



Zusammenfassende Dokumentation

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

Efgartigimod alfa

Vom 16. Februar 2023

Inhalt

A.	Tragende Gründe und Beschluss	3
1.	Rechtsgrundlage	3
2.	Eckpunkte der Entscheidung	4
3.	Bürokratiekostenermittlung	14
4.	Verfahrensablauf	15
5.	Beschluss	17
6.	Anhang	26
B.	Bewertungsverfahren.....	30
1.	Bewertungsgrundlagen	30
2.	Bewertungsentscheidung	30
2.1	Nutzenbewertung	30
C.	Dokumentation des gesetzlich vorgeschriebenen Stellungnahmeverfahrens.....	31
1.	Unterlagen des Stellungnahmeverfahrens.....	32
2.	Ablauf der mündlichen Anhörung	36
3.	Übersicht der eingegangenen schriftlichen Stellungnahmen	37
4.	Teilnehmer an der mündlichen Anhörung und zusammenfassende Angaben der Offenlegungserklärung	37
5.	Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens.....	39
5.1	Stellungnahme der argenx Germany GmbH.....	39
5.2	Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.....	75
5.3	Stellungnahme der Roche Pharma AG.....	78
5.4	Stellungnahme der UCB Pharma GmbH.....	85

5.5	Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH.....	94
5.6	Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH.....	102
5.7	Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.	106
5.8	Stellungnahme Professor Meisel/ Professor Wiendl	110
5.9	Stellungnahme Professor Sieb	120
D.	Anlagen	129
1.	Wortprotokoll der mündlichen Anhörung	129

A. Tragende Gründe und Beschluss

1. Rechtsgrundlage

Nach § 35a Absatz 1 SGB V bewertet der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) den Nutzen von erstattungsfähigen Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen.

Für Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drugs), die nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen sind, gilt gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zur zweckmäßigen Vergleichstherapie müssen nicht vorgelegt werden (§ 35a Absatz 1 Satz 11 2. Halbs. SGB V). § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V fingiert somit einen Zusatznutzen für ein zugelassenes Orphan Drug, obschon eine den in § 35a Absatz 1 Satz 3 Nr. 2 und 3 SGB V i.V.m. 5. Kapitel §§ 5 ff. der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) niedergelegten Grundsätzen entsprechende Bewertung des Orphan Drugs nicht durchgeführt worden ist. Unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise ist gemäß § 5 Absatz 8 AM-NutzenV nur das Ausmaß des Zusatznutzens zu quantifizieren.

Die aus der gesetzlich angeordneten Bindung an die Zulassung resultierenden Beschränkungen bei der Nutzenbewertung von Orphan Drugs entfallen jedoch, wenn der Umsatz des Arzneimittels mit der gesetzlichen Krankenversicherung zu Apothekenverkaufspreisen sowie außerhalb der vertragsärztlichen Versorgung einschließlich Umsatzsteuer in den letzten zwölf Kalendermonaten einen Betrag von 30 Millionen Euro übersteigt. Dann hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V innerhalb von drei Monaten nach Aufforderung durch den G-BA Nachweise gemäß 5. Kapitel § 5 Absatz 1 bis 6 VerfO, insbesondere zum medizinischen Zusatznutzen im Verhältnis zu der vom G-BA entsprechend 5. Kapitel § 6 VerfO festgelegten zweckmäßigen Vergleichstherapie, zu übermitteln und darin den Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie nachzuweisen.

Gemäß § 35a Absatz 2 SGB V entscheidet der G-BA, ob er die Nutzenbewertung selbst durchführt oder das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) beauftragt. Ausgehend von der gesetzlichen Vorgabe in § 35a Absatz 1 Satz 11 SGB V, dass der Zusatznutzen eines Orphan Drug durch die Zulassung als belegt gilt, hat der G-BA in seiner Sitzung vom 15. März 2012 das Verfahren der Nutzenbewertung von Orphan Drugs dahingehend modifiziert, dass bei Orphan Drugs zunächst keine eigenständige Festlegung einer zweckmäßigen Vergleichstherapie mehr durch den G-BA als Grundlage der insoweit allein rechtlich zulässigen Bewertung des Ausmaßes eines gesetzlich zu unterstellenden Zusatznutzens erfolgt. Vielmehr wird ausschließlich auf der Grundlage der Zulassungsstudien das Ausmaß des Zusatznutzens unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise durch den G-BA bewertet.

Dementsprechend hat der G-BA in seiner Sitzung am 15. März 2012 den mit Beschluss vom 1. August 2011 erteilten Auftrag an das IQWiG zur Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 2 SGB V in der Weise abgeändert, dass bei Orphan Drugs eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann erfolgt, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt. Die Bewertung des G-BA 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

Maßgeblicher Zeitpunkt für den Beginn des Nutzenbewertungsverfahrens ist gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das erstmalige Inverkehrbringen des Wirkstoffs Efgartigimod alfa am 1. September 2022 gewesen. Der pharmazeutische Unternehmer hat gemäß § 4 Absatz 3 Nummer 1 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) i.V.m. 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 VerfO am 31. August 2022 das abschließende Dossier beim G-BA eingereicht.

Efgartigimod alfa zur Behandlung der Myasthenia gravis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens und die Aussagekraft der Nachweise werden auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der G-BA hat die Nutzenbewertung durchgeführt und das IQWiG mit der Bewertung der Angaben des pharmazeutischen Unternehmers in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen beauftragt. Die Nutzenbewertung wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung des IQWiG 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 seinen Beschluss auf der Basis des Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung, der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen (IQWiG G22-29) und der im schriftlichen und mündlichen Anhörungsverfahren vorgetragenen Stellungnahmen sowie des vom G-BA erstellten Amendments zur Nutzenbewertung getroffen.

Um das Ausmaß des Zusatznutzens zu bestimmen, hat der G-BA die für die Zulassung relevanten Studien nach Maßgabe der in 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Satz 1 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien in Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz (qualitativ) bewertet. Auf die vom IQWiG vorgeschlagene Methodik gemäß den Allgemeinen Methoden 1 wurde in der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa nicht abgestellt.

1 Allgemeine Methoden, Version 6.1 vom 24.01.2022. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, Köln.

2.1 Zusatznutzen des Arzneimittels

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 16. Februar 2023):

siehe zugelassenes Anwendungsgebiet

2.1.2 Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Zusammenfassend wird der Zusatznutzen von Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie wie folgt bewertet:

Für Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor - Antikörper positiv sind, liegt für Efgartigimod alfa ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen vor.

Begründung:

Für das vorliegende Nutzenbewertungsverfahren nach § 35a SGB V legt der pharmazeutische Unternehmer die zulassungsbegründende Phase III Studie ADAPT (ARGX-113-1704) vor.

Bei der ADAPT Studie handelt es sich um eine multizentrische, doppelt verblindete, randomisierte kontrollierte Studie in der die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa (im Folgenden kurz als Efgartigimod bezeichnet) mit Placebo - jeweils in Kombination mit der Standardtherapie - verglichen wurde.

Eingeschlossen wurden Erwachsene mit einer gMG der Klassen II, III oder IVa/b gemäß der Klassifikation der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) zum Zeitpunkt des Screenings. Die Behandlung von Patientinnen und Patienten der MGFA-Klasse I, d.h. mit rein okulärer MG, und MGFA-Klasse V entsprechend einer intubationsbedürftigen gMG (d.h. myasthene Krise) wurde in der ADAPT Studie nicht untersucht. Die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer mussten bei stabil eingestellter Standardtherapie weiterhin krankheitsspezifische Symptome aufweisen (MG-ADL-Gesamt-Score ≥ 5 Punkte, mehr als 50 % des Scores durch nicht-okuläre Symptome). Als Standardtherapie durften Acetylcholinesterase(AChE)-Inhibitoren, Steroide und nicht-steroidale Immunsuppressiva entweder als Mono oder Kombinationstherapie eingesetzt werden. Patientinnen und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate Eculizumab oder Rituximab erhalten haben, wurden von der Studie ausgeschlossen. Zudem war der Einsatz dieser Wirkstoffe im Rahmen der Studie nicht erlaubt. Da diese Behandlungsoptionen für refraktäre Personen mit gMG empfohlen werden, stellt sich die Frage, ob und in welchem Umfang refraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind.

Die Studienpopulation der ADAPT-Studie umfasst sowohl Patientinnen und Patienten mit positivem als auch negativem AChR-Antikörper (AK) Status. Entsprechend dem zugelassenen Anwendungsgebiet werden für die vorliegende Nutzenbewertung nur die vom pharmazeutischen Unternehmer vorgelegten Ergebnisse der Subpopulation der AChR-AK

positiven Patientinnen und Patienten betrachtet. Alle nachfolgenden Angaben beziehen sich auf diese Subgruppe.

