efgartigimod alfa als den ersten Vertreter der neonatalen Fc-Rezeptor-Antagonisten in der zweiten Bewertung für die Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis. Ich würde mich der Einfachheit halber im weiteren Verlauf des Einstiegs auf das Kürzel gMG fokussieren, um damit für uns alle Zeit zu sparen.

Bevor ich anfangen würde, würde ich gerne einige krankheitsspezifische Aspekte der Krankheit hervorheben. Die Herausforderungen für die Patienten, die unter einer gMG leiden, sind vielfältig und komplex und führen zu einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität. Die Symptome dieser Patienten umfassen im Alltag zum Beispiel das Sehen von Doppelbildern oder Probleme bei für uns ganz normalen Alltagsaktivitäten. Zum Beispiel können sich diese Patienten nicht einmal mehr die Zähne putzen. Das führt teilweise zu schwerer Symptomatik

mit Schluck- und Atemstörungen. Die Konsequenzen dieser Symptome sind eine erhebliche Beeinträchtigung der Selbstständigkeit, weshalb auch zwei Drittel dieser Patienten einen Behindertenstatus haben.

Im gesamten Krankheitsverlauf erleiden leider immer noch mehr als ein Viertel dieser Patienten eine myasthene Krise. In diesen Phasen verschlechtert sich die Muskelschwäche akut und oft in lebensbedrohlichem Ausmaß. Die Konsequenz dieser Verschlechterung ist die Einlieferung in die Notaufnahme bzw. die Aufnahme auf die Intensivstation. Leider versterben bis heute immer noch 12 Prozent dieser Patienten. Wie Sie sich vorstellen können, führt das zu erheblichen psychischen Belastungen. Circa die Hälfte dieser Patienten leidet unter Angststörungen und mehr als ein Drittel unter Depressionen. Letztendlich wurde auch aus diesem Bedarf heraus die S2k-Leitlinie aktualisiert.

Die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung der Lebensqualität der Patienten steht als Therapieziel an allererster Stelle. Wir haben mit den beiden adjustierten indirekten Vergleichen gegenüber der zVT gezeigt, dass genau dieses Therapieziel mit Efgartigimod schneller erreicht wird. Dem ist das IQWiG in seiner Bewertung nicht gefolgt. Wie in unserer Stellungnahme ausgeführt, widerspricht Argonx dieser Bewertung. Aus unserer Perspektive sind deshalb insbesondere die folgenden drei Punkte für die heutige mündliche Anhörung von Bedeutung: Die Studie ADAPT mit dem geplanten Studiendesign ist adäquat und lässt die Ableitung eines Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studie ADAPT und der Komparator-Studien sind ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich, und die Eignung der vorliegenden Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens von Efgartigimod, welche sich in einem frühen und starken Ansprechen über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg konsistent zeigt.

Zu Punkt 1: Das IQWiG bewertet die Beobachtungsdauer der Studie ADAPT als nicht ausreichend. Aus unserer Sicht ist die Studie ADAPT mit der Beobachtungsdauer von durchschnittlich 20 Wochen bewertungsrelevant und angemessen für dieses Krankheitsbild. Der G-BA hat schließlich die Studie ADAPT mit dem bekannten Studiendesign bereits im ersten AMNOG-Verfahren zur Ableitung eines beträchtlichen Zusatznutzens herangezogen. Die Beobachtungsdauer hat dabei lediglich die Aussagekraft beeinflusst, jedoch nicht das Ausmaß des Zusatznutzes. Somit sind Aussagen zum Zusatznutzen aus der Studie aus unserer Sicht ableitbar, und dies gilt auch weiterhin für die aktuelle Bewertung.

Zu Punkt 2: Das IQWiG hat aufgrund einer vermeintlich nicht gegebenen Vergleichbarkeit der Studienpopulationen die beiden adjustierten indirekten Vergleiche nicht bewertet. Als Hauptgrund führt das IQWiG dabei aus, dass die Vor- und Begleittherapien in den drei Studien nicht hinreichend vergleichbar seien. Wir sind hingegen der Überzeugung, dass eine gute Vergleichbarkeit zwischen den Patientenpopulationen der Studie ADAPT sowie den Patientenpopulationen der Komparatorstudien besteht. Aus der Vortherapie mit Immunglobulin oder Plasmapherese kann nicht grundsätzlich auf myasthene Krisen bzw. Exazerbationen geschlossen werden. So werden beispielsweise in der klinischen Praxis Immunglobuline auch zur Stabilisierung der Symptomatik als Erhaltungstherapie eingesetzt.

Die hinreichende Vergleichbarkeit der Patientenpopulationen spiegelt sich in der Übereinstimmung relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika wider, unter anderem auch in der MGFA-Klassifizierung, dem MG-ADL und dem QMG-Score sowie der Dauer der Erkrankung seit Diagnose. Die Patientenkollektive sind somit für die Durchführung eines indirekten Vergleichs nach Bucher hinreichend ähnlich und daher für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Zu Punkt 3: Das IQWiG hat in seiner Nutzenbewertung die patientenrelevanten Vorteile zu Woche 4 als nicht sachgerecht eingeschätzt. Aus unserer Sicht ist jedoch ein frühes klinisches Ansprechen in Kombination mit der Wirksamkeit im weiteren Therapieverlauf ein relevanter Patientennutzen. In die ADAPT-Studie wurden gMG-Patienten mit hochaktiver Erkrankung eingeschlossen. Dieses Patientenkollektiv ist durch eine lange Krankheitsdauer

charakterisiert. Diese Patienten sind bereits stark vorthera­piert, bleiben jedoch weiterhin mit einem durchschnittlichen MG-ADL-Score von 9 deutlich symptomatisch und sind somit in ihrem Alltag erheblich beeinträchtigt.

Für diese Patienten mit hochaktiver Erkrankung ist es entscheidend, schnell eine bestmögliche Krankheitskontrolle zu erreichen. Darunter fällt auch speziell die Vermeidung von myasthenen Krisen. Daher ist ein rasches Therapieansprechen von höchster Bedeutung und in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Efgartigimod zeigt hierbei einen überzeugenden und schnellen Therapieeffekt, konsistent über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg inklusive der Lebensqualität. Mit Efgartigimod können somit die Therapieziele gemäß der S2k-Leitlinie frühzeitig erreicht werden, nämlich die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität. Weiterhin weist Efgartigimod ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil auf. Das bedeutet zum Beispiel, dass Meningokokkenimpfungen oder Antibiotikaphylaxe nicht benötigt werden, was dazu führt, dass ein schneller Therapiestart unter Efgartigimod möglich ist. Ein weiterer Vorteil ist das individualisierte Therapieschema. Jeder gMG-Patient erhält so viel Efgartigimod, wie er für eine effektive und sichere Therapie benötigt.

Zusammenfassend ist zu sagen: Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN zeigen eine ausreichende Ähnlichkeit hinsichtlich relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind somit erfüllt, und die indirekten Vergleiche sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen. Ein frühes Ansprechen ist bei Patienten mit hochaktiver gMG besonders bedeutsam. Daher ist das statistisch signifikante frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod in Woche 4 für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung. Meine erste Frage an die klinischen Experten knüpft genau dort an, wo Sie aufgehört haben. Es geht um die Frage, wie Sie den Stellenwert von Efgartigimod alfa in der Versorgung bewerten, ob aus Ihrer Sicht konkrete Patienteneigenschaften vorliegen, die bei der Therapieauswahl im Vordergrund stehen. Es ist in den Stellungnahmen darauf hingewiesen worden, dass eine Vermeidung von myasthenen Krisen durch einen frühen Wirkeintritt besonders wichtig bei der Behandlung der gMG sei und hier ein Vorteil in dem frühen Ansprechen, in den sehr frühen ersten Effekten zu sehen wäre. Das müsste man noch etwas vertiefen.

Dann wird auf Vorteile gegenüber Komplementinhibitoren hingewiesen. Das haben Sie auch erwähnt. Es ist keine Impfung oder Antibiotikaphylaxe notwendig. Die Einsatzmöglichkeit bei chronisch fluktuierenden Verläufen und patientenindividuell anpassbare Zyklusgaben werden hier erwähnt. Ich würde gerne dazu noch etwas mehr von den Stellungnehmern hören, damit wir uns ein umfassendes Bild machen können. Wer möchte von den Stellungnehmern beginnen? – Keiner? – Frau Professor Schneider-Gold, als Nächstes habe ich Herrn Professor Ruck und Herrn Professor Sieb. Bitte schön, Frau Schneider-Gold.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Vielen Dank. Ich möchte beginnen und betonen, dass mit Efgartigimod eine sehr flexible Therapie zur Verfügung steht. Es klang schon an, dass keine Impfung vorher notwendig ist, aber auch, dass wir die Möglichkeiten haben, i.v. oder subkutan zu behandeln. Sobald wir bei den Patienten sehen, dass ein Therapiebedarf besteht, haben wir hier eine Therapie, die zu einer signifikanten Reduktion der myastheniespezifischen Antikörper führt, wie sie sonst nur durch Plasmapherese erreicht werden kann.

Da wir mindestens drei antikörpervermittelte Mechanismen bei unserer Therapie berücksichtigen müssen und nie im Vorhinein wissen, wie das jeweilige anteilige Ausmaß der Mitwirkung einer Komplement-medierten Schädigung versus einer durch die antikörperbedingte Vernetzung von Acetylcholinrezeptoren bzw. einer direkten Blockade ist,

haben wir hier ein Medikament zur Verfügung, das auf alle antikörpervermittelten Mechanismen abzielt und das wir bei einer Myasthenie, die entsprechende klinische Charakteristika zeigt, sehr rasch einsetzen können. Das ist eine Therapie, bei der wir relativ rasch sehen, ob sie wirkt oder nicht. Wir sehen in der Regel innerhalb der ersten vier Wochen einen Therapieeffekt. Wir wissen auch, dass der Therapieeffekt von Zyklus zu Zyklus in ähnlichem klinischem, aber auch messbarem Ausmaß wiederholbar ist, was die Antikörperreduktion betrifft.

Ich möchte darüber hinaus noch einführen, dass die Plasmapherese zwar ebenfalls ein Verfahren ist, um Antikörper schnell zu eliminieren, dass dies aber einen zentralvenösen Zugang benötigt und damit eine invasive Prozedur notwendig ist, die uns bei der Gabe von Efgartigimod erspart bleibt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Professor Schneider-Gold. Ich habe als Nächstes Herrn Professor Ruck und dann Herrn Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich möchte gerne speziell auf die myasthene Krise eingehen. Wir haben dazu mit mehreren universitären Zentren eine retrospektive Analyse gemacht, in der wir relativ eindrücklich gesehen haben, je früher wir die Myasthenie und die Krankheitsschwere ausreichend kontrollieren, umso geringer ist das tatsächliche Risiko für eine myasthene Krise. Wir haben einen Zeitpunkt nach sechs Monaten gesetzt und dort gesehen, wenn wir bestimmte Scores erreichen, der angesprochene MG-ADL, hier einen Wert von unter sechs erreichen, dass hier ein sehr geringes Risiko für die myasthene Krise besteht. Umso höher der Score ist, umso linear steigt auch das Risiko für myasthene Krisen an.

Man muss sagen, tatsächlich ist das immer noch die häufigste Todesursache für Patienten mit Myasthenien, was eine hohe Relevanz in der klinischen Praxis hat. Wenn die Patienten tatsächlich in der myasthenen Krise sind, ist das Efgartigimod eine Möglichkeit, die Patienten aus der myasthenen Krise zu bekommen. Das ist bisher nur in einzelnen Fallberichten beschrieben, aber wir haben auch einen dieser Fälle auf unserer Intensivstation gehabt. Hier ist ein großer Vorteil, dass keine Impfung notwendig und der Einfluss auf Infektionserreger relativ gering ist, da die Patienten häufig ausgelöst durch eine Infektion in die myasthene Krise geraten und hier ein Vorteil zu sehen ist. Die schnelle Wirksamkeit ist sicherlich ein Vorteil, auch dass wir keine größeren Komplikationen mit Infektionen sehen, dass diese Impfung nicht notwendig ist und wir sehr schnell mit der Therapie beginnen können.

Gleichzeitig muss man sagen, der flexible Einsatz ist in der Praxis eine gewisse Herausforderung, da man sehr gut mit den Patienten kommunizieren und letztendlich für sich und die Patienten einen Weg finden muss, was quasi der Triggerfaktor ist, der dazu führt, dass wir wieder therapieren. Wenn das gelingt, muss man sagen, ist dieser flexible Einsatz ideal, da man sich so viel besser an das Leben der Patienten anpassen kann. Diese Flexibilisierung ist ein Vorteil, auch wenn es hier in der Praxis gewisse Herausforderungen gibt. Wenn man diese meistert, ist das ein ideales Präparat.

Wie Frau Schneider-Gold schon gesagt hat, die Plasmapherese ist auch schnell wirksam, zeigt aber zumindest in der klinischen Erfahrung deutlich häufiger Komplikationen, wie Venenthrombosen und andere Gerinnungsstörungen, Infektionen. Der Zugang benötigt eine große Vene und stellt somit immer eine Infektions- und Thrombosequelle dar, sodass auch gegenüber der Plasmapherese zum Beispiel hier ein deutlicher Vorteil zu sehen ist.

Im Vergleich zu den Immunglobulinen haben wir hier bei den Immunglobulinen einmal Fremdeiweiße, sodass allergische Reaktionen häufiger auftreten können und insbesondere nach der COVID-Pandemie die Immunglobuline sehr knapp werden, sodass diese neuen Optionen für uns extrem relevant sind und in der Praxis ermöglichen, die Patienten wieder zu einem normalen Leben zurückzuführen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. Jetzt habe ich Herrn Professor Sieb. Bitte schön.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hansekl. Stralsund): Herzlichen Dank für die Worterteilung. Sie haben im Wesentlichen vier Fragen, Herr Professor Hecken. Zum einen will ich festhalten, dass die Myasthenie sehr unterschiedlich verläuft, dass es insbesondere bei der Altersmyasthenie foudroyante Verläufe gibt, dass Patienten innerhalb von Stunden aus scheinbarer Gesundheit in eine bedrohliche Situation hineinrutschen. Es ist nicht so selten, dass solche Patienten unter der fälschlichen Annahme eines Hirnstamminfarktes initial behandelt werden. Es kann direkt bei Erkrankungsbeginn zur Krisensituation kommen.

Bei anderen Patienten ist es anders, manchmal fluktuierend, über Jahre hinwegziehend. Aber es ist auf jeden Fall gerade bei der Altersmyasthenie ein foudroyantes Krankheitsbild, was rasch beeinflusst werden muss. Deshalb ist, glaube ich, der Behandlungseffekt nach vier Wochen auf jeden Fall relevant.