Die in die ADAPT-Studie eingeschlossenen Personen erhielten entweder Placebo (n = 64 AchR-AK⁺) oder Efgartigimod (n = 65 AchR-AK⁺) über mindestens einen und je nach individuellem Ansprechen bis zu drei Behandlungszyklen. Die Standardtherapie wurde in stabiler Dosierung in beiden Studienarmen weitergeführt. Ein Behandlungszyklus setzte sich aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase, in der 4 Infusionen von entweder Placebo oder Efgartigimod alfa (10 mg/kg) im wöchentlichen Abstand durchgeführt wurden, und einer 5-wöchigen Follow up-Periode zusammen. Die Behandlung mit Efgartigimod erfolgte entsprechend den Vorgaben der Fachinformation. 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-Gesamt-Score von ≥ 5 Punkten, wobei mehr als 50 % des Gesamt-Scores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Die Studiendauer betrug bis zu 26 Wochen. Patientinnen und Patienten, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Extensionsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer vorzeitig in die Studie ADAPT+ übertreten, wenn sie in Abhängigkeit der oben genannten Kriterien eine weitere Behandlung benötigten, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie ADAPT abschließen konnten (d. h. nach Woche 18). Im Median wurden die Patientinnen und Patienten dadurch in beiden Armen nur 142 Tage (20,3 Wochen) statt wie geplant 26 Wochen beobachtet.

Als Endpunkte wurden unter anderen die krankheitsspezifische Symptomatik, der allgemeine Gesundheitszustand, die gesundheitsbezogene Lebensqualität, sowie die Nebenwirkungen erfasst.

Die Studienpopulation umfasst vorwiegend stark vorbehandelte Personen (75 bzw. 83 % mit ≥ 3 Vortherapien) mit einer langen Krankheitsdauer (Median 7,4 bzw. 6,2 Jahre) und einer leicht- bis mäßiggradigen generalisierten Myasthenie (MGFA Klasse II-III a/b). Nur 3 bzw. 5 % der Patientinnen und Patienten wiesen eine schwere gMG entsprechend einer MGFA Klasse IV auf. Wie viele bzw. ob therapierefraktäre Patientinnen und Patienten im Rahmen der Studie untersucht wurden, lässt sich anhand der vorgelegten Baseline-Charakteristika nicht ableiten.

Alle Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer erhielten den ersten Behandlungszyklus. Einen zweiten Behandlungszyklus erhielten 79 % der Personen im Efgartigimod-Arm und 67% im Placebo-Arm. Einen dritter Behandlungszyklus wurde noch bei 11% im Efgartigimod- und bei 2% im Placebo-Arm durchgeführt. Da nach dem 1. Behandlungszyklus nur noch Daten aus einer selektiven Population vorliegen (< 70 % der Intention-to-treat-Population), die nicht mehr der randomisierten Population entspricht, können die im Folgenden dargelegten Responderanalysen nur für den 1. Behandlungszyklus herangezogen werden.

Mortalität

Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

Morbidität

Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)

Der MG-ADL ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia Gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des

täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Haare kämmen oder Zähne putzen, Aufstehen von einem Stuhl, Vorkommen von Doppelbildern und hängende Augenlider erfasst.

Als primärer Endpunkt der ADAPT Studie wurde der prozentuale Anteil AChR-AK-positiver Personen mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamt-Scores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 im Vergleich zum Baseline-Wert definiert. Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer eine an den primären Endpunkt angelehnte *post hoc* Analyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.

Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Efgartigimod.

Darüber hinaus legte der pharmazeutische Unternehmer im Dossier Auswertungen zur *Area under the Curve* (AUC) vor, um den fluktuierenden Verlauf besser zu erfassen. Aufgrund der stark verringerten Rücklaufquoten ($< 40\%$) nach Woche 20 werden die Ergebnisse nur bis einschließlich Woche 20 berücksichtigt. Anhand des p-Wertes lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod ableiten. Da die vorgelegten AUC-Mittelwerte abhängig von der Beobachtungszeit sind und größer werden, je länger gemessen wird, lassen sich die Werte jedoch nicht interpretieren und werden daher nicht im Beschluss dargestellt.

Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)

Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.

In der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderchwelle von 15 % (≥ 6 Punkte) im 1. Behandlungszyklus zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo. Es handelt sich allerdings um ein einmaliges Erreichen von 6 Punkten, statt eines Ansprechens über mindestens vier Wochen entsprechend der präspezifizierten Analyse des QMG. Vor dem Hintergrund des fluktuierenden Krankheitsverlaufs ist die einmalige Erhebung des Ansprechens mit Unsicherheiten behaftet.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen zur krankheitsspezifischen Symptomatik (QMG und MG-ADL) ein Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo ableiten.

Myasthenia gravis composite (MGC)

Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.

Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.

Gesundheitszustand (EQ-5D VAS)

Der Gesundheitszustand wurde in der ADAPT Studie anhand der visuellen Analogskala des European Quality of Life-5-Dimensions (EQ 5D-VAS) erhoben. In den vom pharmazeutischen Unternehmer *post hoc* durchgeführten Responderanalysen mit einer klinischen Relevanzschwelle von 15% zeigt sich für diesen Endpunkt ein signifikanter Vorteil von Efgartigimod gegenüber Placebo in Behandlungszyklus 1.

Lebensqualität

Die gesundheitsbezogene Lebensqualität wurde in der ADAPT Studie mittels des patientenberichteten Fragebogens „Myasthenia Gravis Quality of Life 15“ (MG-QoL15r) erhoben. Der MG-QoL15r erfasst das psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität der Patientinnen und Patienten.

Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität, erhoben durch den MG-QoL15r, zeigen in der *post hoc* durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderchwelle von 15 % im 1. Behandlungszyklus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo.

Nebenwirkungen

Es wurden für die Auswertungen der Endpunkte der Kategorie „Nebenwirkungen“ unerwünschte Ereignisse (UE) berücksichtigt, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Abschluss der letzten Visite (über bis zu 26 Wochen) aufgetreten sind. Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden im Sicherheits-Follow-up monatlich bis Tag 182 nachbeobachtet.

Für die Gesamtraten der schwerwiegenden UE (SUE), schwere UEs und UE, die zum Abbruch der Studienmedikation führten, sowie UE von besonderem Interesse, zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, da der pharmazeutische Unternehmer keine Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vorgelegt hat und UE und SUE beobachtet wurden, die auch Ereignisse aus der Kategorie „Morbidität“ enthalten könnten.

Zudem ist bedingt durch das patientenindividuelle Behandlungsschema und das Studiendesign mit ggf. frühzeitigem Übergang in die ADAPT+-Studie das Verzerrungspotential erhöht. Insgesamt wird daher das Verzerrungspotential in der Kategorie Nebenwirkungen als hoch bewertet.

Gesamtbewertung

Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa zur Behandlung Erwachsener mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv sind, liegen Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Studie ADAPT zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo vor. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus AChE-Inhibitoren, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Responderanalysen sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL und QMG) als auch zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ5D VAS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo für den 1. Behandlungszyklus. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für den Morbiditäts-Endpunkt „MG-ADL AUC“ vor, der den chronisch fluktuierenden Verlauf der Erkrankung über 20 Wochen berücksichtigt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Efgartigimod alfa.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Efgartigimod weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, feststellen.

In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.

Aussagekraft der Nachweise

Für die vorliegende Nutzenbewertung zugrunde gelegte pivotale doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie ADAPT wird das Verzerrungspotential auf Studienebene als gering eingeschätzt.

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.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob und in welchem Umfang therapierefraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind. Dadurch ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der ADAPT-Studie uneingeschränkt auf diese Patientengruppe übertragbar sind.

In der Gesamtschau resultiert aus den genannten Unsicherheiten bezüglich der Aussagekraft der Nachweise ein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen.

2.1.3 Kurzfassung der Bewertung

Bei der vorliegenden Bewertung handelt es sich um die Nutzenbewertung des neuen Arzneimittels „Vyvgart“ mit dem Wirkstoff „Efgartigimod alfa“. Efgartigimod alfa ist zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind.

Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden Ergebnisse der randomisierten kontrollierten Phase III Studie ADAPT zu den Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und zu Nebenwirkungen im Vergleich zu Placebo herangezogen. In beiden Studienarmen erhielten die Patientinnen und Patienten eine vor Studienbeginn stabil eingestellte Standardtherapie aus AChE-Inhibitoren, Steroiden und/oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva.

In der Endpunktkategorie Mortalität traten keine Todesfälle auf.

In der Kategorie Morbidität zeigen sich für die Responderanalysen sowohl zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL und QMG) als auch zum allgemeinen Gesundheitszustand (EQ5D VAS) statistisch signifikante Vorteile zugunsten von Efgartigimod gegenüber Placebo für den 1. Behandlungszyklus. Darüber hinaus liegt ein statistisch signifikanter, klinisch relevanter Vorteil für den Morbiditäts-Endpunkt „MG-ADL AUC“ vor, der den chronisch fluktuierenden Verlauf der Erkrankung über 20 Wochen berücksichtigt.

Für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ergibt sich auf Basis des MG-QoL15r ein Vorteil für Efgartigimod alfa.

Hinsichtlich der Nebenwirkungen lässt sich für Efgartigimod weder ein Vor- noch ein Nachteil gegenüber Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, feststellen.

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.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten, ob und in welchem Umfang therapierefraktäre Patientinnen und Patienten von der Studienpopulation umfasst sind. Dadurch ist unklar, ob die beobachteten Effekte in der ADAPT-Studie uneingeschränkt auf diese Patientengruppe übertragbar sind.

In der Gesamtschau wird ein Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen für Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie festgestellt.

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).

Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich aus der Ermittlung der Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia aus Routedatenanalyse ergeben.

Bei seltenen Erkrankungen ist es fraglich, ob eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Daten der Betriebskrankenkassen auf die GKV ausreicht, um eine Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu erreichen. Darüber hinaus besteht unter anderem Unsicherheit, inwiefern Personen mit alleiniger okulärer Manifestation miterfasst wurden.