Das Zweite ist die Komplementinhibition. Wir haben die Sorge – wir haben es unter Ravulizumab persönlich noch nicht beobachtet –, dass es dann doch erhebliche Meningokokkensepsis nach der Literatur – Komplementinhibitoren werden schon seit einer Reihe von Jahren nephrologisch eingesetzt. Aus der amerikanischen Literatur weiß man, dass das Risiko von Meningokokkensepsis unter Komplementinhibitoren um das Tausend- bis Zweitausendfache erhöht ist. Das gilt auch unter der Impfung. Das heißt, die Impfung gibt nur einen relativen Schutz. Es gibt auch Fälle unter Komplementinhibitoren mit disseminierten Gonokokkeninfektionen. Das ist etwas, worauf wir unsere Patienten, wenn Anlass dazu besteht, hinweisen, dass besondere Vorsicht geboten ist.

Das Dritte ist – das hat Herr Ruck aus Düsseldorf betont –, dass Immunglobuline in der Vergangenheit – Das wird mit den neuen Therapieoptionen, die wir jetzt zur chronischen Behandlung von schweren Verläufen der Myasthenie zur Verfügung haben, nicht mehr eingesetzt. Wir haben eine ganze Reihe von Patienten, die wir immer wieder mit Immunglobulin behandelt haben, um sie in einer vernünftigen Alltagssituation zu halten. Es ging nicht darum, sie vor der Krise zu bewahren, sondern, weil man zu den oralen Immunsuppressiva keine vernünftige Alternative hatte. Das hat mit diesen neuen Therapieoptionen deutlich nachgelassen. Man weiß aus Krankenkassendaten, das ist aus Berlin publiziert worden, dass dieses praktische Vorgehen in Deutschland häufig gebraucht worden ist.

Bei den Immunglobulinen, das hat die jüngste Vergangenheit gezeigt, gab es teilweise erhebliche Versorgungsengpässe. Beispielsweise hat das UKE, wir sind nicht allzu weit von Hamburg entfernt, Ende 2022 keine neuen Patienten zur Immunglobulin-Therapie aufgenommen.

Das Vierte ist: Bei der Myasthenie ist es immer eine individualisierte Therapie. Das funktioniert mit den neuen Therapieoptionen allgemein, aber auch speziell mit Efgartigimod gut. Wir in sind in einer ländlichen, dünn besiedelten Region und können diese Patienten über Infusionsdienste versorgen. Das funktioniert sehr gut. Es gibt eine gute individuelle Anpassung, und eine Übertherapie wird damit vermieden. Deshalb glaube ich, dass Efgartigimod als neues Therapieprinzip in der Neuroimmunologie einen entscheidenden Vorteil bietet und für die Versorgung von Myasthenie-Patienten wichtig ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb, für diese Ausführungen. – Ich schaue in die Runde. Gibt es Fragen der Bänke oder der Patientenvertretung? – Frau Preukschat vom IQWiG, bitte.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich würde gerne als erstes an die Fragestellung erinnern, die wir hier heute diskutieren. Das ist eindeutig eine andere Fragestellung als noch in der Orphan-Nutzenbewertung, nämlich die Frage: Haben wir hinreichend sichere Evidenz aus diesen zwei indirekten adjustierten Vergleichen, die der pharmazeutische Unternehmer vorgelegt hat,

dass Efgartigimod besser ist als Eculizumab oder Ravulizumab? Reicht das für einen Zusatznutzen?

Wie schon angekündigt ist, die ADAPT-Studie hat aus unserer Sicht das grundsätzliche Problem, dass die Daten ab Woche 20 nicht mehr aussagekräftig sind. Man sieht, die Rückläufe zu Woche 22 fallen unter 35 Prozent etwa. Der pharmazeutische Unternehmer stützt seine Ableitung des Zusatznutzens, das hat er gerade wiederholt, auf diese Vorteile zu den frühen Zeitpunkten, das heißt auf Vergleiche Woche 4 versus Woche 4 oder auch Woche 4 versus Ergebnisse für Ravulizumab, Eculizumab zu Woche 26.

Ich möchte wiederholen, dass wir das nicht sachgerecht finden. Das heißt, auch wenn die Therapie mit Efgartigimod in Zyklen je nach Notwendigkeit für eine erneute Behandlung verabreicht wird, brauchen wir eine kontinuierliche Beobachtung des Krankheitsverlaufs, des Ansprechens bis mindestens Woche 24. In dem hier vorliegenden Anwendungsgebiet chronische Erkrankungen, langfristige Therapie, ist das für die Nutzenbewertung zwingend erforderlich. Das heißt, wir denken, dass es auch aus Patientensicht maßgeblich ist, inwieweit die Patienten langfristig mit einem andauernden Effekt rechnen können. Dafür brauchen wir Daten über 24 Wochen hinweg, die auch die Therapiepausen unter Efgartigimod abdecken. So könnte man sehen, was langfristig die bessere Strategie ist, also flexible Zyklen mit Efgartigimod oder diese festen Abstände, wie wir sie von Ravulizumab und Eculizumab kennen, und wo korrekterweise in den jeweiligen Studien einfach als maßgeblicher Zeitpunkt die Ergebnisse zum Behandlungsende, zu Woche 26, betrachtet werden.

Ich möchte gerne noch ergänzen: Wenn man sich Daten zu diesen späteren Erhebungszeitpunkten anschaut, zum Beispiel Woche 18 oder 20 – das sind Zeitpunkte, zu denen noch ausreichende Rücklaufquoten vorliegen –, sehen wir keinen Vorteil von Efgartigimod mehr. Das heißt, dieser Vorteil zeigt sich in diesen frühen Zeitpunkten, und man kann mit Sicherheit darüber diskutieren, wenn man Daten zu Woche 24 für alle drei Wirkstoffe hätte, welche Analyse schaut man sich an, Responderanalyse zu Woche 24, oder nimmt man lieber eine Analyse, die auch den Verlauf über die ganzen 24 Wochen berücksichtigt. Darüber kann man reden. Aber man kann aus unserer Sicht nicht darüber reden, ob wir Daten zu Woche 4 für die Nutzenbewertung heranziehen sollten.

Ich möchte noch eine Frage an die Kliniker ergänzen. Neben diesen Unterschieden in der Beobachtungsdauer zwischen den Studien, also diese erwähnten sechs Wochen, haben wir noch andere Probleme mit den indirekten Vergleichen. Das waren Unterschiede hinsichtlich der Vor- und Begleittherapie. Wir haben den Stellungnahmen entnommen, dass Immunglobuline nicht nur als Notfalltherapie, sondern auch als Erhaltungstherapie Anwendung fanden, finden und es auch länderspezifische Unterschiede gibt, was vielleicht nur teilweise eine Erklärung für die Abweichungen, diese länderspezifischen Unterschiede ist.

Aber wesentlich für uns ist, dass wir die Unterschiede in der Gabe von Immunglobulin und Plasmapherese auch im Verlauf der Studien sehen. Diese sind aus unserer Sicht nicht durch länderspezifische Unterschiede zu erklären. Immunglobuline und Plasmapherese waren in allen drei Studien lediglich als Notfalltherapie erlaubt. Daher meine Frage an die Kliniker: Sofern sich die Populationen, wie Sie das teilweise ausführen, nicht hinsichtlich der Krankheitsaktivität unterscheiden, stellt sich für uns die Frage, wodurch diese Unterschiede zustande kommen. Warum werden Immunglobuline und Plasmapherese zwischen den Studien so unterschiedlich verabreicht? Welche Konsequenzen hat das für die Ergebnisse? Dazu auch der Hinweis, dass in der ADAPT-Studie im Unterschied zu den anderen Studien die Gabe einer Notfalltherapie zum Abbruch der Therapie führte und dann auch ein anschließender Übertritt in ADAPT+ nicht mehr möglich war. Das vielleicht als Ergänzung. Das ist meine erste Frage. Ich habe noch eine weitere Frage an die Kliniker.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Als erstes hat sich Frau Saber vom pU gemeldet. Danach lasse ich Frau Schneider-Gold, Herrn Sieb und Herrn Ruck zu Wort kommen. Frau Saber, bitte.

Frau Dr. Saber (Argenx): Wir haben im Modul 4 mit den beiden adjustierten indirekten Vergleichen nach Bucher ausreichende Evidenz vorgelegt. Das heißt, wir sind gemäß IQWiG-Methoden vorgegangen und haben die bestmögliche Evidenz in Modul 4 dargelegt. Ich möchte an der Stelle unbedingt die Relevanz des frühen und starken Ansprechens hervorheben. Wir sehen hier konsistent über alle erhobenen krankheitsspezifischen Scores hinweg dieses sehr frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod, wie zum Beispiel dem MG-ADL-Score, der ein wesentlicher Parameter in der Myasthenie ist. Hier sehen wir sehr früh zu Woche 4 bereits statistisch signifikante Vorteile in der Responderanalyse von beträchtlichem Ausmaß.

Das spiegelt sich ebenso in der Lebensqualität wieder. Auch hier sehen wir in der Responderanalyse ein starkes und frühes Ansprechen unter Efgartigimod ebenfalls zu Woche 4, ebenfalls von beträchtlichem Ausmaß. Wie Herr Wolff im Eingangsstatement eingeführt hat, werden somit die Therapieziele gemäß der S2k-Leitlinie, nämlich die bestmögliche Krankheitskontrolle unter Wiederherstellung bzw. Erhalt der Lebensqualität, frühzeitig erreicht.

Wenn wir uns die drei Studienpopulationen anschauen, die wir für die indirekten Vergleiche benutzt haben, sehen wir, dass eine ausgesprochen gute Vergleichbarkeit der krankheitsspezifischen Charakteristika vorliegt. Wir haben gesehen, dass relevante Charakteristika, die die Schwere der Erkrankung widerspiegeln, wie der MG-ADL, QMG, MGC-Gesamtskalenwert – Hier liegen die Werte überall sehr nah beieinander. Die MGFA-Klasse, die Verteilung ist zwischen den Populationen sehr gut vergleichbar, und die Dauer der Erkrankung zwischen den drei Studien liegt bei circa neun bis zehn Jahren. Das heißt, die Studien sind bezüglich der Schwere der Erkrankung ausgesprochen gut vergleichbar, und die Voraussetzung für einen indirekten Vergleich nach Bucher ist somit erfüllt.

Die Beobachtungsdauer der Studie ADAPT, die 20 Wochen, haben keine Auswirkung auf die große Relevanz des frühen Ansprechens. Wie die Kliniker ausgeführt haben, ist dieses frühe Ansprechen sehr entscheidend in der Myasthenia gravis. Im ersten AMNOG-Verfahren war die Studie ADAPT mit dem Studiendesign und der Beobachtungsdauer bekannt. Basierend auf den patientenrelevanten Vorteilen wurde im ersten AMNOG-Verfahren ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet. Das heißt, die Studie wurde so schon im ersten Verfahren akzeptiert, und basierend auf diesen Vorteilen wurde ein beträchtlicher Zusatznutzen abgeleitet.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Saber. – Frau Professor Schneider-Gold, dann Herr Professor Ruck und Herr Professor Sieb. Frau Schneider-Gold, bitte.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Ich möchte ergänzen, dass ich die gemachten Punkte an sich sehr gut fand, und betonen, dass wir die Studienergebnisse durchaus kritisch sehen und uns für alle Präparate wünschen, dass wir Studienphasen von 26 bis 52 Wochen hätten. Das Problem ist, dass wir diese, wie erläutert wurde, größtenteils instabilen und psychisch beeinträchtigten Patienten nicht in solche Studien bekommen würden, weil wir das ethisch nicht vertreten können. Insofern, denke ich, leitet sich eine kürzere Studiendauer unter anderem auch vom jeweiligen Wirkmechanismus des Präparates ab.

Ein Punkt, den ich noch betonen möchte, ist, dass die Eculizumab-Studie hinsichtlich ihres primären Outcomes, nämlich dem MG-ADL, nicht signifikant war. Das wird im Verlauf immer gerne nicht mehr gesehen. Erst eine nachträgliche Auswertung führte dazu, dass Eculizumab mit den vorhandenen Studiendaten, so wie sie waren, zugelassen wurde.

Darüber hinaus ist es weiterhin so, dass man schauen muss, wie der Verlauf des Ansprechens in der Eculizumab-Studie war. Es gibt auch noch Patienten, die nach der 12. bis 26. Woche angesprochen haben, das heißt, in diesem Zeitraum angesprochen haben. Es gab ein verzögertes Ansprechen bei einem geringen Teil der Patienten. Dazu müsste man genau in die

Studiendaten hineinschauen. Ich denke, das ist nicht der Punkt. Aber wichtig ist, glaube ich, der Punkt, dass Eculizumab bezüglich des primären Outcome-Kriteriums nicht signifikant war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schneider-Gold. – Jetzt Herr Professor Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Ich glaube, wir haben schon im vorher Gesagten stark betont, dass es verschiedene Ziele bei der Myasthenie-Behandlung gibt. Einerseits sind dieses frühe Ansprechen und eine frühe Krankheitskontrolle für uns besonders wichtig, um nicht nur die Krisen zu verhindern, sondern möglichst schnell eine bestmögliche Krankheitskontrolle und das Zurückführen in ein möglichst normales Leben zu erreichen. Eine langfristige Kontrolle ist für uns auch extrem wichtig. Es gibt hierzu einige Studien aus Real-World-Daten, die zeigen, dass unter Efgartigimod zum Beispiel eine dauerhafte Reduktion der Steroid-Dosen möglich ist, was für uns als Kliniker und auch für die Patienten extrem wichtig ist, da die Kortikosteroide zwar zu einer schnellen Krankheitskontrolle führen, aber massive Nebenwirkungen, auch langfristige Nebenwirkungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Herzinfarkte, Schlaganfälle haben.

Man kann hier zumindest aus der klinischen Erfahrung ableiten, dass es eine langfristige Effektivität über ein Jahr bis zwei Jahre gibt. Wir haben weniger Fälle, die uns bewusst sind, aber das kann man zumindest aus der klinischen Praxis so klar sagen.

Warum innerhalb der Studien bei der einen Studie mehr Abbrüche oder letztendlich Kriseninterventionen notwendig waren, ist schwierig zu sagen. Dazu muss man sehr detailliert in die Daten hineinsehen. Das kann daran liegen, dass die Steroid-Dosen, die Dosen der Begleittherapien anders waren, dass die Studien zu anderen Zeitpunkten begonnen wurden, oder das gegebenenfalls zu Zeitpunkten war, als Infektionswellen auf die Patienten zukamen. Hier spielen viele Faktoren hinein, sodass man diese Frage aus meiner Sicht nicht eindeutig beantworten kann und das ein Fakt ist, der aber nichts darüber aussagt, wie die Krankheitsaktivität der Patienten vorher war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Jetzt habe ich Herrn Professor Sieb, danach käme Frau Preukschat mit ihrer zweiten Frage. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich möchte es aus der Sicht der Leitlinienkommission der Deutschen Gesellschaft für Neurologie beantworten. Wir haben Efgartigimod für Patienten mit hochaktiver Myasthenie eingeordnet, die anders als mit mildem oder moderatem Krankheitsverlauf in die myasthene Krise kommen und relevant beeinträchtigt sind, als Alternative in der Situation der Prä-Krise. Da sehe ich Eculizumab, und da ist es entscheidend, wie diese Patienten in den ersten Monaten ansprechen und dann gegebenenfalls auch als Vorteil zur konventionellen oralen Immunsuppression.

Die Myasthenie ist ein seltenes Krankheitsbild. Es ist auf jeden Fall so, dass es dort länderspezifische Behandlungstraditionen gibt. In den USA hat man relativ spät begonnen, überhaupt orale Immunsuppressiva einzusetzen. Wenn man sich anschaut, wie unterschiedlich mit Steroiden behandelt wird, inwieweit man sukzessive erhöht oder in der Steroidgabe direkt hoch hineingeht, gibt es in erheblichem Maße nationale Traditionen. Die Myasthenie wird in den USA anders behandelt als in Deutschland, Frankreich oder Großbritannien. Das ist auf jeden Fall so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Jetzt Herr Dr. Derwand vom pU dazu, dann wieder Frau Preukschat.

Herr Dr. Derwand (Argenx): Ich möchte kurz zu den Fragen von Frau Preukschat Stellung nehmen. Wir haben in der ADAPT-Studie lange Dauern der klinischen Verbesserung durch Efgartigimod gesehen, zum Beispiel 34 Prozent der Patienten seit der ersten Infusion des Zyklus 1, 12 Wochen bis zu Zyklus 2, 23 Prozent 8 bis 11 Wochen, 32 Prozent 6 bis 7 Wochen. Das heißt, die meisten Patienten sind nach dem zweiten Zyklus in die Open-Label-Extension-

Studie ADAPT+ übergegangen, dort allerdings auch weiter behandelt worden. Das heißt, man sieht in der ADAPT+ absolute Reproduzierbarkeit der Wirksamkeit zum Beispiel im Sinne des MG-ADL-Scores über einen Zeitraum – inzwischen voll publiziert – von 548 Tagen und das Ganze auch immer übersetzt, wie Frau Saber schon gesagt hat, in die Lebensqualität, wenn man hier zum Beispiel die Daten der CHAMPION-Studie vergleicht mit signifikanten MG-ADL-Werten zu Woche 26, allerdings die Reduktion der klinischen Symptomatik nicht übersetzt in einen signifikanten MG-QoL15r-Endpunkt. Das heißt, man hat den Vorteil hier nicht in der Lebensqualität gesehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Dr. Derwand. – Jetzt wieder Frau Preukschat.

Frau Preukschat: Ich möchte kurz etwas zu den gerade geäußerten Argumenten sagen. Diese Daten aus der einarmigen Verlängerung können wir nicht heranziehen. Wir brauchen Daten, ob sich zu Woche 24 oder 26 wirklich Vorteile von Efgartigimod gegenüber Ravulizumab und Eculizumab zeigen. Wie gesagt, wenn wir diese hätten, die haben wir hier nicht, kann man darüber reden, welche Analyse man sich anschaut, die vielleicht auch noch den Verlauf und damit das frühe Ansprechen in das Ergebnis einbezieht. Diese Daten haben wir hier leider nicht. Wenn wir auf Woche 20 oder so schauen, sehen wir keinen Unterschied, keinen signifikanten Vorteil von Efgartigimod gegenüber den beiden Substanzen der Vergleichstherapie. Damit ist die Diskussion zur Frage des Zusatznutzens ein wenig, ich sage einmal, müßig, aber trotzdem methodisch ganz wichtig.

Noch einmal zu den Unterschieden, die wir zwischen den Studien sehen: Für uns sind diese nicht geklärten Unterschiede in der Gabe von Immunglobulin und Plasmapherese zwischen den Studien weiterhin ein relevanter Punkt. Die länderspezifischen Unterschiede, wie gesagt, sind aus unserer Sicht keine Erklärung. Wir vermuten, dass hier Unterschiede in der Krankheitsaktivität vorlagen. Das sehen wir auch zu Baseline zwischen der ADAPT und der REGAIN. Da sehen wir konsistent über verschiedene krankheitsspezifische Charakteristika einen Trend hinsichtlich einer höheren Krankheitsaktivität in der Studie REGAIN.

In der CHAMPION sehen wir das nicht in dieser Deutlichkeit. Aber wie gesagt, selbst wenn die Patienten zu Baseline ähnlich waren, stellt sich die Frage, wie sich diese unterschiedliche Behandlung in der Begleittherapie während der Studie auf die Endpunkte auswirkt. Das ist für uns weiterhin ein relevanter Aspekt.

Jetzt komme ich zu der nächsten Frage: Wir sind noch auf einen anderen Aspekt in den Stellungnahmen aufmerksam geworden. Wir fanden interessant, dass von den Stellungnehmern genannt wurde, dass das Alter bei Auftreten der Erkrankung, also die Frage, haben wir eine Late-Onset- oder Early-Onset-Myasthenie als Effektivitätsmodifikator, in den Stellungnahmen genannt wurde und dass bei den Early-Onset tendenziell von einem besseren Ansprechen auszugehen ist. Es wird beschrieben, und das können wir auch bestätigen, dass während in der Studie zu Ravulizumab vorwiegend Late-Onset-Patienten waren, in der ADAPT-Studie sowohl Early-Onset-, also die besseren Ansprecher, als auch Late-Onset-Patienten waren. Dazu die Frage an die Kliniker: Habe ich das richtig wiedergegeben? Können Sie das noch einmal etwas detaillierter ausführen? Ich möchte betonen, wir sehen gravierende Unterschiede dahin gehend, dass die Patienten in der ADAPT-Studie einen deutlich früheren Krankheitsbeginn zeigen, als zum Beispiel die Patienten in der Ravulizumab-Studie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Jetzt habe ich als erstes Frau Saber vom pU, die sich gemeldet hat, dann lasse ich die Kliniker zu Wort kommen.

Frau Dr. Saber (Argenx): Wir sehen in den Daten, die wir in Modul 4 vorgelegt haben, auch nach Woche 4 noch Vorteile und Trends zugunsten von Efgartigimod. Ich möchte aber wieder gerne die Relevanz des frühen Ansprechens hervorheben. Wir sehen dieses starke frühe Ansprechen konsistent über alle spezifischen Scores. Das ist aus unserer Sicht sehr relevant

im Therapiesetting der Myasthenia gravis. Das heißt, dieses frühe Ansprechen ist sehr entscheidend und auch patientenrelevant und auf jeden Fall zu berücksichtigen.

Bezüglich der Vor- und Begleittherapie möchte ich erwähnen, dass das hier zwischen den drei Studienpopulationen bezüglich der Standardtherapie sehr ausgeglichen ist.

Was die Notfalltherapie angeht, waren die Patienten in der Studie ADAPT in der Lage, eine Notfalltherapie im Falle einer klinischen Verschlechterung zu bekommen. Das war in dem Fall nur bei zwei Patienten im Placebo-Arm der Fall und bei einem Patienten im Efgartigimod-Arm.

Ich möchte gerne auch die krankheitsspezifischen Charakteristika hervorheben. Sie sagten soeben, dass Sie da gravierende Unterschiede sehen. Ich möchte gerne noch einmal auf die Vergleichbarkeit der Schwere der Erkrankung hinweisen. Wir haben diverse Scores abgebildet, die die Schwere der Erkrankung widerspiegeln. Ganz entscheidend ist hier der MG-ADL-Score, QMG, MGC. Wenn man sich die Daten anschaut, sieht man, dass die Schwere der Erkrankung gut ausgeglichen ist, unabhängig vom Alter, was Sie da gerade beschrieben haben. Auch die MGFA-Klasse, die die Schwere der Erkrankung widerspiegelt, ist zwischen den drei Studienpopulationen gut ausgeglichen. Die Dauer der Erkrankung liegt in den Studien bei ungefähr neun bis zehn Jahren. Das heißt, auch hier sprechen wir von einem ähnlich betroffenen Patientenkollektiv in allen drei Studien.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Saber. – Von Frau Preukschat waren unmittelbar auch die Kliniker angesprochen worden. Haben Sie dem, was Frau Saber gesagt hat, noch etwas hinzuzufügen, oder möchten Sie das modifizieren, ausweiten? – Herr Professor Ruck.

Herr Prof. Dr. Ruck (Universitätsklinikum Düsseldorf): Vielleicht noch einmal zu diesem Vergleich vier Wochen, 20 Wochen oder 26 Wochen: Wir haben zwei vollkommen unterschiedliche Ansätze, was zumindest die Gaben angeht. Beim Efgartigimod haben wir Infusionen viermal, jeweils einmal pro Woche, und dann je nach erneuter Krankheitsaktivität eine erneute Therapie. Beim Ravulizumab haben wir feste Zyklen, alle acht Wochen eine erneute Infusion. Somit muss man sich Gedanken machen, ob das wirklich zu Woche 26 oder Woche 24 ein fairer Vergleich sein kann, wenn wir hier einen klaren Cut setzen. Aus meiner Sicht nicht; denn wir haben, wie gesagt, vollkommen unterschiedliche Ansätze, einmal einen flexiblen, einmal einen festen Ansatz, sodass aus meiner Sicht das bestmögliche Ansprechen zu Woche 4 und Woche 26 der bestmögliche Vergleich ist, auch wenn er dadurch schwierig ist, dass wir andere Ansätze haben.

Zur anderen Frage: Es ist so, und das kennen wir aus einer Vielzahl anderer neuroimmunologischer Erkrankungen, dass insbesondere junge Patienten sehr gut auf immunmodulierende oder immunsuppressive Medikamente, Therapieansätze ansprechen, da hier scheinbar die Inflammation des Krankheitsprozesses stark im Vordergrund steht. Hier sehen wir ein sehr deutliches Ansprechen. Ähnliches gilt für die Krankheitsdauer. Auch das sehen wir bei anderen neuroimmunologischen Erkrankungen. Je länger die Krankheitsdauer ist und umso mehr Therapien bereits durchgeführt wurden, desto weniger wirken meistens neu eingesetzte Therapieverfahren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Ruck. – Frau Professor Schneider-Gold hat sich auch gemeldet.

Frau Prof. Dr. Schneider-Gold (St. Josef Hospital Bochum): Ich wollte nur kurz die Unterschiede von Early- und Late-Onset-Myasthenie unterstützen. Wir müssen schauen, welche Patienten und welche Komorbiditäten wir haben. Insofern ist es nicht immer vergleichbar. Wir wissen, dass ältere Patienten mehr kardiovaskuläre Begleiterkrankungen haben und müssen dem gerecht werden. Die kardiovaskulären Begleiterkrankungen können insbesondere den Gebrauch von Steroid in hohen Dosen einschränken und eine Plasmapherese unmöglich machen. Insofern, denke ich, ist der klinische Alltag eine andere Sichtweise als ein reiner Vergleich. Es ist eine jeweilige Entscheidung für den individuellen

Patienten unter Berücksichtigung seines jeweiligen Zustandes und der Begleiterkrankungen. Natürlich ist es in den einzelnen Studien unterschiedlich leicht oder schwer gefallen, entsprechende Late-Onset-Myasthenie-Patienten mit ausreichender Gesundheit zu finden. Insofern kann man die Studienkollektive nicht so stricken, wie man sie vielleicht gerne hätte, und muss immer mit dem auskommen, was man rekrutieren kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Professor Schneider-Gold. – Herr Professor Sieb hat die Hand gehoben.

Herr Prof. Dr. Sieb (HELIOS Hanseklinikum Stralsund): Ich will die Heterogenität des Krankheitsbildes unterstreichen. Diese Unterscheidung zwischen Early- und Late-Onset beschreibt nur das Phänomen, dass die Erkrankung insbesondere junge Frauen und ältere Männer betrifft, aber dass man das nicht irgendwie als Prädiktor für irgendetwas heranziehen kann. Es gibt weitere Faktoren: Welche Muskelgruppen sind bevorzugt betroffen? Kommt es zu einer Schwäche im Bereich des Mund-Rachen-Raums? Es ist ein Phänomen, dass die Erkrankung mit zunehmender Erkrankungsdauer an Intensität nachlässt. Bei alten Patienten sind intermittierende Erkrankungen in der geriatrischen Situation. Ich glaube, dass das schon eine – – Es ist ein heterogenes Krankheitsbild. Es ist überaus schwierig, überhaupt in Studien vergleichbare Patientenkollektive zu bilden. Das ist überaus schwierig. Es ist gefordert, dass eine individualisierte Therapie der Myasthenie sinnvoll und angebracht ist. Ich glaube, dass bei der Seltenheit der Erkrankung die Evidenzen an die Grenze dessen kommen, was klinisch sinnvoll und angebracht ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Herr Derwand, bitte, danach Frau Preukschat.

Herr Dr. Derwand (Argenx): Ergänzend zur Frage von Frau Preukschat: Wir sehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Studien in der Vor- und Begleittherapie und besonders keinen altersabhängigen Unterschied bei den generalisierten Myasthenia gravis-Patienten, die eingeschlossen worden sind, mit einem zehnjährigen Verlauf, was die Standardtherapie angeht. Das heißt, unabhängig vom Auftreten, sei es Early- oder Late-Onset, sehen wir keine Unterschiede in der verwendeten, eingesetzten Standardtherapie.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Dann habe ich jetzt wieder Frau Preukschat.

Frau Preukschat (IQWiG): Ich möchte doch einige Zahlen nennen. Die Zahlen aus der ADAPT-Studie zur Gabe einer Notfalltherapie sind schon gefallen. Da liegen wir bei vereinzelt 2 Prozent versus 3 Prozent. In der REGAIN-Studie liegen wir schon bei 10 Prozent versus 18 Prozent und in der CHAMPION-Studie bei 9 Prozent versus 17 Prozent. Auf Signifikanz würden wir hier nicht testen. Aber aus unserer Sicht sind das relevante und bedeutsame Unterschiede in der Begleitbehandlung.

Ergänzend zu dem schon umfangreich diskutierten Punkt, dass wir hier nicht die gleiche Beobachtungsdauer haben: Wir haben etwa sechs Wochen Unterschied, und wir haben das Problem, dass wir Daten nur bis Woche 20 zu Efgartigimod haben, was aus unserer Sicht keinen fairen Vergleich zwischen den Wirkstoffen ermöglicht. Dazu brauchen wir Daten für alle Wirkstoffe zu Woche 24. Dann wäre es mit Sicherheit spannend zu sehen, welches der bessere Therapieansatz ist, dieses patientenindividuelle, flexible Schema von Efgartigimod oder das feste Behandlungsschema in festen Abständen mit den Wirkstoffen der Vergleichstherapie. Ich kann nur mein Bedauern ausdrücken, dass wir diese Daten nicht haben und anregen, ob diese vielleicht in Zukunft noch generiert werden können.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Frau Saber vom pU, bitte.