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: 25. November 2022):

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

Die Einleitung und Überwachung der Behandlung mit Efgartigimod alfa muss 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. Februar 2023).

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.

Der AChE-Inhibitor Neostigmin wird mehrmals täglich patientenindividuell unterschiedlich angewendet.

Bezeichnung der Therapie	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen/ Patientin bzw. Patient/Jahr	Behandlungsdauer/ Behandlung (Tage)	Behandlungstage/ Patientin bzw. Patient/ Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod alfa	1 x alle 7 Tage pro 4 Wochenzyklus	1 – 7,4	4	4 -29,6
Patientenindividuelle Standardtherapie ²				
Azathioprin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednisolon	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Prednison	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Pyridostigmin	kontinuierlich 2 – 4 x täglich	365	1	365
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich			
Distigmin	kontinuierlich 1 x täglich	365	1	365
Mycophenolat Mofetil ³	kontinuierlich 0,5 – 2,5 mg täglich	365	1	365

² Alternativ zu Azathioprin und Mycophenolat Mofetil können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit weiteren nichtsteroidalen Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin und Tacrolimus behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

³ Mycophenolat Mofetil ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch im Rahmen des Off label use (AM-RL Anlage VI) bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit erstattungsfähig

Verbrauch:

Bei Dosierungen in Abhängigkeit von Körpergewicht (KG) oder Körperoberfläche (KOF) wurden die durchschnittlichen Körpermaße zugrunde gelegt (durchschnittliche Körpergröße: 1,72 m, durchschnittliches Körpergewicht: 77 kg). Hieraus berechnet sich eine Körperoberfläche von 1,90 m² (Berechnung nach Du Bois 1916)⁴.

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	10 mg / kg KG	770 mg	2 x 400 mg	4 – 29,6	8 – 59,2 x 400 mg
Patientenindividuelle Standardtherapie ²					
Azathioprin	2 mg/kg KG = 154 mg –	154 mg –	1 x 100 mg + 1 x 50 mg –	365	365 x 100 mg + 365 x 50 mg
	3 mg/kg KG = 231 mg	231 mg	2 x 100 mg + 1 x 25 mg		730 x 100 mg + 365 x 25 mg
Prednisolon	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Prednison	5 mg –	5 mg –	1 x 5 mg	365	365 x 5 mg
	15 mg	15 mg	1 x 5 mg 1 x 10 mg		365 x 5 mg + 365 x 10 mg
Pyridostigmin	10 mg –	30 mg –	3 x 10 mg –	365	1095 x 10 mg
	540 mg	1080 mg	6 x 180 mg		2190 x 180 mg
Neostigmin	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigmin	10 mg	10 mg	2 x 5 mg	365	730 x 5 mg
Mycophenolat Mofetil	500 mg –	500 mg –	1 x 500 mg –	365	365 x 500 mg –
	2500 g	2500 g	5 x 500 mg		1825 x 500 mg

⁴ Statistisches Bundesamt, Wiesbaden 2018: <http://www.gbe-bund.de/>

Kosten:

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 400 mg	1 IFK	9 522,39 €	2,00 €	926,63 €	8 593,76 €
Patientenindividuelle Standardtherapie ²					
Azathioprin ⁵ 100 mg	100 FTA	57,98 €	2,00 €	3,69 €	52,29 €
Azathioprin ⁵ 50 mg	100 TAB	40,64 €	2,00 €	2,32 €	36,32 €
Azathioprin ⁵ 25 mg	100 FTA	29,74 €	2,00 €	1,46 €	26,28 €
Prednisolon ⁵ 5 mg	100 TAB	15,40 €	2,00 €	0,33 €	13,07 €
Prednisolon ⁵ 10 mg	100 TAB	17,78 €	2,00 €	0,51 €	15,27 €
Prednison ⁵ 5 mg	100 TAB	16,71 €	2,00 €	0,43 €	14,28 €
Prednison ⁵ 10 mg	100 TAB	21,19 €	2,00 €	0,78 €	18,41 €
Pyridostigminbromid 10 mg	100 FTA	21,02 €	2,00 €	1,23 €	17,79 €
Pyridostigminbromid 180 mg	100 RET	264,08 €	2,00 €	32,00 €	230,08 €
Neostigminmetilsulfat	patientenindividuell unterschiedlich				
Distigminbromid 5 mg	50 TAB	90,43 €	2,00 €	7,51 €	80,92 €
Mycophenolat Mofetil ⁵ 500 mg	250 FTA	409,91 €	2,00 €	31,53 €	376,38 €
Abkürzungen: IFK = Infusionslösungskonzentrat; TAB = Tabletten; RET = Retard-Tabletten; FTA = Filmtabletten					

Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen:

Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang

⁵ Festbetrag

stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.

Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.

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 „Hilfstaxe“, 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 Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa eingesetzt werden können

Gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 benennt der Gemeinsame Bundesausschuss 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.

Die Benennung der Kombinationstherapien erfolgt allein aufgrund der Vorgaben nach § 35a Absatz 3 Satz 4. Dabei erfolgt durch den G-BA keine inhaltliche Prüfung auf Basis des allgemein anerkannten Standes der medizinischen Erkenntnisse. Somit ist mit der Benennung keine Aussage dahingehend verbunden inwieweit eine Therapie mit dem benannten Arzneimittel mit neuem Wirkstoff in Kombination mit dem zu bewertenden Arzneimittel dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse entspricht.

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

Am 31. August 2022 hat der pharmazeutische Unternehmer gemäß 5. Kapitel § 8 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 VerfO fristgerecht ein Dossier zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa beim G-BA eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA wurde am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf den Internetseiten des G-BA (www.g-ba.de) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Die Frist zur Abgabe von Stellungnahmen war der 22. Dezember 2022.

Die mündliche Anhörung fand am 9. Januar 2023 statt.

Ein Amendment zur Nutzenbewertung mit einer ergänzenden Bewertung wurde am 25. Januar 2023 vorgelegt.

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 7. Februar 2023 beraten und die Beschlussvorlage konsentiert

Das Plenum hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 die Änderung der Arzneimittel-Richtlinie beschlossen.

Zeitlicher Beratungsverlauf

Sitzung	Datum	Beratungsgegenstand
Unterausschuss Arzneimittel	22. November 2022	Kenntnisnahme der Nutzenbewertung des G-BA
AG § 35a	3. Januar 2023	Information über eingegangene Stellungnahmen, Vorbereitung der mündlichen Anhörung
Unterausschuss Arzneimittel	9. Januar 2023	Durchführung der mündlichen Anhörung
AG § 35a	18. Januar 2023 1. Februar 2023	Beratung über die Dossierbewertung des G-BA, die Bewertung des IQWiG zu Therapiekosten und Patientenzahlen sowie die Auswertung des Stellungnahmeverfahrens
Unterausschuss Arzneimittel	7. Februar 2023	Abschließende Beratung der Beschlussvorlage
Plenum	16. Februar 2023	Beschlussfassung über die Änderung der Anlage XII AM-RL

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken



5. Beschluss

des Gemeinsamen Bundesausschusses 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 16. Februar 2023

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 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 16. März 2023 (BAnz AT 18.04.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I. Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Efgartigimod alfa wie folgt ergänzt:

Efgartigimod alfa

Beschluss vom: 16. Februar 2023
In Kraft getreten am: 16. Februar 2023
BANz AT 09.05.2023 B4

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 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Efgartigimod alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) i.V. m. § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten bzw. Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:⁶

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor -Antikörper positiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Symptomatik und im allgemeinen Gesundheitszustand.

⁶ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim MG-QoL15r.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.
<p>Erläuterungen:</p> <p>↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei niedriger/unklarer Aussagesicherheit</p> <p>↑↑: positiver statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↓↓: negativer statistisch signifikanter und relevanter Effekt bei hoher Aussagesicherheit</p> <p>↔: kein statistisch signifikanter bzw. relevanter Unterschied</p> <p>∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.</p> <p>n. b.: nicht bewertbar</p>		

Studie ADAPT: RCT über bis zu 26 Wochen; Efgartigimod alfa vs. Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; AChR-Antikörper-positive Subpopulation

Mortalität

Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)
Mortalität	Es sind keine Todesfälle aufgetreten.	