Frau Dr. Saber (Argenx): Frau Preukschat, Sie haben den Einsatz von Notfalltherapien in der Studie REGAIN und ADAPT verglichen. Nun sehen wir, dass die Studie REGAIN ein Stück älter als die Studie ADAPT ist. Wie die Kliniker bereits ausgeführt haben, war es in der Vergangenheit so, dass IVIG nicht zur Behandlung einer myasthenen Krise eingesetzt wurden,

sondern auch chronisch. Das heißt, den Vergleich hier herzustellen, sehen wir so nicht als sachgerecht. Wenn wir uns die drei Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN generell anschauen, sehen wir, dass die Standardtherapien hier, wie Herr Derwand angeführt hat, ausgeglichen waren. Der Unterschied zwischen den drei Studien wäre vielleicht, dass in der Studie ADAPT die Patienten verpflichtet waren, ihre Standardtherapie weiterhin stabil zu bekommen, während diese in den Studien REGAIN und CHAMPION durchaus angepasst werden durfte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Saber. – Frau Preukschat, bitte.

Frau Preukschat: Eine kurze Erwiderung dazu: Es ist richtig, dass die Studie REGAIN etwas älter ist als die anderen beiden. Aber das zeigt auch, dass dieses Argument für den Vergleich der ADAPT- und der CHAMPION-Studie hier nicht zieht. Wie gesagt, auch wenn es am Alter der Studien liegt, ist eine unterschiedliche Vergleichstherapie letztlich so oder so ein Problem.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Preukschat. – Ich habe keine Wortmeldungen mehr. Dann gebe ich Herrn Wolff die Möglichkeit, aus seiner Sicht zusammenzufassen, sofern Sie es möchten, es darf natürlich auch ein anderer machen, und dann können wir die Anhörung beenden. Herr Wolff, bitte.

Herr Wolff (Argenx): Sehr gerne, Herr Professor Hecken. Vielen Dank für die Erteilung des Wortes. Ich möchte mich bei allen Beteiligten für den konstruktiven Austausch bedanken. Wie wir heute gehört haben, und es besteht sicherlich Konsens darüber, hat Efgartigimod einen sehr hohen therapeutischen Nutzen für Patienten und Ärzte in der Therapie der gMG. Gerne möchte ich zusammenfassen:

Die Behandlungs- und Beobachtungsdauer im Rahmen der Studie ADAPT sind adäquat und lassen eine Ableitung des Zusatznutzens zu. Die Patientenpopulationen der Studien ADAPT, CHAMPION und REGAIN zeigen eine ausreichende Ähnlichkeit hinsichtlich relevanter krankheitsspezifischer Charakteristika. Die Voraussetzungen für einen adjustierten indirekten Vergleich nach Bucher sind somit erfüllt. Indirekte Vergleiche sind für die Nutzenbewertung heranzuziehen.

Frühes Ansprechen ist bei Patienten mit hochaktiver gMG besonders bedeutsam. Daher ist das statistisch signifikante frühe und starke Ansprechen unter Efgartigimod gegenüber der zVT in Woche 4 für die Nutzenbewertung zu berücksichtigen. Wir sehen in Woche 4 in der Verbesserung des MG-ADL einen statistisch signifikanten Vorteil von beträchtlichem Ausmaß. Dies spiegelt sich in der verbesserten Lebensqualität der Patienten wider. Deshalb ist aus unserer Sicht weiterhin ein beträchtlicher Zusatznutzen auszusprechen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank für diese Zusammenfassung. Herzlichen Dank an Sie und Ihr Team. Herzlichen Dank an die klinischen Experten dafür, dass Sie uns Antworten gegeben haben. Wir werden das selbstverständlich zu diskutieren und zu bewerten haben. An dieser Stelle kann ich diese Anhörung schließen. Ich wünsche denjenigen, die uns jetzt verlassen, einen schönen Resttag. Vielen Dank.

Schluss der Anhörung: 13:24 Uhr

2. Bewertungen und Evidenz zur zweckmäßigen Vergleichstherapie

Abteilung Fachberatung Medizin

Recherche und Synopse der Evidenz zur Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie nach § 35a SGB V

Vorgang: 2023-B-268 (Efgartigimod alfa)

Auftrag von: Abt. AM
Bearbeitet von: Abt. FB Med
Datum: 1. November 2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Indikation.....	5
2 Systematische Recherche.....	5
3 Ergebnisse.....	6
3.1 Cochrane Reviews.....	6
3.2 Systematische Reviews.....	6
3.3 Leitlinien.....	14
4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie.....	25
Referenzen.....	28

Abkürzungsverzeichnis

AChR	Acetylcholin-Rezeptor
AChE-I	Acetylcholinesterase-Hemmer
AHSCT	Autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der wissenschaftlichen medizinischen Fachgesellschaften
AZA	Azathioprine
BLM	Belimumab
CsA/CSA	Cyclosporine A / Cyclosporin A
CTX	Cyclophosphamide
DFPP	double-filtration plasmapheresis
ECZ	Eculizumab
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GIN	Guidelines International Network
GKS	Glukokortikosteroide
gMG	generalisierter Myasthenia gravis
GoR	Grade of Recommendations
HR	Hazard Ratio
IA	Immunadsorption
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
jMG	juvenile Myasthenia gravis
KI	Konfidenzintervall
LoE	Level of Evidence
LRP4	Lipoprotein-related protein 4
MG	Myasthenia gravis
MMF	Mycophenolate mofetil
MTX	Methotrexate
MuSK	Muskelspezifische Kinase
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NTMG	non-thymomatous myasthenia gravis
oMG	okuläre Myasthenia gravis
OR	Odds Ratio
PE	Plasmaaustausch
PLA	Placebo
QMG/S	Quantitative MG/Score

RR	Relatives Risiko
SIGN	Scottish Intercollegiate Guidelines Network
TAC	Tacrolimus
TRIP	Turn Research into Practice Database
Thx	Thymektomie
WHO	World Health Organization

1 Indikation

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind.

Hinweis zur Synopse: Informationen hinsichtlich nicht zugelassener Therapieoptionen sind über die vollumfängliche Darstellung der Leitlinienempfehlungen dargestellt.

2 Systematische Recherche

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach systematischen Reviews, Meta-Analysen und evidenzbasierten systematischen Leitlinien zur Indikation *Myasthenia gravis* durchgeführt und nach PRISMA-S dokumentiert [A]. Die Recherchestrategie wurde vor der Ausführung anhand der PRESS-Checkliste begutachtet [B]. Es erfolgte eine Datenbankrecherche ohne Sprachrestriktion in: The Cochrane Library (Cochrane Database of Systematic Reviews), PubMed. Die Recherche nach grauer Literatur umfasste eine gezielte, iterative Handsuche auf den Internetseiten von Leitlinienorganisationen. Ergänzend wurde eine freie Internetsuche (<https://www.google.com/>) unter Verwendung des privaten Modus, nach aktuellen deutsch- und englischsprachigen Leitlinien durchgeführt.

Die Erstrecherche wurde am 15.11.2022 durchgeführt, die folgenden am 19.04.2023 und 19.10.2023. Die Recherchestrategie der Erstrecherche wurde unverändert übernommen und der Suchzeitraum jeweils auf die letzten fünf Jahre eingeschränkt. Die letzte Suchstrategie inkl. Angabe zu verwendeter Suchfilter ist am Ende der Synopse detailliert dargestellt. Die Recherchen ergaben insgesamt 354 Referenzen.

In einem zweistufigen Screening wurden die Ergebnisse der Literaturrecherche bewertet. Im ersten Screening wurden auf Basis von Titel und Abstract nach Population, Intervention, Komparator und Publikationstyp nicht relevante Publikationen ausgeschlossen. Zudem wurde eine Sprachrestriktion auf deutsche und englische Referenzen vorgenommen. Im zweiten Screening wurden die im ersten Screening eingeschlossenen Publikationen als Volltexte gesichtet und auf ihre Relevanz und methodische Qualität geprüft. Dafür wurden dieselben Kriterien wie im ersten Screening sowie Kriterien zur methodischen Qualität der Evidenzquellen verwendet. Basierend darauf, wurden insgesamt 5 Referenzen eingeschlossen. Es erfolgte eine synoptische Darstellung wesentlicher Inhalte der identifizierten Referenzen.

3 Ergebnisse

3.1 Cochrane Reviews

Es wurde kein relevanter Cochrane Review im AWG identifiziert.

3.2 Systematische Reviews

Zhang J et al., 2021 [5].

Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

to conduct a systematic review in order to answer two questions pertinent to late-onset NTMG: (1) do patients with late-onset NTMG experience the same effects from thymectomy as their earlyonset counterparts? (2) Compared with conservative treatment, does thymectomy have any benefits for late-onset NTMG patients?

Methodik

Population:

- NTMG patients who received thymectomy, regardless of surgical method

Intervention/Komparator:

- thymectomy versus conservative treatment (anticholinesterase, corticosteroids, or immunosuppressants administered either alone or in combination) in late-onset NTMG patients, or early-onset versus late-onset NTMG patients after thymectomy

Endpunkte:

- clinical stable remission/pharmacological remission (CSR/PR) and improvement rates

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, EMBASE, and Cochrane Library databases for studies published from January 1, 1950 to March 10, 2021

Qualitätsbewertung der Studien:

- RCTs: five-point Jadad scale / Observational studies: Newcastle– Ottawa Scale (NOS)

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 12 observational articles representing the best evidence answering the questions of our study objective

Charakteristika der Population / Qualität der Studien:

Table 1 Demographic data of studies comparing early-onset with late-onset NTMG after thymectomy

Author/year/ country	Study design	Study period	Follow-up (y) mean/ range	Age (y) (cutoff/ range)	Early-onset (events/all)		Late-onset (events/all)		Thymic histology hyperplasia/ involution/ normal	Anti- AChR-ab (+/-/ ND)	Preoperative classification	Surgical procedures	Medical treatment	NOS score
					CSR	Improved	CSR	Improved						
Liu/2015/China [20]	Single- center retro- spective	2007– 2011	5.2/3.1–7.2	40/NA	27/57	NA	21/46	NA	68/35/0	54/21/28	I 25/IIa 25/IIb 15/IIa 17/ IIIb 18/IV 3 MGFA	Bilateral/ Right VATS	Anticho- linester- ase; corticos- teroid; Ig	8
Lin/2010/Taiwan [12]	Single- center retro- spective	1995– 2004	3.6/1–11	40/5–78	16/42	NA	4/18	NA	42/14/4	39/10/11	I 22/II 30/III 4/IV 1/V 3 MGFA	Right-VATS/ TS	anticho- linester- ase; corticos- teroid	8
Zieliński/2004/ Poland [21]	Single- center retro- spective	1996– 1999	NA/3.5–6.5	40/14–70	25/52	NA	2/6	NA	33/15/10	NA	I 5/IIa 19/IIb 34 Osse- rman	TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant	8
Man- tegazza/2003/ Italy [22]	Single- center prospec- tive	NA	NA 1–6	40/NA	72/185	NA	2/21	NA	130/76/0	169/37/0	I 19/IIa 63/IIb 99/IVb 25 MGFA	Bilateral VATET/TS	Anticho- linester- ase; immuno- suppres- sant	8
Mack/1996/USA [23]	Multi- center retro- spective	1992– 1995	NA/0.3–3.9	40/9–84	5/21	14/21	1/6	3/6	19/2/6	NA	I 2/II 23/III 2 Osseman	VATS	Anticho- linester- ase; steroids	7
Frist/1994/USA [24]	Single- center retro- spective	1971– 1992	NA/0.8–21	45/2–67	12/33	19/33	2/9	3/9	NA	20/8/14	I 2/II 7/III 11/ IV 19/V 3 Oosterhuis	TS	Anticho- linester- ase; corticos- teroid	7
Maggi/1989/ Italy [25]	Single- center retro- spective	1973– 1987	NA/5–10	40/NA	137/326	152/326	31/117	67/117	NA	NA	I 27/IIa 256/ IIb 200/III 17 own clas- sification	TC/TC+TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; immuno- suppres- sant; plasma- pheresis	8
Monden/1985/ Japan [26]	Single- center retro- spective	NA	5/NA	50/16–59	21/32	9/32	2/4	2/4	NA	NA	I 5/IIa 29/IIb 67/III 1 Oost- erhuis	TS	NA	8
Rubin/1981/USA [27]	Single- center retro- spective	1961– 1982	NA/0.5–15	40/9–54	9/18	9/18	1/3	2/3	13/3/5	6/15/0	II 6/III 6/IV 8/V 1 Osseman	TS	Anticho- linester- ase; corti- costeroid; plasma- pheresis	7

NTMG non-thymomatous myasthenia gravis, Anti-AChR-ab anti-acetylcholine receptor antibody, CSR complete stable remission, TS trans-sternal thymectomy, TC transcervical thymectomy, VATS video-assisted thoroscopic surgery, MGFA Myasthenia Gravis Foundation of America, NOS Newcastle–Ottawa scale, NA not available, ND not determined, IG immunoglobulin

Studienergebnisse:

- Nine studies, which included 896 patients overall (766 early-onset and 230 late-onset), compared postoperative outcomes between early- and late-onset NTMG.
- The remaining three articles, which included 216 patients (75 in the thymectomy group and 141 in the conservative-treatment group), compared thymectomy with conservative treatment for late-onset NTMG. The early- versus late-onset NTMG studies demonstrated that patients in the former category were 1.95× likelier than their late-onset counterparts to achieve clinical remission (odds ratio [OR] 1.95; 95% confidence interval [CI] 1.39–2.73; I² = 0%).
- No difference was seen in improvement or remission + improvement rates between these two groups.
- When comparing thymectomy with conservative treatments in late-onset NTMG patients, neither did we observe any difference in CSR/PR.

Fazit der Autoren

We observed that late-onset NTMG patients had a lower chance of achieving CSR after thymectomy than early-onset patients, but no difference was seen in improvement or in CSR+ improvement rates. Moreover, late-onset NTMG patients did not obtain any benefits from thymectomy versus conservative treatments. Thymectomy in late-onset NTMG patients should therefore be performed with caution, and further investigation into cutoff ages is needed to deliver specific therapeutic strategies.

Liu C et al., 2021 [2].

Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis.

Fragestellung

To evaluate the efficacy of double-filtration plasmapheresis (DFPP) treatment of myasthenia gravis (MG) through a systematic review and meta-analysis.

Methodik

Population:

- Patients with MG

Intervention:

- Patients who had been treated with DFPP.