Morbidität

Endpunkt;	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 64		Efgartigimod vs. Placebo
	Baseline MW (SD)	Ver- änderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Baseline MW (SD)	Ver- änderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Differenz LS-MWD [95%-KI]; p-Wert
Krankheitsspezifische Symptomatik - Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)					
Veränderung AUC MG-ADL über 20 Wochen	9,0 (2,48)	-	8,6 (2,14)	-	_ ^a < 0,001
					Hedges' g [95%-KI] - 0,68 [-1,035; -0,328]
Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 63 ^b		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Verbesserung des MG- ADL um ≥ 4 Punkte von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen in Behandlungszyklus 1	65	29 (44,6)	64	8 (12,5)	3,57 [1,77; 7,21]; < 0,001
Krankheitsspezifische Symptomatik - Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)					
Einmalige Verbesserung des QMG -Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	46 (70,8)	63	7 (11,1)	6,37 [3,11; 13,03]; < 0,001
Allgemeiner Gesundheitszustand - Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L					
Verbesserung um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	44 (67,7)	63	21 (33,3)	2,03 [1,38; 2,99]; < 0,001

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Efgartigimod alfa		Placebo		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale Score (MG-QoL15r-Score)					
Einmalige Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	43 (66,2)	63	25 (39,7)	1,67 [1,17; 2,37]; 0,004

Nebenwirkungen

Endpunkt <i>MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms</i>	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64	Efgartigimod vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^{c,e} ; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt^f			
	49 (75,4)	54 (84,4)	-
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
	6 (9,2)	7 (10,9)	0,84 [0,30; 2,374]; 0,778
Schwerwiegende UE (SUE)			
	3 (4,6)	6 (9,4)	0,49 [0,13; 1,88]; 0,324
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen^g			
	2 (3,1)	3 (4,7)	0,66 [0,11; 3,8]; 0,680
UE mit Inzidenz ≥ 10 % in einem der Studienarme sowie einer Differenz von ≥ 5 % zwischen den Behandlungsgruppen			
<i>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</i>	5 (7,7)	10 (15,6)	0,49 [0,18; 1,36]; 0,181
<i>Infektionen und parasitäre Erkrankungen^h</i>	29 (44,6)	22 (34,4)	1,3 [0,84; 2,00]; 0,281
Infektion der oberen Atemwege ^h	9 (13,8)	2 (3,1)	4,43 [1,0; 19,71]; 0,054
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	20 (30,8)	26 (40,6)	0,76 [0,47; 1,21];

			0,273
<p>^a Mittelwerte sind von der Beobachtungszeit abhängig und dadurch nicht interpretierbar.</p> <p>^b Entspricht nicht der ITT-Population</p> <p>^c Entspricht einer einmaligen Verbesserung um die jeweilig angegebenen Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.</p> <p>^d Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>^e Post hoc Analyse</p> <p>^f Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.</p> <p>^g Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Notwendigkeit einer Notfalltherapie, Schwangerschaft, lebensbedrohliches SUE oder ein SUE, welches ein ernstzunehmendes Sicherheitsrisiko birgt, oder Beginn der Einnahme einer unzulässiger Medikation laut Protokoll, je nachdem was früher auftrat.</p> <p>^h UE von besonderem Interesse</p> <p>Verwendete Abkürzungen: AUC: Area Under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ5D- 5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; LS-MWD: Least-Square-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus</p>			

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

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor - Antikörper positiv sind

ca. 14 000 – 16 800 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: 25. November 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod alfa	68 750,08 € - 508 750,59 €

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/ Patientin bzw. Patient
Patientenindividuelle Standardtherapie ⁷ :	
Azathioprin	323,43 € - 477,64 €
Prednisolon	47,71 € - 103,44 €
Prednison	52,12 € - 119,32 €
Pyridostigminbromid	194,80 € - 5 038,75 €
Neostigminmetilsulfat	patientenindividuell unterschiedlich
Distigminbromid	1 181,43 €
Mycophenolat Mofetil ⁸	549,51 € - 2 747,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Taxe: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

²Alternativ zu Azathioprin und MMF können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit weiteren nichtsteroidalen Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin und Tacrolimus behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

⁸ Mycophenolatmofetil ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch im Rahmen des Off label use (AM-RL Anlage VI) bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit erstattungsfähig.

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor Antikörper positiv sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II. Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V
Der Vorsitzende

Prof. Hecken

6. Anhang



Bundesanzeiger

Herausgegeben vom
Bundesministerium der Justiz
www.bundesanzeiger.de

Bekanntmachung

Veröffentlicht am Dienstag, 9. Mai 2023
BAnz AT 09.05.2023 B4

Seite 1 von 4

Bundesministerium für Gesundheit

**Bekanntmachung
eines Beschlusses 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

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat in seiner Sitzung am 16. Februar 2023 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 16. März 2023 (BAnz AT 18.04.2023 B6) geändert worden ist, wie folgt zu ändern:

I.

Die Anlage XII wird in alphabetischer Reihenfolge um den Wirkstoff Efgartigimod alfa wie folgt ergänzt:

Efgartigimod alfa

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 16. Februar 2023):

Siehe Anwendungsgebiet laut Zulassung.

1. Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise

Efgartigimod alfa ist zugelassen als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 1411/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 über Arzneimittel für seltene Leiden. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbsatz SGB V gilt der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) bestimmt gemäß 5. Kapitel § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) in Verbindung mit § 5 Absatz 8 AM-NutzenV unter Angabe der Aussagekraft der Nachweise das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Diese Quantifizierung des Zusatznutzens erfolgt am Maßstab der im 5. Kapitel § 5 Absatz 7 Nummer 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien.

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv sind

Ausmaß des Zusatznutzens und Aussagekraft der Nachweise von Efgartigimod alfa zusätzlich zur Standardtherapie:

Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen

Studienergebnisse nach Endpunkten:¹

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv sind

Zusammenfassung der Ergebnisse relevanter klinischer Endpunkte

Endpunktkategorie	Effektrichtung/ Verzerrungspotential	Zusammenfassung
Mortalität	↔	Es traten keine Todesfälle auf.
Morbidität	↑	Vorteil in der krankheitsspezifischen Symptomatik und im allgemeinen Gesundheitszustand.

¹ Daten aus der Dossierbewertung des G-BA (veröffentlicht am 1. Dezember 2022), sofern nicht anders indiziert.



Gesundheitsbezogene Lebensqualität	↑	Vorteil beim MG-QoL15r.
Nebenwirkungen	↔	Keine für die Nutzenbewertung relevanten Unterschiede.

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 beziehungsweise relevanter Unterschied
- ∅: Es liegen keine für die Nutzenbewertung verwertbaren Daten vor.
- n. b.: nicht bewertbar

Studie ADAPT: RCT über bis zu 26 Wochen; Efgartigimod alfa vs. Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie; AChR-Antikörper-positiv Subpopulation

Mortalität

Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)

Mortalität

Es sind keine Todesfälle aufgetreten.		
---------------------------------------	--	--

Morbidität

Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 64		Efgartigimod vs. Placebo
	Baseline MW (SD)	Veränderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Baseline MW (SD)	Veränderung LS-MW (SE) [95%-KI]	Differenz LS-MWD [95%-KI]; p-Wert

Krankheitsspezifische Symptomatik – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL)

Veränderung AUC MG-ADL über 20 Wochen	9,0 (2,48)	–	8,6 (2,14)	–	– ^a < 0,001
					Hedges' g [95%-KI] –0,68 [–1,035; –0,328]

Endpunkt	Efgartigimod alfa N = 65		Placebo N = 63 ^b		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Verbesserung des MG-ADL um ≥ 4 Punkte von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen in Behandlungszyklus 1	65	29 (44,6)	64	8 (12,5)	3,57 [1,77; 7,21]; < 0,001

Krankheitsspezifische Symptomatik – Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)

Einmalige Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	46 (70,8)	63	7 (11,1)	6,37 [3,11; 13,03]; < 0,001
--	----	-----------	----	----------	-----------------------------

Allgemeiner Gesundheitszustand – Visuelle Analogskala des EQ-5D-5L

Verbesserung um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	44 (67,7)	63	21 (33,3)	2,03 [1,38; 2,99]; < 0,001
--	----	-----------	----	-----------	----------------------------



Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Endpunkt	Efgartigimod alfa		Placebo		Efgartigimod vs. Placebo
	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	N	Patientinnen und Patienten mit Ereignis ^c n (%)	RR [95%-KI] ^d ; p-Wert
Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale Score (MG-QoL15r-Score)					
Einmalige Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1	65	43 (66,2)	63	25 (39,7)	1,67 [1,17; 2,37]; 0,004

Nebenwirkungen

Endpunkt MedDRA-Systemorganklassen; Preferred Terms	Efgartigimod alfa N = 65	Placebo N = 64	Efgartigimod vs. Placebo
	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	Patientinnen und Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95%-KI] ^{e,e} ; p-Wert ^e
Unerwünschte Ereignisse gesamt ^f			
	49 (75,4)	54 (84,4)	–
Schwere UE (CTCAE-Grad ≥ 3)			
	6 (9,2)	7 (10,9)	0,84 [0,30; 2,374]; 0,778
Schwerwiegende UE (SUE)			
	3 (4,6)	6 (9,4)	0,49 [0,13; 1,88]; 0,324
Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen ^g			
	2 (3,1)	3 (4,7)	0,66 [0,11; 3,8]; 0,680
UE mit Inzidenz $\geq 10\%$ in einem der Studienarme sowie einer Differenz von $\geq 5\%$ zwischen den Behandlungsgruppen			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	5 (7,7)	10 (15,6)	0,49 [0,18; 1,36]; 0,181
Infektionen und parasitäre Erkrankungen ^h	29 (44,6)	22 (34,4)	1,3 [0,84; 2,00]; 0,281
Infektion der oberen Atemwege ^h	9 (13,8)	2 (3,1)	4,43 [1,0; 19,71]; 0,054
Erkrankungen des Nervensystems	20 (30,8)	26 (40,6)	0,76 [0,47; 1,21]; 0,273

a Mittelwerte sind von der Beobachtungszeit abhängig und dadurch nicht interpretierbar.

b Entspricht nicht der ITT-Population

c Entspricht einer einmaligen Verbesserung um die jeweilig angegebenen Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.

d Die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung wurden in der Analyse nicht berücksichtigt.

e Post hoc Analyse

f Der pU legt die zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen beziehungsweise Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

g Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Notwendigkeit einer Notfalltherapie, Schwangerschaft, lebensbedrohliches SUE oder ein SUE, welches ein ernstzunehmendes Sicherheitsrisiko birgt, oder Beginn der Einnahme einer unzulässiger Medikation laut Protokoll, je nachdem was früher auftrat.

h UE von besonderem Interesse

Verwendete Abkürzungen:

AUC: Area Under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events (gemeinsame Terminologiekriterien für unerwünschte Ereignisse); EQ5D- 5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; LS-MWD: Least-Square-Mittelwertdifferenz; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; N: Anzahl ausgewerteter Patientinnen und Patienten; n: Anzahl Patientinnen und Patienten mit Ereignis; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler; UE: Unerwünschtes Ereignis; vs.: versus



2. Anzahl der Patientinnen und Patienten beziehungsweise Abgrenzung der für die Behandlung infrage kommenden Patientengruppen
Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper positiv sind
ca. 14 000 bis 16 800 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: 25. November 2022):

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

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

4. Therapiekosten

Jahrestherapiekosten:

Bezeichnung der Therapie	Jahrestherapiekosten/Patientin beziehungsweise Patient
Zu bewertendes Arzneimittel:	
Efgartigimod alfa	68 750,08 € – 508 750,59 €
Patientenindividuelle Standardtherapie ² :	
Azathioprin	323,43 € – 477,64 €
Prednisolon	47,71 € – 103,44 €
Prednison	52,12 € – 119,32 €
Pyridostigminbromid	194,80 € – 5 038,75 €
Neostigminmetilsulfat	patientenindividuell unterschiedlich
Distigminbromid	1 181,43 €
Mycophenolat Mofetil ³	549,51 € – 2 747,57 €

Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte (Stand Lauer-Steuer: 1. Februar 2023)

Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen: entfällt

5. Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V, die in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa eingesetzt werden können

Als Arzneimittel mit neuen Wirkstoffen gemäß § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V werden Arzneimittel mit folgenden neuen Wirkstoffen benannt, die aufgrund der arzneimittelrechtlichen Zulassung in einer Kombinationstherapie mit Efgartigimod alfa zur Behandlung von erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind, eingesetzt werden können:

Erwachsene mit generalisierter Myasthenia gravis, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor Antikörper positiv sind

- Kein in Kombinationstherapie einsetzbarer Wirkstoff, der die Voraussetzungen des § 35a Absatz 3 Satz 4 SGB V erfüllt.

II.

Der Beschluss tritt mit Wirkung vom Tag seiner Veröffentlichung auf den Internetseiten des G-BA am 16. Februar 2023 in Kraft.

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

Berlin, den 16. Februar 2023

Gemeinsamer Bundesausschuss
gemäß § 91 SGB V

Der Vorsitzende
Prof. Hecken

² Alternativ zu Azathioprin und MMF können Patientinnen und Patienten gegebenenfalls mit weiteren nichtsteroidalen Immunsuppressiva wie Methotrexat, Cyclosporin und Tacrolimus behandelt werden. Diese sind im Anwendungsgebiet nicht zugelassen und werden daher bei den Kosten nicht berücksichtigt.

³ Mycophenolatmofetil ist im betrachteten Anwendungsgebiet nicht zugelassen, jedoch im Rahmen des Off label use (AM-RL Anlage VI) bei Therapieresistenz unter Behandlung mit den zugelassenen Substanzen oder bei Azathioprin-Unverträglichkeit erstattungsfähig.

B. Bewertungsverfahren

1. Bewertungsgrundlagen

Efgartigimod alfa zur Behandlung der Myasthenia gravis ist als Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 zugelassen.

Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt der Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt. Das Ausmaß des Zusatznutzens wird auf der Grundlage der Zulassungsstudien durch den G-BA bewertet.

Der pharmazeutische Unternehmer hat am 31. August 2022 ein Dossier zum Wirkstoff Efgartigimod alfa eingereicht.

Die Nutzenbewertung des G-BA und die vom IQWiG erstellte Bewertung der Angaben in Modul 3 des Dossiers zu Therapiekosten und Patientenzahlen wurden am 1. Dezember 2022 auf den Internetseiten des G-BA unter www.g-ba.de zur Stellungnahme veröffentlicht. Vom G-BA wurde mit Datum vom 25. Januar 2023 ein Amendment zur Dossierbewertung erstellt.

2. Bewertungsentscheidung

2.1 Nutzenbewertung

Der G-BA ist nach den Beratungen des Unterausschusses Arzneimittel zum Dossier des pharmazeutischen Unternehmers, der vom G-BA durchgeführten Dossierbewertung und der vom IQWiG erstellten Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen 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

Siehe Ausführungen zu Abschnitt A "Tragende Gründe und Beschluss"; Abschnitt 2.1 "Zusatznutzen des Arzneimittels"

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 (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) - Gemeinsamer Bt



**Gemeinsamer
Bundesausschuss**

Nutzenbewertung nach § 35a SGB V

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (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:** 01.09.2022
- **Veröffentlichung der Nutzenbewertung und Beginn des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens:** 01.12.2022
- **Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme:** 22.12.2022
- **Beschlussfassung:** Mitte Februar 2023
- **Verfahrensstatus:** Stellungnahmeverfahren eröffnet

Bemerkungen

Nutzenbewertung nach 5. Kapitel § 1 Abs. 2 Nr. 1 VerfO;
Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens (Orphan Drug)

Dossier

Eingereichte Unterlagen des pharmazeutischen Unternehmers (Vorgangsnummer 2022-09-01-D-858)

Modul 1

(PDF 517,49 kB)

Modul 2

(PDF 498,99 kB)

Modul 3

(PDF 1,33 MB)

Modul 4A

(PDF 5,18 MB)

Modul 4A Anhang 4-G

(PDF 1,14 MB)

Zweckmäßige Vergleichstherapie

Nutzenbewertung

Die Nutzenbewertung wurde am 01.12.2022 veröffentlicht:

Nutzenbewertung G-BA

(PDF 873,14 kB)

Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen IQWiG

(PDF 312,99 kB)

Stellungnahmen

Fristen zum Stellungnahmeverfahren

- Fristende zur Abgabe einer schriftlichen Stellungnahme: 22.12.2022
 - Mündliche Anhörung: 09.01.2023
- Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 **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 57,50 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 Ärztesgesellschaften 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 **22.12.2022** 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 - 2022-09-01-D-858*). 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 09.01.2023 wird als Videokonferenz durchgeführt. Bitte melden Sie sich bis zum 02.01.2023 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 Februar 2023). Die Stellungnahmen werden in die Entscheidung einbezogen.

Beschlüsse

Nutzenbewertungsverfahren zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+) - Gemeinsamer Bt
Zugehörige Verfahren

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

2. Ablauf der mündlichen Anhörung



Gemeinsamer Bundesausschuss

nach § 91 SGB V

Mündliche Anhörung am 9. Januar 2023 um 13.30 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	22.12.2022
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.	08.12.2022
Roche Pharma AG	19.12.2022
UCB Pharma GmbH	21.12.2022
Alexion Pharma Germany GmbH	21.12.2022
Merck Healthcare Germany GmbH	22.12.2022
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	22.12.2022
Univ.-Prof. Dr. Andreas Meisel Leiter, Integriertes Myasthenie Zentrum Oberarzt, Klinik für Neurologie mit Experimenteller Neurologie Direktor, Centrum für Schlaganfallforschung Berlin Charité – Universitätsmedizin Berlin	
Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Wiendl Direktor, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie Universitätsklinikum Münster	22.12.2022
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation HELIOS Hanseklinikum Stralsund	22.12.2022

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						
Frau Dr. Chiroli	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Herr Wolff	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Schmidt	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Warmbold	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.						
Herr Dr. Wilken	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Derwand	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Roche Pharma AG						
Frau Dr. Holzer	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Dr. Kellershohn	ja	nein	nein	nein	nein	ja

Organisation, Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6
UCB Pharma GmbH						
Frau Dr. Dehmlow	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Bleilevens	nein	nein	nein	nein	nein	ja
Alexion Pharma Germany GmbH						
Frau Dr. Salmen	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Herr Dr. Hoernes	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Merck Healthcare Germany GmbH						
Frau Posevitz-Fejfar	ja	nein	nein	nein	nein	ja
Frau Giesl	ja	nein	nein	nein	nein	nein
vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.						
Herr Dr. Rasch	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. Meisel, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Prof. h.c. Dr. Dr. Wiendl, Universitätsklinikum Münster						
Herr Prof. Dr. Meisel	nein	ja	ja	ja	nein	nein
Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb, HELIOS Hanseklinikum Stralsund						
Herr Prof. Dr. Sieb	ja	ja	ja	nein	nein	nein