Komparator:

- Healthy volunteers treated with DFPP or MG patients treated with IVIG, PE, or IA

Endpunkte:

- Clinical efficacy rate, reduced quantitative MG (QMG) score, rate of adverse reactions and number of respiratory supports, duration of hospital stay, time to MG remission, serum antibody levels

Recherche/Suchzeitraum:

- PubMed, Cochrane Library, Embase, China National Knowledge Infrastructure (CNKI), Chinese Scientific Journals Database (VIP), and Wanfang databases were searched for randomized controlled trials (RCTs) and clinical controlled trials (CCTs) on DFPP for MG from database establishment to June 2019

Qualitätsbewertung der Studien:

- Cochrane approach

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- Seven RCTs and 2 CCTs were found comprising 329 patients

Charakteristika der Population:

Study and year	Patients (T/C)	Male (T/C)	Mean age (T/C)	Mean duration of symptoms, month (T/C)	Osseman class (T/C)			Interventions		Outcome measures
					IIA	IIB	III	Treatment group	Control group	
Chien, 2011	20/16	5/9	45.2/38.0	60.6/NA	10/NA	7/NA	3/NA	DFPP	Healthy controls	②,⑤
Zhang, 2014	15/20	9/10	54.1/50.2	NA	6/NA	5/NA	4/NA	DFPP	NA	①②⑥⑦
Yeh, 2009	19/6	7/2	46	174.6/NA	4/NA	8/NA	7/NA	MG patients with DFPP	Healthy volunteers with DFPP	②⑤
Yeh, 1999	8/8	4/4	38.5/49	NA	NA	4/3	0/1	DFPP	IA	②
Liu, 2010A	15/10	9/6	55.2/57.2	NA	5/2	3/5	7/3	DFPP	IA	①②③⑥⑦
Liu, 2010B	15/15	9/8	55.2/53.2	NA	5/6	3/4	7/5	DFPP	IVig	①②③⑤⑦
Okada, 1997	4/8	NA	42/41.5	NA	NA	NA	NA	DFPP	PE	②⑤
Gong, 2005	26/23	11/9	42.3/38.2	12.5/10	0	19/17	7/6	DFPP	NA	②④
Han, 2015	26/20	16/13	45.6/43.9	NA	NA	NA	NA	DFPP	NA	①②④⑥⑦
Zang, 2015	35/35	16/17	37.8/38.6	13.9/14.3	NA	NA	NA	DFPP	IA	②④

C=control group, DFPP=double-filtration plasmapheresis, IA=immunoadsorption, IVig=intravenous immunoglobulin, MG=myasthenia gravis, NA=not available, PE=plasma exchange, QMG=the quantitative MG, T=trial group.
 ① QMG score ② acetylcholine receptor (AChR) removal rate ③ titin-ab ④ clinical absolute and relative scores ⑤ MG score ⑥ duration of hospital stay ⑦ time to MG remission.

Qualität der Studien:

	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
Chien, 2011	+	+	+	+	+	+	?
Gong, 2005	?	?	+	+	+	+	?
Han, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Liu, 2010	?	+	?	?	+	+	?
Okada, 1997	+	+	?	+	+	+	?
Yeh, 1999	?	+	+	+	+	+	?
Yeh, 2009	+	+	+	+	+	+	?
Zang, 2015	+	+	+	+	+	+	?
Zhang, 2014	?	?	+	+	+	+	?

Figure 2. Risk of bias summary based on the review authors' judgement for each included study.

Studienergebnisse:

- Clinical MG remission rate after DFPP treatment was significantly higher (OR=4.33; 95% confidence interval [CI], 1.97–9.53; P<.001) and the serum levels of antititin antibody was significantly decreased (standardized mean difference [SMD]=9.30; 95% CI, 7.51–11.08; P<.001)
- The quantitative MG (QMG) score, hospital stay and time to remission of MG symptoms, and acetylcholine receptor antibody (AChRab) decreased in the DFPP treatment group; however, these outcomes had high heterogeneity among the studies.
- Only one study has reported on the adverse effects, including hypotension and hematoma.

Fazit der Autoren

The meta-analysis and systematic review supply evidence that DFPP treatment can effectively eliminate autoantibodies and has a definite clinical effect on MG patients. It may also significantly reduce AChRab levels, QMGs, duration of hospital stay, and time to MG remission. DFPP treatment may be a beneficial option for treating MG.

Wang L et al., 2019 [4].

Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis.

Fragestellung

To perform a network meta-analysis (NMA) of all relevant immunotherapies to comprehensively compare and rank strategies for MG treatment.

Methodik

Population:

- Patients with myasthenia gravis

Intervention und Komparator:

- All the relevant immunosuppressive agents and monoclonal antibodies
- The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions

Endpunkte:

- Primary: MG Foundation of America (MGFA) quantitative MG score (QMGS)
- Secondary: steroid-sparing effect measured by GC reduction and safety measured by drug-related adverse events (AEs)

Recherche/Suchzeitraum:

- up to August 31, 2018 in Medline, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), EMBASE, and clinicaltrials.gov

Qualitätsbewertung der Studien:

- Grading: Oxford hierarchy of evidence 2011
- Risk of Bias: Cochrane

Ergebnisse

Anzahl eingeschlossener Studien:

- 14 studies with 808 MG patients
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples

Charakteristika der Population:

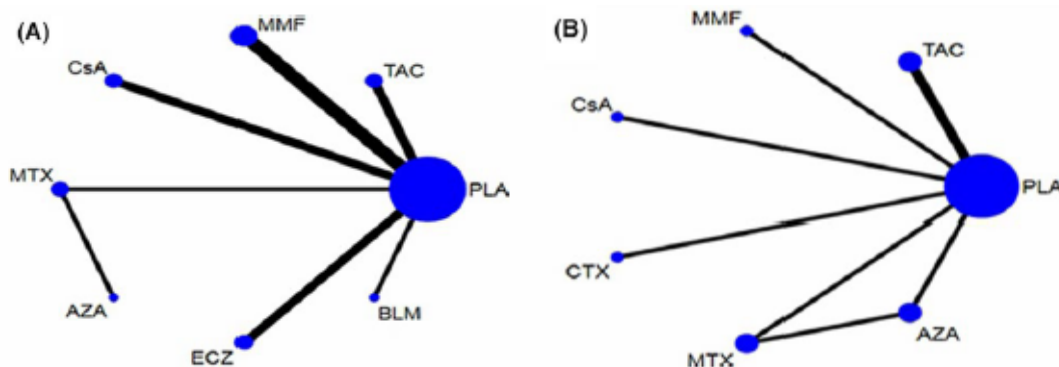
- Thymectomy was performed in 245 of 769 (31.9%) reported participants while thymoma was found in 48 of 390 (11.8%) reported participants.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples.

Qualität der Studien:

Study	Random sequence generation (selection bias)	Allocation concealment (selection bias)	Blinding of participants and personnel (performance bias)	Blinding of outcome assessment (detection bias)	Incomplete outcome data (attrition bias)	Selective reporting (reporting bias)	Other bias
De Feo2002	+	+	+	+	?	?	+
Heckmann2011	+	+	+	+	+	+	+
Hewett2018	+	+	+	+	+	+	+
Howard2013	+	+	+	+	+	+	+
Howard2017	+	+	+	+	+	+	+
J. Palace 1998	+	+	+	+	+	+	+
Merrill2003	+	+	+	+	+	+	+
Pasnoor2016	+	+	+	+	+	+	+
Sanders2008a	+	+	+	+	+	+	+
Sanders2008b	+	+	+	+	+	+	+
Tindall1987	+	+	+	+	+	+	+
Tindall1993	+	+	+	+	+	+	+
Yoshikawa2011	+	+	+	+	+	+	+
Zhou2017	+	+	+	+	+	+	+

Studienergebnisse:

- A, Network of treatment comparisons for the primary outcome of quantitative myasthenia gravis score. B, Network of treatment comparisons for the secondary outcome of glucocorticoid reduction. The size of nodes is in proportion to the number of trials that assessed the same intervention and the thickness of lines corresponds to the number of trials which have a direct comparison. AZA, azathioprine; BLM, belimumab; CsA, cyclosporine A; CTX, cyclophosphamide; ECZ, eculizumab; MMF, mycophenolate mofetil; MTX, methotrexate; PLA, placebo; TAC, tacrolimus



- QMGs:
 - There were 12 studies involving eight interventions including immunosuppressive agents and monoclonal antibodies evaluating the reduction of QMGs.
 - With traditional pairwise mean-analysis, statistical significances were calculated in CsA of -1.19 ($-1.75, -0.63$) vs PLA, ECZ of -0.80 ($-1.37, -0.23$) vs PLA, and TAC of -0.41 (-0.72 to -0.096) vs PLA. According to SUCRA, CsA was hierarchically the best, with statistical significances of -1.18 ($-1.81, -0.59$) vs PLA, -0.98 ($-1.72, -0.23$) vs MMF, and -0.77 ($-1.57, -0.032$) vs TAC. ECZ was ranked second with statistical significances of -0.75 ($-1.33, -0.30$) vs PLA while TAC was ranked third of -0.41 ($-0.88, 0.065$; Figure 3A). BLM, MTX, AZA, and MMF were not demonstrated to be efficacious. Additionally, improved muscle strength with statistical significance ($P < 0.025$) was reported using CTX although QMGs was not conducted. For the loop was not formed in the primary outcome, there was no source of inconsistency. Comparison-adjusted funnel plot was shown in Figure 4A and revealed possible small-study effects for the QMGs.

- Network meta-regression was further conducted. When the follow-up months were controlled, ECZ of -1.50 ($-2.81, -0.18$) vs PLA and CsA of -1.23 ($-1.81, -0.64$) vs PLA reached a statistical significance in the QMGs.

TABLE 2 Estimated differences in the efficacy of interventions on quantitative myasthenia gravis score

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis								
Standardized mean difference with network meta-analysis	Cyclosporine A	–	–	–	–	–	–	-1.19 (-1.75, -0.63)
	-0.42 (-1.19, 0.40)	Ecuzimab	–	–	–	–	–	-0.80 (-1.37, -0.23)
	-0.77 (-1.57, -0.032)	-0.34 (-1.11, 0.29)	Tacrolimus	–	–	–	–	-0.41 (-0.72, -0.096)
	-0.78 (-1.85, 0.22)	-0.37 (-1.36, 0.59)	-0.014 (-0.95, 0.95)	Belimumab	–	–	–	-0.40 (-1.08, 0.28)
	-0.79 (-1.78, 0.14)	-0.37 (-1.31, 0.47)	-0.024 (-0.90, 0.85)	-0.012 (-1.14, 1.09)	Methotrexate	–	–	-0.39 (-0.94, 0.18)
	-0.86 (-2.18, 0.49)	-0.45 (-1.73, 0.86)	-0.090 (-1.34, 1.24)	-0.084 (-1.52, 1.45)	-0.058 (-0.98, 0.92)	Azathioprine	0.041 (-0.75, 0.83)	–
	-0.98 (-1.72, -0.23)	-0.56 (-1.24, 0.062)	-0.22 (-0.80, 0.45)	-0.19 (-1.10, 0.74)	-0.19 (-0.99, 0.67)	-0.12 (-1.41, 1.13)	Mycophenolate mofetil	-0.17 (-0.41, 0.066)
	-1.18 (-1.81, -0.59)	-0.75 (-1.33, -0.30)	-0.41 (-0.88, 0.065)	-0.39 (-1.23, 0.43)	-0.38 (-1.11, 0.36)	-0.32 (-1.56, 0.83)	-0.19 (-0.64, 0.17)	Placebo

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using metan command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- Reduction of GC:
 - Eight studies evaluating the reduction of GC with seven immunosuppressive agents were included in this NMA. Figure 2B revealed the network plot while Table 3 listed the estimated SMDs of the relative efficacy with median value and 95% CI, agent by agent. Compared with PLA, only AZA therapy lasting 36 months demonstrated to be statistically efficacious ($P = 0.009$) while a correlation trend was shown in CTX ($P = 0.086$). When using SUCRA (Figure 3B), AZA was ranked the best treatment while CTX was hierarchically the second. However, inconsistency existed in AZA vs PLA with the design-by-treatment interaction model ($P = 0.032$) while not significant in the node-splitting model ($P = 0.104$). Besides, Figure 4B exhibited the absence of small-study effects for GC reduction. We further employed network meta-regression to control the intervention periods. However, compared with PLA, the statistical differences were not significant in any immunosuppressive agents.

TABLE 3 Estimated differences in the efficacy of interventions on glucocorticoid reduction

Standardized mean difference using traditional pairwise meta-analysis							
Standardized mean difference with network meta-analysis	Azathioprine	–	0.35 (–0.44, 1.15)	–	–	–1.39 (–2.44, –0.35)	–
	–0.072 (–1.97, 1.73)	Cyclophosphamide	–	–	–	–0.74 (–1.59, 0.11)	–
	–0.20 (–1.36, 0.99)	–0.13 (–1.89, 1.72)	Methotrexate	–	–	–0.19 (–0.75, 0.36)	–
	–0.41 (–1.92, 1.03)	–0.33 (–2.05, 1.37)	–0.20 (–1.70, 1.16)	Tacrolimus	–	–0.38 (–0.92, 0.17)	–
	–0.51 (–2.32, 1.23)	–0.44 (–2.43, 1.55)	–0.31 (–2.10, 1.38)	–0.10 (–1.73, 1.51)	Cyclosporine A	–0.28 (–0.91, 0.35)	–
	–0.79 (–1.98, 0.34)	–0.71 (–2.14, 0.72)	–0.58 (–1.75, 0.48)	–0.38 (–1.29, 0.55)	–0.27 (–1.60, 1.09)	Placebo	–0.16 (–0.46, 0.13)
	–0.94 (–2.67, 0.73)	–0.87 (–2.77, 1.04)	–0.75 (–2.47, 0.89)	–0.54 (–2.09, 1.01)	–0.44 (–2.25, 1.41)	–0.17 (–1.43, 1.09)	Mycophenolate mofetil

Median values of standardized mean differences with 95% confidence intervals (column vs row) of the efficacy of interventions are exhibited on the lower left part of the table while standardized mean differences with 95% confidence intervals using meta command are exhibited on the upper right of the table. Values lower than zero favor the column-defining intervention. Interventions are ordered in accordance with efficacy ranking. Numbers in bold with darker shades show statistically significant results.

- **Adverse Events:** Adverse events were counted during the intervention combined with the number of participants, respectively. Relative median values with 95% CI were exhibited using HR with random effects Poisson model to control the time and number. BLM and ECZ ranked the most tolerable therapies causing the least counts of AEs while CsA of 2.41 (0.58, 10.01) ranked the last vs PLA, implicating the most counts of AEs. Additionally, the counts of AEs in the other immunotherapies did not differ significantly. Although the exact number of AEs could not be acquired from the study about CTX, the incidence between CTX and PLA groups did not show statistical difference.

Anmerkung/Fazit der Autoren

This comprehensive NMA concluded ECZ represented the most effective therapeutic alternative to improve QMGS with good tolerability, which could be recommended in the refractory MG patients. TAC may be a beneficial therapy to extensively treat MG with relatively favorable results while the efficacy of CsA and CTX could be limited by their multiple or severe AEs. The efficacy of AZA, MMF, MTX, and BLM may not be significant for MG treatment.