5. Auswertung des schriftlichen Stellungnahmeverfahrens

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

5.1 Stellungnahme der argenx Germany GmbH

Datum	22.12.2022
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>Die argenx Germany GmbH (argenx) nimmt nachfolgend zu der am 01.12.2022 veröffentlichten Nutzenbewertung zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®) als Zusatztherapie, zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG), die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiv sind Stellung (1, 2).</p> <p>Efgartigimod alfa (im Folgenden als Efgartigimod bezeichnet) wurde am 21.03.2018 durch die Europäische Kommission zu einem Orphan Drug (OD) erklärt (3). Der OD-Status wurde am 24.06.2022 durch den Ausschuss für seltene Leiden (COMP) im Rahmen der Zulassung erneut bestätigt (4). Der medizinische Nutzen und der medizinische Zusatznutzen von Efgartigimod gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V durch die Zulassung am 10.08.2022 durch die Europäische Arzneimittelagentur (EMA) aufgrund des OD-Status des Arzneimittels als belegt. Das Ausmaß des medizinischen Zusatznutzen im zuvor genannten Anwendungsgebiet wurde gemäß § 35a SGB V mithilfe der Zulassungsstudie ADAPT (ARGX-113-1703) bewertet.</p> <p>Bei der ADAPT-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete, randomisierte, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene, an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Efgartigimod oder mit Placebo, jeweils zusätzlich zu einer Standardtherapie, behandelt wurden. Bei der Standardtherapie konnte es sich um Acetylcholinesteraseinhibitoren (AChI) oder eine immunsuppressive Therapie (Steroide oder NSID) handeln (5).</p> <p>Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine antikörpervermittelte, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die die</p>	<p>Die einleitenden Ausführungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.</p>

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und auf diese Weise zu einer generalisierten Schwäche der Skelettmuskulatur führt (6, 7). Die Erkrankung ist durch eine Schwäche der bulbären Muskulatur, der Extremitätenmuskulatur und der axialen Muskulatur gekennzeichnet. Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe (8, 9). Zudem führt die Myasthenia gravis häufig zu einer stark ausgeprägten Fatigue und psychischen Komorbiditäten (10-14). Insgesamt beeinträchtigt die Myasthenia gravis die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und die Arbeitsfähigkeit stark und führt somit zu einer ausgeprägten Einschränkung der Lebensqualität der Patienten (10, 15).</p> <p>Im Gegensatz zu herkömmlichen unspezifisch wirkenden immunsuppressiven Therapien führt Efgartigimod als Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors zu einer Reduktion von Immunglobulin G (IgG) einschließlich der pathogenen IgG-Autoantikörper und entfaltet somit seine Wirksamkeit gezielt an der Krankheitsursache (16, 17).</p> <p>Der Vorteil des flexiblen Dosierungsschemas von Efgartigimod liegt in einer patientenindividuellen Behandlungsstrategie. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann folglich abhängig von der Dauer des Ansprechens individuell gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen ermöglicht und der Therapieaufwand für den Patienten reduziert.</p> <p>Die Zulassungsstudie ADAPT, die der Nutzenbewertung zugrunde liegt, gliederte sich in eine 2-wöchige Screening-Phase und einen 8-wöchigen Behandlungszyklus, der sich aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase sowie einer 5-wöchigen Follow-up-Periode zusammensetzte. Auf den Behandlungszyklus folgte eine Phase variabler Länge, in der keine</p>	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte. Um die effektive Wirksamkeit von Efgartigimod innerhalb eines jeden Behandlungszyklus zu demonstrieren, mussten zum Eintritt in einen weiteren Behandlungszyklus vorab definierte Kriterien erfüllt werden, welche ein Wiederauftreten der Symptomatik zeigten (5).</p> <p>Für Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie konnte ein schnell einsetzender, tiefer und wiederholbarer Therapieeffekt belegt werden. Dies zeigte sich in der ADAPT-Studie dadurch, dass über alle Endpunkte hinweg die klinische Symptomatik und die Lebensqualität der Patienten in einem beträchtlichen Ausmaß verbessert wurde. Zudem konnte für Efgartigimod ein sehr gutes Verträglichkeitsprofil demonstriert werden, da sich im Verlauf der 26-wöchigen Studie keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Verträglichkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie, zeigten.</p> <p>In seiner Nutzenbewertung weist der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) für erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-Antikörper positiv sind, in der Gesamtschau positive Effekte von Efgartigimod für die Endpunkte Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) und Euro Quality of Life 5 Dimensions Visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) sowie für den Endpunkt der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (erhoben anhand des Myasthenia gravis Quality of Life Questionnaire (MG-QoL15r)) aus (1).</p> <p>Argenx nimmt zu den nachfolgenden spezifischen Aspekten Stellung:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Rationale zum Studiendesign2. Stratifizierung der post hoc definierten Analyse der Endpunkte MG-ADL (primärer Endpunkt, EQ-5D VAS und MG-QoL15r)	

Stellungnehmer: argenx Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<ul style="list-style-type: none">3. Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r – Responderanalysen)4. Patientenzahlen der Responderanalysen zum MG-ADL5. Ergänzende Analyse zum MG-ADL mit dem Kriterium „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen“6. Standardisierung der Area Under the Curve (AUC-) Mittelwerte auf die Messzeitpunkte7. Subgruppenanalyse zur Subgruppe „Anzahl Behandlungszyklen (1; 2; 3)“8. Anteil der Patienten mit Thymektomie9. Aspekte zur Kostenberechnung10. Patienten in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-)Zielpopulation	

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)
Bei der Angabe von Zeilen wurden Tabellen sowie zugehörige Fußnoten nicht berücksichtigt.		
S. 17, Z. 11f.	<p>Rationale zum Studiendesign</p> <p>1. Einschlusskriterium: MG-ADL-Score \geq 5 Punkte</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Zur Festlegung des Schwellenwerts von \geq 5 Punkten als Ausgangswert des MG-ADL führt der pU nicht aus.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>In der Phase-III-Studie ADAPT wurde Efgartigimod bei Patienten untersucht, die trotz mindestens einer derzeitigen Therapie der Myasthenia gravis symptomatisch waren. Zum Zeitpunkt der Planung des klinischen Studienprogramms zu Efgartigimod waren spezifische Schwellenwerte des MG-ADL sowie der Krankheitslast nicht ausreichend beschrieben. Entsprechend wurden Patienten mit einer signifikanten Krankheitslast unter Einbezug klinischer Experten durch einen MG-ADL-Score \geq 5 Punkte definiert. Ähnliche Schwellenwerte wurden bereits im Rahmen anderer klinischer Studien zur generalisierten Myasthenia gravis angewendet (18, 19). Darüber hinaus hätte die Anwendung eines niedrigeren</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.

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)
S. 40 Z. 39ff.	<p>MG-ADL-Scores die Bewertung der Tiefe des Ansprechens der Patienten unter Efgartigimod im Vergleich zu Placebo erschweren können.</p> <p>Neuere Publikationen, in denen die Krankheitslast der Patienten untersucht wird, bestätigten, dass ein MG-ADL-Score ≥ 3 Punkte einen inakzeptablen Symptomzustand des Patienten wiedergibt (20). Entsprechend erlaubt das gewählte Kriterium der ADAPT Studie zuverlässig die Identifikation von behandlungsbedürftigen Patienten.</p> <p>2. Kriterien für den Beginn eines neuen Behandlungszyklus</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es ist nicht transparent dargelegt, wann und warum die Initiierung eines weiteren Behandlungszyklus insbesondere bei den Non-Respondern erfolgte und ob die Studienteilnehmenden, die keinen weiteren Zyklus in der Studie ADAPT erhielten, die nötigen Kriterien für einen erneuten Behandlungszyklus (siehe Kapitel 2.4) nicht aufwiesen.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p>	<p>Da nach dem 1. Behandlungszyklus nur noch Daten aus einer selektiven Population vorliegen (< 70 % der Intention-to-treat-Population), die nicht mehr der randomisierten Population entspricht, können die im vorliegenden Beschluss dargelegten Responderanalysen nur für den 1. Behandlungszyklus herangezogen 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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>In der klinischen Studie ADAPT wurde ein Dosierungsschema mit wiederholten Zyklen von Efgartigimod (10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über einen Zeitraum von vier Wochen/Zyklus) verwendet, die nach vordefinierten Protokollkriterien auf der Grundlage des klinischen Ansprechens (bewertet anhand des MG-ADL) verabreicht wurden (5). Die Zeit zwischen den Behandlungszyklen wurde individuell festgelegt. Sie richtete sich nach der Dauer der Behandlungswirkung und konnte von Patient zu Patient und von Zyklus zu Zyklus variieren. Die individualisierte Wiederholungsbehandlung wurde gewählt, weil ein Ziel der Studie darin bestand, die individuelle Dauer der klinischen Wirkung jedes Zyklus von Efgartigimod zu bewerten, die bereits in der Phase-II-Studie beobachtet wurde (21).</p> <p>Gemäß den vordefinierten Kriterien konnte ein erneuter Behandlungszyklus unter folgenden Bedingungen eingeleitet werden (5):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Mindestzeitraum zwischen den Zyklen betrug acht Wochen ab der ersten Infusion des vorherigen Zyklus. • Wenn der Patient in einem früheren Zyklus ein MG-ADL-Responder war und das Ansprechen auf die Therapie verloren hatte, definiert als eine < 2-Punkte-Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zum entsprechenden Ausgangswert. 	

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">• Der Patient hatte eine MG-ADL-Gesamtwertung von ≥ 5 Punkten, wobei $> 50\%$ des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome entfielen. <p>Die dargelegten Kriterien wurden aus folgenden Gründen gewählt: <u>Der Mindestzeitraum zwischen den Zyklen betrug acht Wochen ab der ersten Infusion des vorherigen Zyklus.</u></p> <p>Der Grund für das gewählte Kriterium lag in der Notwendigkeit, den klinischen Zustand des Patienten für fünf Wochen nach der letzten Infusion des Zyklus zu verfolgen, um zu beurteilen, ob ein Patient gemäß den Studienkriterien ein Responder war (Verbesserung des MG-ADL um ≥ 2 Punkte in mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen während des Zyklus, wobei die erste Verringerung der MG-ADL nicht später als eine Woche nach der letzten Infusion auftreten durfte; Primärer Endpunkt der Studie ADAPT) (5). Die Einleitung einer erneuten Behandlung zu einem früheren Zeitpunkt hätte es nicht erlaubt zu beurteilen, ob es sich bei einem Patienten um einen Responder oder einen Non-Responder handelt.</p>	

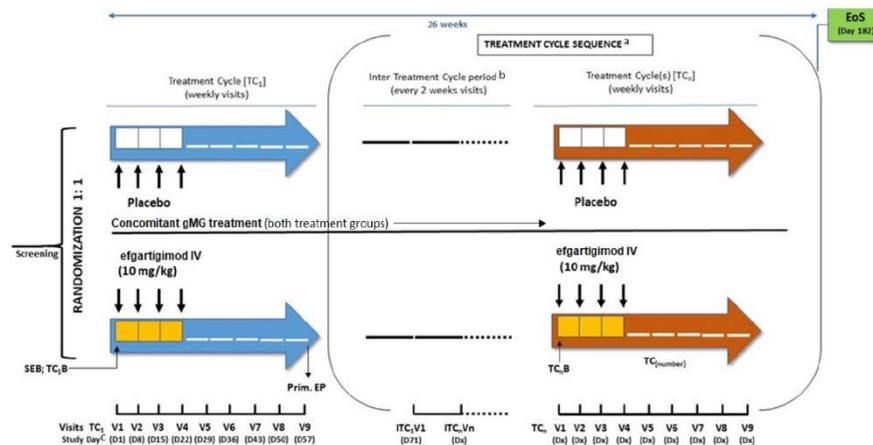


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Studienverlaufs.

- a) Die Zyklussequenz konnte so oft wie nötig wiederholt werden, solange der letzte Behandlungszyklus (TC) nicht nach Tag 127 begann. b) Die Phase zwischen zwei Behandlungszyklen (ITC) variierte von Patient zu Patient. c) Die Zeitfenster für Visiten betragen ± 1 Tag für TC-Visiten und ± 2 Tage für ITC-Visiten.
 D: Tag; EoS: Studienende; Prim. EP: primärer Endpunkt; SEB: Baseline zu Studienbeginn; TCB: Baseline des Behandlungszyklus; V: Visite
 Quelle: (22)

Wenn der Patient in einem früheren Zyklus ein MG-ADL-Responder war und das Ansprechen auf die Therapie verloren hatte, definiert als eine < 2 -Punkte-Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zum entsprechenden Ausgangswert.

Die Einleitung einer erneuten Behandlung bei einem weiterhin bestehenden Ansprechen hätte es nicht erlaubt, die individuelle Dauer des Ansprechens sowie die Wiederholbarkeit des Ansprechens zu bewerten.

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><u>Der Patient hatte eine MG-ADL-Gesamtwertung von ≥ 5 Punkten, wobei $> 50\%$ des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome entfielen.</u></p> <p>Eines der Ziele der ADAPT Studie war, die Wiederholbarkeit der Tiefe des Ansprechens auf eine Therapie mit Efgartigimod über mehrere Behandlungszyklen hinweg zu untersuchen. Die Einleitung einer erneuten Behandlung bei Vorliegen eines MG-ADL-Scores < 5 Punkte hätte es nicht erlaubt zu beurteilen, ob über mehrere Zyklen hinweg ein Ansprechen sowie eine ähnliche Tiefe des Ansprechens erreicht werden kann.</p> <p>Die Anzahl der Patienten pro Behandlungszyklus sowie die Studienabbrüche und Gründe der Studienabbrüche innerhalb der jeweiligen Behandlungszyklen werden in Tabelle 4-24 und Tabelle 4-25 des Dossiers dargestellt.</p>	
	<p>Stratifizierung der post hoc definierten Analyse der Endpunkte MG-ADL (primärer Endpunkt, EQ-5D VAS und MG-QoL15r)</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 4 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und</i></p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen, haben jedoch keine Auswirkungen auf die konkrete Nutzenbewertung nach § 35a SGB V.</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. 25, Z. 2ff.</p> <p>S. 25, Z. 19ff.</p> <p>S. 25, Z. 15ff.</p>	<p><i>2. Behandlungszyklus dargestellt, ohne Angabe ob die Auswertung stratifiziert erfolgte.“</i></p> <p><i>„Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 10 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus dargestellt. Es werden keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung gemacht.“</i></p> <p><i>„Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von ≥ 5 Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus dargestellt. Es werden keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung gemacht.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Die Auswertung der post hoc definierten Responderanalysen erfolgte nicht stratifiziert.</p> <p>Da die Anzahl der erwarteten Responder unter Verwendung des vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und G-BA akzeptierten Schwellenwerts von 15 % der Skalenspannweite als gering eingeschätzt wurde, erfolgte die Auswertung der Responderanalysen anhand des</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)
	exakten Tests nach Fisher. Dieser ist nicht stratifizierbar. Unter der Annahme der geringen Responderanzahl hätten alternative Tests, die die Stratifikationsfaktoren berücksichtigen, keine zuverlässigen Ergebnisse erbracht.	
S. 26, Z. 12f.	<p>Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r – Responderanalysen)</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die durchgeführten Responderanalysen wurden post hoc für das Modul 4 durchgeführt. Ein Umgang mit fehlenden Daten wurde nicht beschrieben.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Für die post hoc durchgeführten Responderanalysen war die folgende Vorgehensweise für den Umgang mit fehlenden Daten geplant: Während jeder Studiensite musste ein Patient sowohl einen nicht-fehlenden Wert für den jeweiligen Endpunkt als auch eine Verbesserung des entsprechenden Schwellenwerts aufweisen um als Responder gewertet zu werden. Bei der Verbesserung konnte es sich je nach Endpunkt um eine Erhöhung (EQ-5D VAS) oder eine Verringerung (MG-ADL und MG-QoL15r) des Scores handeln.</p>	Die Klarstellungen des Stellungnehmers werden zur Kenntnis genommen.

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>Darüber hinaus wurde ein Patient als Responder in einem Zyklus definiert, wenn er bei mindestens einer Visite bis zu Woche 8 des jeweiligen Zyklus ein Ansprechen erreichte. Patienten mit fehlenden Werten sollten als Non-Responder in die Analysen eingehen.</p> <p>In den dargelegten Analysen wurde ein einzelner Patient des Placebo-Arms jedoch nicht berücksichtigt. Dieser Patient erhielt nach Aufzeichnung des Baseline-Werts im Rahmen eines medizinischen Notfalls eine Veränderung der Dosis seiner Standardtherapie, was zum Ausschluss des Patienten gemäß der Ausschlusskriterien der ADAPT-Studie und entsprechend zu einer Zensurierung des Patienten führte (5, 23). Es handelt sich hierbei um eine konservative Vorgehensweise, die nicht in einer Verzerrung zu Gunsten von Efgartigimod resultiert. Aus Transparenzgründen wird im Folgenden eine Nachberechnung unter Einbeziehung des entsprechenden Patienten als Non-Responder für die Endpunkte MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r dargestellt.</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores</p> <p>Tabelle 1: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in</p>	

Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	50 (76,9)	4,286 [2,005; 9,159]	1,758 [1,292; 2,393]	33,2 [16,4; 47,5]
Placebo	64	28 (43,8)	< 0,001		

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
 b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population.
 c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.
 d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
 e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
 Quelle: (24)

In der Studie ADAPT trat bei 76,9 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 43,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,758 [1,292; 2,393]; p < 0,001).

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS

Tabelle 2: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	44 (67,7)	4,290 [2,054; 8,961]	2,063 [1,399; 3,043]	34,9 [17,7; 49,3]
Placebo	64	21 (32,8)	< 0,001		

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
 b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population.
 c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.
 d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
 e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
 Quelle: (24)

In der Studie ADAPT trat bei 67,7 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 32,8 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 2,063 [1,399; 3,043]; p < 0,001).