Kommentare zum Review

- Die Autoren schränken die Interventionen ein: “The treatment strategies of high-dose methylprednisolone (HDMP), intravenous immunoglobulin (IVIg), plasmapheresis, thymectomy, tirasemtiv, and terbutaline were excluded for their short-term interventions”. Somit sind Arzneimittel, die bei Myasthenia Gravis insbesondere zur kurzzeitigen Bedarfsbehandlung eingesetzt werden, nicht von der vorliegenden Meta-Analyse umfasst.
- The anti-AChR antibody serostatus was displayed in 725 patients, with 684 (94.3%) seropositive samples

3.3 Leitlinien

Wiendl H et al., 2022 [1].

Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).

Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 6.2

Zielsetzung/Fragestellung

Die MMG und das Lambert-Eaton-Myasthenie-Syndrom (LEMS) repräsentieren immunvermittelte Störungen der neuromuskulären Übertragung [...] Die Autorengruppe möchte daher den aktuellen Stand bzgl. Pathogenese, Diagnostik und Therapie dieser Erkrankungen darlegen.

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium;
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit dargelegt;
- Keine Systematische Suche, konsensbasierte Leitlinie; Ausgangspunkt der Leitlinienentwicklung waren Kapitel 2–5. Zudem liegen den Erläuterungen und Empfehlungen der Leitlinie Pubmed-Recherchen zur publizierten Evidenz zugrunde (Originalarbeiten und klinische Studien; Suchergebnisse bis zum 26.04.2022). Soweit für die jeweiligen Fragestellungen aus Sicht der Leitliniengruppe keine ausreichende Evidenz zur Verfügung stand, wurde auf Expertenmeinungen aus der Leitliniengruppe und den beteiligten Fachgesellschaften zurückgegriffen...
- Formale Konsensusprozesse und externes Begutachtungsverfahren dargelegt;
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Konsensstärke ist explizit dargestellt;
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität gesichert, Gültig bis: 9. November 2025.

Recherche/Suchzeitraum:

- Siehe oben

LoC / GoR

Tabelle 4.5-2: Feststellung der Konsensstärke

Klassifikation der Konsensusstärke	
starker Konsens	> 95 % der Stimmberechtigten
Konsens	> 75–95 % der Stimmberechtigten
mehrheitliche Zustimmung	> 50–75 % der Stimmberechtigten
keine mehrheitliche Zustimmung	< 50 % der Stimmberechtigten

Tab. 4.5-1: Empfehlungsgraduierung

Beschreibung	Ausdrucksweise
starke Empfehlung	soll/soll nicht
Empfehlung	sollte/sollte nicht
Empfehlung offen	kann erwogen/verzichtet werden

Sonstige methodische Hinweise

keine

Empfehlungen

Empfehlung 2.4-1	Neu [2022]
Die Therapie soll unter Berücksichtigung des Alters, der Thymuspathologie, des Ak-Status (AChR-Ak-, MuSK-Ak-, LRP4-Ak-positive sowie seronegative MG) und der Krankheitsaktivität erfolgen.	
Konsensstärke: starker Konsens	

Schema zur verlaufsmodifizierenden Therapie der MG (Stufentherapieschema)

Verlaufsmodifizierende Therapie	Okulär	Generalisiert				
		AChR-Ak positiv ^a		MuSK-Ak positiv		
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
		1. Wahl	2. Wahl	1. Wahl	2. Wahl	
	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder Azathioprin Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat 	Milde/Moderate Krankheitsaktivität/ Krankheitsschwere	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder Azathioprin Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat Tacrolimus 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder Azathioprin 	<ul style="list-style-type: none"> Glukokortikoide^a und/oder Mycophenolat-Mofetil^f Ciclosporin A Methotrexat Tacrolimus
	<ul style="list-style-type: none"> Korrektur-OP 	Hohe Krankheitsaktivität/-schwere ^e (inkl. therapierefraktär)	+/- Glukokortikoide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere			
		Hohe Krankheitsaktivität/-schwere ^e (inkl. therapierefraktär)	<ul style="list-style-type: none"> Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^d, Ravulizumab^d) FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) Thymektomie^b 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg^f Plasmapherese/Immunadsorption AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid^g 	<ul style="list-style-type: none"> CD20-Antikörper (z.B. Rituximab) 	<ul style="list-style-type: none"> IVIg^f FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^e) Plasmapherese/Immunadsorption AHST, Bortezomib, Cyclophosphamid^g
		Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> IVIg^f Plasmapherese/Immunadsorption Steroidpulstherapie^g 			

^a Eine (hoch-) aktive generalisierte MG (inklusive therapierefraktäre MG) kann definiert werden als moderater/hoher MGFA-Status (≥ 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 (≥ 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 (≥ MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie

Anmerkung: Die Bemessung des Schweregrads orientiert sich an der MGFA-Klassifikation. Allerdings berücksichtigt der hier verwendete MGFA-Status nur den Schweregrad zum Zeitpunkt der klinischen Einschätzung und nicht den jemals im Krankheitsverlauf erreichten höchsten Schweregrad.

^b Seronegative und LRP4-Antikörper-positive MG werden in der Regel wie die AChR-Ak positive MG behandelt.

^c Kursiv: formal Off-label-Therapie

a) Steroide sind nicht als Dauertherapie (zumindest oberhalb der Cushing-Schwelle) indiziert, steroidsparende Strategien sollten frühzeitig angewendet werden

b) Altersfenster (i.d.R. 18 bis 65 Jahre) und Krankheitsdauer (i.d.R. < 5 Jahre) beachten; obligatorisch bei Thymom-Verdacht

c) Mycophenolat-Mofetil ist als Therapie der 2. Wahl nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig

- d) Eculizumab ist on-label bei therapierefraktärer AChR-Ak-positiver gMG, Ravulizumab ist als Add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- e) Efgartigimod ist als add-on Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen
- f) IVIG sind bei der schweren myasthenen Exazerbation nach G-BA-Beschluss im Off-label-Gebrauch erstattungsfähig; SCIG können anstatt von IVIG in Ausnahmefällen eingesetzt werden, die Erstattungsfähigkeit wird aber nicht durch den G-BA-Beschluss geregelt.
- g) cave Steroid-Dip
- h) Compassionate Use

Symptomatische Therapie

Empfehlung 2.4-2	Modifiziert [2022]
<p>Zur symptomatischen Therapie der MG sollen die AChE-I, vorwiegend Pyridostigmin, verwendet werden. Pyridostigmin soll als symptomatische Therapie bei allen MG-Formen in nicht retardierter und/oder retardierter Form in Abhängigkeit von der Krankheitsschwere, von Begleiterkrankungen, Nebenwirkungen und der individuellen therapeutischen Breite in Dosen von bis zu 720 mg eingesetzt werden. Dosen oberhalb von 720 mg p. o. werden nur in Ausnahmefällen vertragen. Bei Kindern und Jugendlichen soll auf eine gewichtsadaptierte Dosis geachtet werden.</p>	
Konsensstärke: Konsens	

Empfehlung 2.4-3	Modifiziert [2022]
<p>Die Gabe von Ambenonium, Neostigmin oder Distigmin kann bei Patienten mit Unverträglichkeit gegenüber oder Nichtwirksamkeit von Pyridostigmin erwogen werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Therapie für die milde/moderate MG

Empfehlung 2.4-4	Modifiziert [2022]
<p>Orale GKS sollen zur Behandlung der milden/moderaten bis (hoch-)aktiven gMG/jMG und der oMG als Basis-Immuntherapeutika in einer der Krankheitsschwere angemessenen Dosierung über einen möglichst kurzen Zeitraum und unter Berücksichtigung von Komorbiditäten, Kontraindikationen und Nebenwirkungen eingesetzt werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-5	Neu [2022]
<p>Für die AChR-Ak-positive, LRP4-Ak-positive und seronegative gMG/jMG¹ von milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie GKS und/oder AZA (+/- Thx) als die Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation verwendet werden.</p> <p>Alternativ zu AZA können bei der gMG in der zweiten Wahl MMF², CSA, Tacrolimus oder MTX erwogen werden (Einsatz bei Unwirksamkeit, fehlender Verträglichkeit, Kontraindikationen).</p> <p>Alternativ zu AZA können bei der jMG in der zweiten Wahl MMF oder Tacrolimus erwogen werden.</p> <p>¹für die MuSK-Ak-positive MG s. Empfehlung 2.4-9</p> <p>²positives G-BA-Votum (107)</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-6	Neu [2022]
<p>Für die oMG sollen neben der symptomatischen Therapie als verlaufsmodifizierende Therapie GKS +/- AZA verwendet werden. Alternativ zu AZA kann der Einsatz von MMF, MTX, Tacrolimus sowie CSA erwogen werden.</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

Intensivierte Therapie

Empfehlung 2.4-7	Neu [2022]
<p>Die symptomatische Therapie der (hoch-)aktiven inklusive der „therapierefraktären“ MG ist durch die folgenden verlaufsmodifizierenden Therapien zu ergänzen:</p>	
<ul style="list-style-type: none"> ▪ Bei AChR-Ak-positivem Status sollen Komplementinhibitoren (Eculizumab¹, Ravulizumab^{1,6}) oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^{2,6}) +/- Thx verwendet werden. ▪ Bei LRP4-Ak-positivem³ oder seronegativem³ Status können Komplementinhibitoren oder FcRn-Modulatoren (Efgartigimod²) +/- Thx erwogen werden. ▪ Bei AChR-Ak-positivem, LRP4-Ak-positivem⁴ oder seronegativem⁴ Status kann eine CD20-Antikörper-Depletion (Rituximab) +/- Thx als Therapie der ersten Wahl für die Verlaufsmodifikation erwogen werden. 	
<p>Der Einsatz von Komplementinhibitoren ist nur bei Nachweis von Verlaufsformen mit einem komplementabhängigen Mechanismus gerechtfertigt.</p>	
<p>Als Medikamente der zweiten Wahl sollten IVIG und PE/IA dienen. In Einzelfällen können auch weitere Verfahren erwogen werden wie AHST, Bortezomib und Cyclophosphamid. Bei der jMG⁵ sollen IVIG/PE als Therapien der ersten Wahl sowie Rituximab und Eculizumab als Therapien der zweiten Wahl genutzt werden. Efgartigimod⁶ und Ravulizumab⁶ können als Therapien der zweiten Wahl erwogen werden.</p>	
<p>¹Eculizumab ist nur für die therapierefraktäre AChR-Ak-positive gMG zugelassen, während Ravulizumab als Add-on-Therapie für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen ist.</p>	
<p>²Efgartigimod ist nur als Add-on-Therapie nur für die AChR-Ak-positive gMG zugelassen.</p>	
<p>³Eculizumab, Efgartigimod und Ravulizumab sind in dieser Indikation off-label.</p>	
<p>⁴Rituximab ist in dieser Indikation off-label.</p>	
<p>⁵Eculizumab, Efgartigimod, Ravulizumab und Rituximab sind in dieser Indikation off-label.</p>	
<p>⁶in der Schweiz nicht zugelassen</p>	
<p>Konsensstärke: starker Konsens</p>	

Antikörperspezifische Besonderheiten der Therapie

Empfehlung 2.4-9	Neu [2022]
<p>Für die MuSK-Ak-positive Myasthenie mit milder/moderater Aktivität sollen neben der symptomatischen Therapie mit AChE-I für die Verlaufsmodifikation GKS +/- AZA als Therapie der ersten Wahl verwendet werden, für Patienten mit (hoch-)aktivem Verlauf (inklusive Therapierefraktärität) Rituximab. Die Therapieverfahren der zweiten Wahl sollen analog zur AChR-Ak-positiven MG sein/gewählt werden, wobei auch FcRn-Modulatoren (Efgartigimod¹) erwogen werden können.</p> <p>¹Efgartigimod ist in dieser Indikation off-label.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Chirurgische Therapie - Thymektomie

Empfehlung 2.4-10	Modifiziert [2022]
<p>a) Bei Patienten mit AChR-Ak-positiver gMG im Alter zwischen 18 und 65 Jahren sollte die Thx (transsternal oder minimalinvasiv) möglichst frühzeitig innerhalb von zwei Jahren und spätestens bis fünf Jahre nach Sicherung der Diagnose durchgeführt werden.</p> <p>b) Die Thx kann auch bei seronegativer gMG und LRP4-Ak-positiver gMG mit hoher Krankheitsaktivität nach Möglichkeit in den ersten beiden Krankheitsjahren erwogen werden.</p> <p>c) MuSK-Ak-positive MG-Patienten sollen nicht thymektomiert werden.</p> <p>d) Die Thx kann auch bei der generalisierten AChR-Ak-positiven jMG in Erwägung gezogen und individuell entschieden werden.</p> <p>e) Bei Kindern und Jugendlichen im Alter von fünf bis zwölf Jahren sollte die Thx erst nach Versagen der medikamentösen Therapie (AChE-I, GKS) erfolgen. Bei Kindern im Alter ab 13 Jahren sollte wie unter a) weiter verfahren werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Empfehlung 2.4-11	Modifiziert [2022]
<p>a) Jeder MG-Patient soll auf das Vorhandensein eines Thymoms hin untersucht werden. Thymome sollen in jedem Lebensalter und unabhängig vom Schweregrad der Myasthenie operativ entfernt werden. In Ausnahmefällen sollte, in Abhängigkeit vom bildgebenden Befund, eine komplexe Behandlung mittels neoadjuvanter Chemotherapie oder Radiochemotherapie erfolgen. In Abhängigkeit vom histopathologischen Befund sollte adjuvant eine postoperative Radiotherapie (PORT) vorgenommen werden.</p> <p>b) Bei fehlender OP-Fähigkeit und Thymomverdacht sollen eine Biopsie und ggf. eine konservative Therapie (in der Regel Strahlentherapie) durchgeführt werden.</p> <p>c) In Abhängigkeit vom präoperativen Staging und der Erfahrung des Operateurs können minimal-invasive neben transsternalen Operationstechniken erwogen werden.</p> <p>d) Auch bei Kindern und Jugendlichen soll ein Thymom – trotz der Seltenheit – bildmorphologisch ausgeschlossen werden.</p>	
Konsensstärke: starker Konsens	

Narayanaswami P et al., 2020 [3]

International Consensus Guidance for management of Myasthenia Gravis: 2020 Update.

Zielsetzung/Fragestellung

To update the 2016 formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG) based on the latest evidence in the literature.

To develop formal consensus-based guidance for the management of myasthenia gravis (MG).

Methodik

Die Leitlinie erfüllt nicht die methodischen Anforderungen einer hochwertigen Leitlinie. Aufgrund fehlender höherwertiger Evidenz wurde die LL jedoch ergänzend dargestellt.

Grundlage der Leitlinie

- Repräsentatives Gremium. Keine Patientenbeteiligung.
- Interessenkonflikte und finanzielle Unabhängigkeit wurden erfasst und es wurde angegeben, wie mit COI umgegangen wurde.
- Es wurde angegeben, dass eine Literaturrecherche durchgeführt wurde, jedoch nicht systematisch.
- Keine systematische Auswahl und Bewertung der Evidenz.
- Formale Konsensusprozesse dargelegt. Externes Begutachtungsverfahren über peer-Review Verfahren der veröffentlichenden Zeitschrift.
- Empfehlungen der Leitlinie sind eindeutig und die Verbindung zu der zugrundeliegenden Evidenz ist im Hintergrundtext dargestellt.
- Regelmäßige Überprüfung der Aktualität unklar.

Recherche/Suchzeitraum:

- Nicht angegeben

LoE

- Nicht angegeben

GoR

- The panel rated each recommendation for appropriateness on a nine point scale (1-3: inappropriate, 4-6: uncertain, and 7-9: appropriate). Median and range were calculated for each recommendation to assess appropriateness and agreement per the RAM method.

Empfehlungen

Thymectomy

- 1a. In non-thymomatous, generalized MG patients with AChR-Ab, aged 18-50 years, thymectomy should be considered early in the disease to improve clinical outcomes and to minimize immunotherapy requirements and need for hospitalizations for disease exacerbations. (Median 9, range 2-9)
- 1b. Thymectomy should be strongly considered in patients with AChR-Ab+ generalized MG if they fail to respond to an initial adequate trial of immunotherapy or have intolerable side effects from that therapy. (Median 9, range 5-9)
- 2. Thymectomy for MG is an elective procedure and should be performed when the patient is stable and deemed safe to undergo a procedure where postoperative pain and mechanical factors can limit respiratory function. (Median 9, range 9)
- Recommendations 4 and 5 below are unchanged from the 2016 consensus guidance.1

- 3. Endoscopic and robotic approaches to thymectomy are increasingly performed and have a good track record for safety in experienced centers. Data from randomized, controlled comparison studies are not available. Based on comparisons across studies, less invasive thymectomy approaches appear to yield similar results to more aggressive approaches. (Median 9, range 4-9)
- 4. Thymectomy may be considered in generalized MG patients without detectable AChR-Ab if they fail to respond adequately to immunosuppressive (IS) therapy, or to avoid/minimize intolerable adverse effects from IS therapy. Current evidence does not support an indication for thymectomy in patients with MuSK, low-density lipoprotein receptor-related protein 4 (LRP4) or agrin antibodies. (Median 9, range 6-9)

The multicenter, randomized, rater-blinded MGTX trial enrolled patients < 65 years of age with acetylcholine receptor antibody positive (AChR-Ab+) generalized non-thymomatous MG of < 5 years duration.³ Sixty-six subjects underwent extended transsternal thymectomy and received prednisone using a standard dosing schedule, while 60 subjects received the standardized prednisone dosing schedule alone. An effect favoring thymectomy was seen in both of the coprimary outcome measures: reductions in the time-weighted average Quantitative MG (QMG) score and the time-weighted average alternate-day prednisone dose. Secondary outcome measures including azathioprine use, intravenous immunoglobulin (IVIg) use and hospitalizations for MG exacerbations, also favored thymectomy plus prednisone. Benefits were seen within the first year and were sustained through year 3. In a post-hoc analysis, neither the prednisone dose nor QMG scores were significantly different between the two treatment groups in patients 50 years or older.³ An extension of the MGTX trial followed 68 (61%) participants from the original trial for two additional years. At 60 months, lower time-weighted average QMG scores and a reduction in average time-weighted prednisone dose favored thymectomy plus prednisone.⁴ A recent AAN Practice Advisory recommended that clinicians should discuss thymectomy with patients with AChR Ab+ generalized MG and should counsel patients considering minimally invasive thymectomy techniques that it is uncertain whether the benefit attained by extended transsternal thymectomy will also be attained by minimally invasive approaches (Level B).⁵

Ocular MG:

- 1. Ophthalmoparesis or ptosis in ocular MG that is not responding to anti-cholinesterase agents should be treated with immunosuppressant agents if symptoms are functionally limiting or troublesome to the patient. (Median 9, range 7-9)
- 2. Corticosteroids should be used as the initial IS agent in ocular MG. Steroid-sparing IS agents may be needed when corticosteroids alone are ineffective, contraindicated or not tolerated. (Median 9, range 6-9)
- 3. Data from a single small RCT suggest that low-dose corticosteroids may be effective for ocular MG and may avoid side effects associated with high-dose corticosteroids. (Median 9, range 4-9)
- 4. AChR Ab+ patients with ocular MG who do not respond adequately to acetylcholinesterases
- and who either prefer not to take IS therapy or have contraindications to or are refractory to
- IS agents may be offered thymectomy. (Median 8, range 5-9)

A small RCT comparing prednisone to placebo in 11 ocular MG patients who had previously failed to achieve minimal manifestation (MM) status after 4-6 weeks of pyridostigmine, found that five of six participants (83%) in the prednisone group achieved the primary end-point of sustained MM status at a median of 14 weeks on prednisone (median dose 15mg/day), compared to none of 5 in the placebo group.⁶ Three of the five placebo participants switched to prednisone (60 mg/day) with rapid taper; two attained sustained MM status. A prospective cohort study of 13 consecutive ocular and 76 generalized MG patients evaluated the effect of immunosuppressive (IS) agents on ophthalmoparesis.⁷ Fifty-nine percent of patients had complete resolution of ophthalmoparesis within 12±2 months of initiation of IS agents. Patients with milder ophthalmoparesis had greater odds of symptom resolution in the first year of treatment. Median time to resolution was 7 months after IS agents were started.

Evidence for the efficacy of thymectomy in ocular MG is limited by the retrospective design of most published studies. In a case control study of 47 patients with non-thymomatous ocular MG who underwent thymectomy matched to 67 patients who refused surgery, there was no difference in the proportion of patients achieving stable remission at a median follow-up of 100-116 months.⁸ A retrospective analysis of 236 patients with thymomatous and non-thymomatous MG reported no improvement after thymectomy in 25 patients, of whom 17 (68%) were ocular or predominantly ocular, over 12 months of follow-up. ⁹ In another retrospective case series of 52 patients with MG, only 2 of 11 patients with ocular MG (18%) achieved remission post thymectomy, in contrast to 28%-50% of generalized MG patients.¹⁰

A retrospective case series of 110 patients with ocular MG who underwent extended transsternal thymectomy reported that at a median follow up of 33.5 months, 26% achieved complete remission (defined as asymptomatic without medications for 12 months).¹¹ Five patients had a thymoma.¹¹ A retrospective case series of 49 non-thymomatous ocular MG and 12 ocular MG with thymoma undergoing thymectomy followed for a mean duration of 9 years reported a cure defined as asymptomatic without need for medications in 51%.¹² In yet another retrospective case series of transcervical thymectomy in MG, 57% of 12 patients with ocular MG achieved MGFA post-intervention status (PIS) of complete stable remission (CSR)¹³ at 5 years. ¹⁴ A subsequent case series of 151 patients with MG who underwent transcervical thymectomy followed for 5 years showed a higher odds ratio for remission in ocular MG compared to generalized MG without controlling for other variables (analysis performed by PN).¹⁵ In 12 patients with ocular MG undergoing thymectomy because of an abnormal chest CT scan, all but one required additional immunosuppression after thymectomy; 6 achieved remission at mean follow-up of 81 months.¹⁶ In a retrospective analysis of 50 juvenile MG patients undergoing thymectomy, of whom 46% were ocular, 50% showed improved PIS at a mean of 3.5 years follow-up.¹⁷ There was no difference between ocular and generalized MG. In a meta-analysis of 26 studies of thymectomy in non-thymomatous MG, the pooled CSR rate was 0.51.¹⁸ There was high heterogeneity in the meta-analysis model, indicating substantial differences among the included studies.

Rituximab:

Recommendation 1 is unchanged from the 2016 consensus guidance.¹

- 1. Rituximab should be considered as an early therapeutic option in patients with MuSK-Ab+ MG who have an unsatisfactory response to initial immunotherapy. (Median 9, range 4-9)
- 2. The efficacy of rituximab in refractory AChR-Ab+ MG is uncertain. It is an option if patients fail or do not tolerate other IS agents. (Median 8, range 4-9)

Most studies of rituximab (RTX) are retrospective and some combine patients with AChR-Ab, MuSK-Ab and seronegative MG. A multicenter blinded prospective review of MuSK-Ab+ MG patients demonstrated that 14 of 24 (58%) of patients treated with RTX achieved MM status and required only low dose IS therapy, compared to 5 of 31 (16%) of the non-RTX group.¹⁹ In a prospective open label study of 22 refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+, and seronegative MG, MG Manual Muscle testing (MMT) scores revealed significant improvement from baseline at mean follow-up of 29± 19 months in the AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ groups.²⁰ Another prospective open label study of 14 patients with refractory AChR-Ab+, MuSK-Ab+ and seronegative MG reported improvement in MMT scores at mean follow-up of 22 months.²¹ The time to peak response after a single cycle of RTX was 4.5± 1 months. A retrospective multicenter study of MuSK-Ab+ MG reported that RTX given in the dose of 375 mg/m² weekly for 4 weeks and then monthly for the next 2 months was associated with lower relapse rates (18%) compared to a regimen of two 1 gm infusions separated by 2 weeks (80%).²² A retrospective Austrian nationwide study of 56 patients with AChR-Ab+ and MuSK-Ab+ MG reported that 26% of patients were in remission 3 months after treatment with varying dosing protocols of RTX. At a median of 20 months, 43% were in remission and 25% achieved MM status.²³ A single center retrospective study of 21 AChR-Ab+, 3 MuSK-Ab+ and 4 double seronegative MG patients found that muscle strength improved significantly from baseline at 6 months, and then stabilized up to 36 months, and PIS was improved in 43% at 6 months.²⁴ A retrospective combined analysis of previously published case reports of 169 patients between January 2000 and August 2015 reported that 72% of MuSK-Ab+ MG and 30% of AChR-Ab+ MG patients treated with RTX achieved MM status or better.²⁵ The number of cycles of RTX varied but did not have an effect on the response. A recent systematic review of previous studies of 165 patients with AChR-Ab+ MG treated with RTX concluded that despite heterogeneous outcome measures, significant clinical improvement was seen in 113 patients (68%), with 36% achieving remission.²⁶ A Phase II RCT of RTX (Beat-MG) enrolled 52 patients with generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG on a stable regimen of prednisone for 4 weeks or prednisone plus another IS agent for 6 months.²⁷ Two cycles of RTX 6 months apart were compared to placebo with the primary outcome being a steroid-sparing effect (≥ 75% reduction in mean daily prednisone requirements in the 4 weeks prior to week 52 compared to the 4-week period prior to randomization). The study was designed to assess futility (non-superiority). Preliminary results reported that the area under the curve for prednisone was not significantly different between RTX and placebo groups, with 60% on RTX and 56% on placebo achieving the primary outcome. There were no significant differences in mean QMG or MG-composite (MGC) changes between the groups. The study suggests that in mildly to moderately symptomatic generalized AChR-Ab+ MG, RTX is unlikely to have a clinically meaningful steroid-sparing effect over 12 months.

Three cases of progressive multifocal leukoencephalopathy (PML) have been reported in MG. One was RTX related, although the patient had previously received other IS agents,²⁸ another patient was on azathioprine and prednisone²⁹ and the third patient was on prednisolone, IVIg and azathioprine.³⁰

Methotrexate:

- 1. While evidence from RCTs is lacking, oral methotrexate may be considered as a steroid-sparing agent in patients with generalized MG who have not tolerated or responded to steroid-sparing agents that are better supported by RCT data. (Median 9, range 5-9)

Studies on the use of methotrexate (MTX) in MG are limited and the available data do not provide convincing evidence of efficacy. In a retrospective case series of 16 patients with MG treated with MTX, (abstract only) 8 patients reduced pyridostigmine doses and 6 showed “clinical improvement.”³¹ A prospective open-label case series published only as an abstract reported that 14 of 16 MG patients treated with MTX had an improved PIS on mean follow-up of 20.6 months.³² In a single-blinded trial, 24 patients with generalized MG on prednisone were randomized to MTX (11) or azathioprine (13).³³ At 24 months the average prednisone dose required to achieve and maintain MM status was lower in both MTX and azathioprine treated patients but was not different between the groups. At months 10 and 12, the prednisone dose was lower in the MTX group but the confidence interval includes clinically meaningful and nonmeaningful effects. Similar proportions of both groups achieved MM status, and there were no differences in QMG or MG-activity of daily living (MG-ADL) scores between the groups.³³ An RCT enrolled 50 patients with AChR-Ab+ MG taking prednisone at a dose of ≥ 10 mg/day. 34 Patients were randomized 1:1 to MTX 20 mg/week or placebo. There was no difference in the primary outcome measure, the area under the prednisone dose-time curve between months 4 and 12, and the mean 12-month change in QMG, MMT, MG-Quality of life (MG-QoL), MG-ADL and MGC were no different between treatment groups.

Eculizumab:

- 1. Eculizumab should be considered in the treatment of severe, refractory, AChR-Ab+ generalized MG. (Median 9, range 2-9)
- 2. The role of eculizumab in the treatment of MG is likely to evolve over time. Until further data become available to allow comparisons of cost and efficacy with other treatments, eculizumab should be considered after trials of other immunotherapies have been unsuccessful in meeting treatment goals. (Median 9, range 5-9)
- 3. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP) or other local guidelines regarding immunization against meningococcal meningitis should be followed prior to treatment with eculizumab. (Median 9, range 8-9)
- 4. Future research should include assessment of the duration of eculizumab therapy necessary to achieve and maintain treatment goals, its efficacy in other MG populations (MG with thymoma, seronegative MG), and in other stages of disease (MG crises, exacerbations, early therapy in non-refractory AChR-Ab+ MG). (Median 8, range 4-9)

Eculizumab is a humanized monoclonal antibody against the terminal C5 complement molecule.³⁵ Eculizumab prevents the formation of the membrane attack complex (MAC) and reduces damage caused by complement-fixing AChR antibodies.³⁶ In a Phase II crossover RCT of 14 patients with refractory generalized AChR-Ab+ MG, at the end of the first treatment period, 6/7 (86%) of eculizumab-treated patients achieved the primary endpoint of a 2-point reduction in the QMG score, compared to 57% with placebo.³⁷ A repeated measures mixed model of data from all visits revealed significant differences in QMG score favoring eculizumab. Eculizumab was well tolerated. In a phase III international multicenter RCT of 125 patients with refractory generalized non-thymomatous AChR-Ab+ MG (REGAIN), the primary outcome measure of change in MG-ADL score from baseline to week 26, measured by worst-rank ANCOVA, was not significantly different ($p=0.0698$) between eculizumab and placebo arms.³⁸ However, QMG score change on worst-rank ANCOVA, all pre-specified secondary endpoints (changes in QMG, MGC and MG-QOL15 scores and responder analyses of QMG and MG-ADL scores) and multiple sensitivity analyses showed a significant benefit for eculizumab. Participants who completed the 26-week REGAIN study were followed in an open label extension (OLE) within 2 weeks of completing REGAIN.³⁹ A pre-planned interim analysis of the OLE at 22.7 months median follow-up found a reduction in MG exacerbations by 75% compared to the year before REGAIN. In addition, 56% (65/116) of patients achieved MM status or pharmacologic remission. The magnitude of response on all clinical measures for the placebo patients in REGAIN who crossed over to receive eculizumab in the OLE was similar to the eculizumab treated patients in REGAIN. A clinically meaningful response in MG-ADL and QMG scores was seen in 55% and 39.7% of patients, respectively. Eculizumab was well tolerated. One case of meningococcal meningitis occurred despite vaccination in the OLE and the patient was successfully treated.

Vaccination against *Neisseria meningitidis* (both meningococcal conjugate MenACWY and serogroup B or MenB) is required at least 2 weeks prior to starting treatment with eculizumab. The conjugate ACWY vaccines available in the USA include Menveo[®] (1 dose, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Menactra[®] (1 dose, single booster 4 years after initial dose if needed, Sanofi Pasteur, Inc.). The two brands of MenB vaccine are Bexsero[®] (2 dose series, GlaxoSmithKline Biologicals, Inc.) and Trumenba[®] (3 dose series, Pfizer, Inc.). The brands are not interchangeable, and a course should be completed with the same brand of the vaccine for all doses. The vaccine does not confer absolute protection against meningococcal meningitis. Antibiotic coverage, for at least 4 weeks after immunization is recommended if eculizumab is started prior to the two-week period post-vaccination. The recommendations for antibiotic coverage vary. Penicillin VK 250-500 mg every 12 hours is usually the first line chemoprophylaxis. 40, 41 Erythromycin 500 mg twice daily, Azithromycin 500 mg daily or Ciprofloxacin 500 mg daily are alternatives for penicillin allergic patients.⁴⁰⁻⁴² However, both fluoroquinolones and macrolides can worsen MG. Chemoprophylaxis of meningococcal infections in penicillin allergic patients can therefore be challenging, and infectious disease consultation may be required.

Immune Checkpoint Inhibitors (ICIs):

- 1. The risk of MG and other immune-mediated neurologic illnesses should be discussed with patients who are candidates for ICIs. (Median 9, range 5-9)
- 2. At this time, there is no evidence to either support or refute the utility of AChR antibody testing in patients without MG prior to starting ICIs. (Median 8, range 7-9)
- 3. MG associated with ICIs is generally severe, with a high rate of respiratory crises. (Median 8, range 5-9)
- 4. Pre-existing MG does not constitute an absolute contraindication to the use of ICIs, at least in patients with well-controlled disease (MM status or better). However, in these patients:
 - a. It may be prudent to avoid combined therapy (anti-CTLA-4 plus anti-PD1/PD-L1 monoclonal antibodies), given the higher potential for severe irAEs.
 - b. Close clinical monitoring, particularly of respiratory and bulbar function, is mandatory.
 - c. Although the therapeutic response to ICIs seems to be less satisfactory in patients receiving immunosuppressants, MG treatment should be maintained and may even be restarted in patients whose MG is in remission prior to treatment with ICIs. (Median 8, range 5-9)
- 5. Early aggressive treatment with high-dose steroids in combination with plasma exchange or IVIg may be required in patients who develop overt MG while on ICIs. The decision to withdraw ICIs is determined by the oncologic status. (Median 8, range 7-9)

Immune checkpoints (ICPs) are most often inhibitory molecules expressed on the surface of T cells, which modulate the immune response and prevent host tissue damage due to uncontrolled responses to foreign or self-antigens. The immune inhibitory cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1) and programmed cell death ligand 1 (PDL1) are the best-characterized ICPs and are targeted in cancer immunotherapy. CTLA-4 reduces T-cell activation, competing with CD28 in binding B7 molecules (CD80 and CD86) on antigen-presenting cells. PD-1 binds its ligands (PD-L1 and PD-L2) and reduces activated T-cell proliferation through the inhibition of specific phosphorylation pathways.^{43, 44} Monoclonal antibodies against CTLA-4, PD-1 and PD-L1 act by blocking these inhibitory ICP molecules in order to stimulate antitumor immunity (immune checkpoint inhibitors, ICIs). These include the CTLA-4 inhibitor ipilimumab, PD-1 inhibitors pembrolizumab, nivolumab and cemiplimab, and the PDL-1 inhibitors atezolizumab, durvalumab, and avelumab. Because of the up-regulation of the immune response, multisystem immune-related adverse events (irAEs) such as skin rash, thyroid dysfunction, pneumonitis, colitis, hepatitis, nephritis, hypophysitis, and neurologic disorders including MG have been reported in patients receiving checkpoint inhibitors. The literature on irAEs of these drugs is rapidly evolving. De novo MG has been reported in patients treated with anti-CTLA-4 agents (ipilimumab), 45 PD1 inhibitors (nivolumab or pembrolizumab) 45-47 and with combined (anti-CTLA-4 plus anti-PD-1 or PD-L1) therapy.⁴⁵ The estimated frequency of MG among patients treated with PD-1 inhibitors ranges from 0.12% to 0.2%.⁴⁸⁻⁵² Exacerbation of pre-existing MG and subclinical AChR-Ab+ MG has been reported in patients treated with PD-1 inhibitors.^{45, 53, 54}

MG onset or exacerbation varies in severity and generally occurs in the early phase of treatment. MG can overlap with other immune-mediated peripheral and central neurological syndromes.^{48, 55} In a review of the literature combined with a single center experience, of 63 patients with MG due to ICIs, 52 had new onset MG and 11 had a flare of preexisting MG. Most received PD1 therapy. Concurrent myositis was diagnosed in 24 patients (37%), and myocarditis in five (8%); two had the triad of MG/myositis/myocarditis. Median time from ICI initiation to developing MG was 4 weeks (6 days- 16 weeks). Respiratory failure requiring mechanical ventilation occurred in 29 patients (45%). Patients with MG/myositis/myocarditis developed respiratory failure more frequently than those with MG alone (54% vs. 42%). AChR-Ab titers were elevated in 37/56 (66%) of tested patients. Three patients had AChR-Ab when tested before ICI initiation and antibody titers increased at least 2-fold after ICI initiation. Intravenous corticosteroids were used in 59/63 patients. Thirty-eight patients received steroids as first line therapy and 24 (63%) improved. Four patients with ocular MG developed respiratory insufficiency after corticosteroid treatment. MG symptoms completely resolved in 12 patients (19%), improved in 34 (55%), and worsened in 16 (26%).⁵¹ In a review of 1834 patients receiving ICIs, four had MG, of whom one was AChR- Ab+. Three were associated with myositis. Three MG patients received combined CTLA-4 and PD1 ICIs and one received a CTLA4 ICI. Concurrent occurrence of MG with myocarditis and thyroiditis was also noted.⁵⁰ The diagnosis of ICI related MG can be challenging. Many cancer patients have fatigue or generalized weakness. The recognition of underlying neuromuscular disease may be delayed by the focus on the oncologic illness. Concurrent myositis may make MG difficult to diagnose especially when associated with ocular and bulbar weakness. Seronegative MG appears to be more frequent in these patients, making the diagnosis even more challenging.⁵⁰ The severity of the illness may be the result of multiple concurrent conditions including MG, myositis and myocarditis. Central nervous system involvement may occur in conjunction with MG or MG-myositis overlap.⁵⁰ Corticosteroid therapy appears to result in favorable outcomes.⁵⁰

4 Detaillierte Darstellung der Recherchestrategie

Cochrane Library - Cochrane Database of Systematic Reviews (Issue 10 of 12, October 2023) am 19.10.2023

#	Suchfrage
1	[mh "myasthenia gravis"]
2	myastheni*:ti,ab,kw
3	(((musk ORachr* OR anti acetylcholine receptor OR (muscle specific AND kinase)) AND (mg OR ab OR antibod*)) OR gmg ORachrab*):ti,ab,kw
4	[mh ^"neuromuscular diseases"]
5	((neuromuscular OR neuro-muscular) AND (disease* OR disorder*)):ti
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	#6 with Cochrane Library publication date from Oct 2018 to present, in Cochrane Reviews

Systematic Reviews in PubMed am 19.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Systematische Reviews (SR), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 14.02.2023.

#	Suchfrage
1	"myasthenia gravis"[mh]
2	Myastheni*[tiab]
3	((musk*[tiab] ORachr*[tiab] OR anti acetylcholine receptor[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])) AND (mg[tiab] OR ab[tiab] OR antibod*[tiab])) OR gmg[tiab] ORachr*[tiab]
4	#1 OR #2 OR #3
5	(#4) AND (systematic review[ptyp] OR meta-analysis[ptyp] OR network meta-analysis[mh] OR (systematic*[tiab] AND (review*[tiab] OR overview*[tiab]))) OR metareview*[tiab] OR umbrella review*[tiab] OR "overview of reviews"[tiab] OR meta-analy*[tiab] OR metaanaly*[tiab] OR metanaly*[tiab] OR meta-synthes*[tiab] OR metasynthes*[tiab] OR meta-study[tiab] OR metastudy[tiab] OR integrative review[tiab] OR integrative literature review[tiab] OR evidence review[tiab] OR ((evidence-based medicine[mh] OR evidence synthes*[tiab]) AND review[pt]) OR (((("evidence based" [tiab:~3]) OR evidence base[tiab]) AND (review*[tiab] OR overview*[tiab])) OR (review[ti] AND (comprehensive[ti] OR studies[ti] OR trials[ti])) OR ((critical appraisal*[tiab] OR critically appraise*[tiab] OR study selection[tiab] OR ((predetermined[tiab] OR inclusion[tiab] OR selection[tiab] OR eligibility[tiab]) AND criteri*[tiab]) OR exclusion criteri*[tiab] OR screening criteri*[tiab] OR systematic*[tiab] OR data extraction*[tiab] OR data synthes*[tiab] OR prisma*[tiab] OR moose[tiab] OR entreq[tiab] OR mecir[tiab] OR stard[tiab] OR strobe[tiab] OR "risk of bias"[tiab]) AND

#	Suchfrage
	(survey*[tiab] OR overview*[tiab] OR review*[tiab] OR search*[tiab] OR analysis[ti] OR apprais*[tiab] OR research*[tiab] OR synthes*[tiab]) AND (literature[tiab] OR articles[tiab] OR publications[tiab] OR bibliographies[tiab] OR published[tiab] OR citations[tiab] OR database*[tiab] OR references[tiab] OR reference-list*[tiab] OR papers[tiab] OR trials[tiab] OR studies[tiab] OR medline[tiab] OR embase[tiab] OR cochrane[tiab] OR pubmed[tiab] OR "web of science" [tiab] OR cinahl[tiab] OR cinhal[tiab] OR scisearch[tiab] OR ovid[tiab] OR ebsco[tiab] OR scopus[tiab] OR epistemontos[tiab] OR prospero[tiab] OR proquest[tiab] OR lilacs[tiab] OR biosis[tiab])) OR technical report[ptyp] OR HTA[tiab] OR technology assessment*[tiab] OR technology report*[tiab])
6	(#5) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
7	(#6) NOT "The Cochrane database of systematic reviews"[Journal]
8	(#7) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Leitlinien in PubMed am 19.10.2023

verwendete Suchfilter:

Konsentierter Standardfilter für Leitlinien (LL), Team Informationsmanagement der Abteilung Fachberatung Medizin, Gemeinsamer Bundesausschuss, letzte Aktualisierung am 21.06.2017.

#	Suchfrage
1	"myasthenia gravis"[mh]
2	Myastheni*[tiab]
3	((musk*[tiab] ORachr*[tiab] OR anti acetylcholine receptor[tiab] OR (muscle specific[tiab] AND kinase[tiab])) AND (mg[tiab] OR ab[tiab] OR antibod*[tiab])) OR gmg[tiab] ORachr*[tiab]
4	"neuromuscular diseases"[mh:noexp]
5	(neuromuscular[ti] OR neuro-muscular[ti]) AND (disease*[ti] OR disorder*[ti])
6	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5
7	(#6) AND (Guideline[ptyp] OR Practice Guideline[ptyp] OR guideline*[Title] OR Consensus Development Conference[ptyp] OR Consensus Development Conference, NIH[ptyp] OR recommendation*[ti])
8	(#7) AND ("2018/10/01"[PDAT] : "3000"[PDAT])
9	(#8) NOT (retracted publication [pt] OR retraction of publication [pt])

Iterative Handsuche nach grauer Literatur, abgeschlossen am 19.10.2023

- Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF)
- Nationale VersorgungsLeitlinien (NVL)

- National Institute for Health and Care Excellence (NICE)
- Scottish Intercollegiate Guideline Network (SIGN)
- World Health Organization (WHO)

- ECRI Guidelines Trust (ECRI)
- Dynamed / EBSCO
- Guidelines International Network (GIN)
- Trip Medical Database

Referenzen

1. **Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN).** Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome; S2k-Leitlinie, Langfassung, Version 6.2 [online]. AWMF-Registernummer: 030-087. 26.05.2023. Berlin (GER): Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF); 2022. [Zugriff: 19.10.2023]. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/030-087I_S2k_Diagnostik-Therapie-myasthener-Syndrome_2023-05.pdf.
 2. **Liu C, Liu P, Ma M, Yang H, Qi G.** Efficacy and safety of double-filtration plasmapheresis treatment of myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 2021;100(17):e25622.
 3. **Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, et al.** International consensus guidance for management of myasthenia gravis: 2020 update. *Neurology* 2021;96(3):114-122.
 4. **Wang L, Huan X, Xi JY, Wu H, Zhou L, Lu JH, et al.** Immunosuppressive and monoclonal antibody treatment for myasthenia gravis: a network meta-analysis. *CNS Neurosci Ther* 2019;25(5):647-658.
 5. **Zhang J, Chen Y, Zhang H, Yang Z, Zhang P.** Effects of thymectomy on late-onset non-thymomatous myasthenia gravis: systematic review and meta-analysis. *Orphanet J Rare Dis* 2021;16(1):232.
-
- [A] **Rethlefsen ML, Kirtley S, Waffenschmidt S, Ayala AP, Moher D, Page MJ, et al.** PRISMA-S: an extension to the PRISMA Statement for Reporting Literature Searches in Systematic Reviews. *Syst Rev* 2021;10(1):39. <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01542-z>
- [B] **McGowan J, Sampson M, Salzwedel DM, Cogo E, Foerster V, Lefebvre C.** PRESS Peer Review of Electronic Search Strategies: 2015 Guideline Statement. *J Clin Epidemiol* 2016;75:40-46. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2016.01.0>