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>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores</p> <p>Tabelle 3: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)</p> <table border="1" data-bbox="286 874 1182 1286"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Behandlungs-arm^a</th> <th rowspan="2">N^b</th> <th rowspan="2">Anteil Patienten mit Ereignis n (%)</th> <th colspan="3">Efgartigimod vs. Placebo^c</th> </tr> <tr> <th>OR [95 %-KI]^d</th> <th>RR [95 %-KI]^d p-Wert^e</th> <th>ARR [95 %-KI]^d</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td colspan="6" data-bbox="286 1066 1182 1145">Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1</td> </tr> <tr> <td>Efgartigimod</td> <td>65</td> <td>43 (66,2)</td> <td>3,049 [1,487; 6,254]</td> <td>1,694 [1,191; 2,408]</td> <td>27,1 [9,9; 42,2]</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>64</td> <td>25 (39,1)</td> <td colspan="3">0,003</td> </tr> </tbody> </table>			Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d	Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1						Efgartigimod	65	43 (66,2)	3,049 [1,487; 6,254]	1,694 [1,191; 2,408]	27,1 [9,9; 42,2]	Placebo	64	25 (39,1)	0,003		
Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)				Efgartigimod vs. Placebo ^c																							
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d																								
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1																													
Efgartigimod	65	43 (66,2)	3,049 [1,487; 6,254]	1,694 [1,191; 2,408]	27,1 [9,9; 42,2]																								
Placebo	64	25 (39,1)	0,003																										

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>A: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Quelle: (24)</p> <p>In der Studie ADAPT trat bei 66,2 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,694 [1,191; 2,408]; p = 0,003).</p>	
S. 41, Z. 27ff.	<p>Patientenzahlen der Responderanalysen zum MG-ADL</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Für den post hoc definierten Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer einmaligen Verbesserung des MG-ADL-</i></p>	Die Erläuterungen 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p><i>Scores um mindestens 4 Punkte im Behandlungszyklus 1“ liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo vor (RR = 1,73 (95%-KI: [1,27; 2,35]); p > 0,001). Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Es ist unklar, weshalb die Analyse anders als geplant nicht in der ITT+-Population erfolgte. Vor dem Hintergrund konnte 1 Person im Placebo-Arm nicht berücksichtigt werden. Der pU macht zudem keine Angaben darüber, ob die Auswertung stratifiziert erfolgte.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Bei 63 von 64 Patienten im Placebo-Arm und bei 65 von 65 Patienten im Efgartigimod-Arm lagen Werte für den Endpunkt vor. Die Gründe hierfür werden unter dem Punkt „Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r – Responderanalysen)“ erläutert. Entsprechend handelt es sich bei der Population, die für die Responderanalysen herangezogen wurde, um die Patienten der ITT⁺-Population mit nicht-fehlenden Werten.</p> <p>Dies gilt ebenso in der Darstellung aller weiteren Responderanalysen (Tabelle 4-41, Tabelle 4-48, Tabelle 4-55 und Tabelle 4-62).</p> <p>Responderanalysen zu den Endpunkten MG-ADL, EQ-5D VAS und MG-QoL15r unter Berücksichtigung des fehlenden Patienten als</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)
	Non-Responder werden unter dem Punkt „Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL, EQ-5D-5L VAS und MG-QoL15r – Responderanalysen)“ vorgelegt.	
S. 26, Z. 20ff.	<p>Ergänzende Analyse zum MG-ADL mit dem Kriterium „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung um ≥ 4 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier Wochen“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Die prädefinierte Analyse des primären Endpunkts (Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen) wird im Anhang dargestellt. Wünschenswert wäre die analoge Auswertung des präspezifizierten primären Endpunkts mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte statt ≥ 2 Punkte als Responsekriterium für den 1. und 2. Behandlungszyklus. Zusätzlich könnte die Auswertung der Zeit, in der eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 4 Punkten erreicht wird, einen zusätzlichen Informationsgehalt haben.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p>	<p>Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens legte der pharmazeutische Unternehmer eine an den primären Endpunkt angelehnte <i>post hoc</i> Analyse mit einem Responsekriterium von 15 % der Skalenspannweite vor (Verbesserung um ≥ 4 Punkte), die für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen wird.</p> <p>Für diesen Endpunkt zeigte sich in der Studie ein statistisch signifikanter Vorteil für Efgartigimod.</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 den primären Endpunkt der ADAPT-Studie wurde die gewünschte analoge Auswertung des präspezifizierten Endpunkts mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 4 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen statt ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen als Responsekriterium für den 1. Behandlungszyklus nachberechnet und im Folgenden dargestellt.</p> <p>Eine Analyse des zweiten Behandlungszyklus erfolgte nicht, da nur 43 Patienten (67 %) des Placebo-Arms und 51 Patienten (78 %) des Efgartigimod-Arms einen zweiten Behandlungszyklus erhielten und somit eine Rücklaufquote von mindestens 70 % nicht mehr gegeben ist.</p> <p>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores</p> <p>Tabelle 4: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über einen Zeitraum von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen“ in</p>	

Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 über einen Zeitraum von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	5,639 [2,321; 13,699]	3,569 [1,768; 7,206]	32,1 [16,7; 45,6]
Placebo	64	8 (12,5)	< 0,001		

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
 b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population.
 c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.
 d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
 e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
 Quelle: (24)

In der Studie ADAPT trat bei 44,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 12,5% der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte über einen Zeitraum von ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 3,569 [1,768; 7,206]; p < 0,001).

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)
S. 26, Z. 31ff.	<p>Standardisierung der AUC-Mittelwerte auf die Messzeitpunkte</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: „(...) Da die dargestellten AUC-Mittelwerte nicht auf die Messzeitpunkte standardisiert wurden und sich größere Werte allein durch einen längeren Erhebungszeitpunkt ergeben, werden die LS-MW und LS-MWD als nicht interpretierbar eingestuft. (...)“</p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Für die AUC-Analysen wurde wie folgt verfahren: In einem ersten Schritt wurde die AUC bis zum letzten Messzeitpunkt innerhalb des betrachteten Zeitraums (Woche 20 für die Hauptanalysen bzw. Woche 26 für die Sensitivitätsanalysen) berechnet. Diese Werte sind tatsächlich abhängig von der Beobachtungsdauer und werden größer je länger sich ein Patient in der Studie befindet. Um diesen Effekt zu vermeiden, erfolgte eine Normalisierung der AUC. Hierfür wurde zunächst die durchschnittliche Symptomlast pro Woche bestimmt, indem mit der Anzahl der beobachteten Wochen für die betrachtete Skala (abgebildet durch die letzte Visite mit einem vorhanden Wert) dividiert wurde. Die so erhaltene Rate</p>	<p>Der pharmazeutische Unternehmer legte im Dossier Auswertungen zur <i>Area under the Curve</i> (AUC) vor, um den fluktuierenden Verlauf besser zu erfassen. Aufgrund der stark verringerten Rücklaufquoten (< 40 %) nach Woche 20 werden die Ergebnisse nur bis einschließlich Woche 20 berücksichtigt. Anhand des p-Wertes lässt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod ableiten. Da die vorgelegten AUC-Mittelwerte abhängig von der Beobachtungszeit sind und größer werden, je länger gemessen wird, lassen sich die Werte jedoch nicht interpretieren und werden daher nicht im Beschluss dargestellt.</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>wurde im Anschluss auf die entsprechende Beobachtungsdauer hochgerechnet, d. h. mit 20 bzw. mit 26 multipliziert.</p> <p>Der so erhaltene normalisierte AUC-Wert kann somit als eine auf den jeweils betrachteten Behandlungszeitraum standardisierte durchschnittliche Symptomlast eines Patienten interpretiert werden. Ein Anstieg der AUC nur aufgrund eines längeren Beobachtungszeitraum kann damit ausgeschlossen werden. Somit sind die vorgelegten AUC-Analysen zu den Endpunkten des MG-ADL, der EQ-5D VAS sowie des MG-QoL15r im Kontext der Nutzenbewertung als valide und relevant zu betrachten.</p>	
S. 38, Z. 3f.	<p>Subgruppenanalyse zur Subgruppe „Anzahl Behandlungszyklen (1; 2; 3)“</p> <p><u>Anmerkung:</u> Nutzenbewertung des G-BA: <i>„Untersuchungen zu der post hoc definierten Subgruppe „Anzahl der Behandlungszyklen (1; 2; 3)“ wurden nicht vorgelegt.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 und Abschnitt 4.3.1.3.2 von Modul 4 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind:</p>	Die Erläuterungen 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)
	<ul style="list-style-type: none"> • Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen. • Für binäre Endpunkte müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse aufgetreten sein. • Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. unerwünschtes Ereignis (UE) von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, schwerwiegende UE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden. • Ergebnisse zu UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. <p>Die im statistischen Analyseplan (SAP) präspezifizierte Subgruppe „Anzahl Behandlungszyklen (1; 2; 3) weist in der resultierenden Subgruppe „Anzahl Behandlungszyklen (3)“ weniger als zehn Patienten auf (sieben Patienten im Interventionsarm; ein Patient im Vergleichsarm) (22, 23). Daher kann kein adäquater Interaktionstest vorgenommen werden, so dass die Untersuchungen zu dieser Subgruppe nicht dargestellt wurden.</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)
S. 39, Z. 38ff.	<p>Anteil der Patienten mit Thymektomie</p> <p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es zeigen sich Unterschiede bei der erfolgten Thymektomie aufgrund der MG. Dabei hatten im Efgartigimod-alfa-Arm etwa 22 % mehr Personen eine Thymektomie erhalten. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Entfernung des Thymus zeitnah zur Erstdiagnose einen Einfluss auf die Symptomatik und den Medikamentenbedarf hat [23].“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></p> <p>Die Thymektomie der Patienten liegt im Mittel mehr als zehn Jahre zurück, so dass von keinem Einfluss auf die Symptomatik und den Medikamentenbedarf der Patienten auszugehen ist. Dennoch wurden im Modul 4 A Subgruppenanalysen bezüglich einer Thymektomie vorgelegt. Lediglich bei den Endpunkten „UE differenziert nach Schweregrad (moderat) und „UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)“ trat ein statistisch signifikanter Interaktionsterm auf, wobei nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen wird. Demzufolge ist dieser Unterschied in den Baseline Charakteristika nicht relevant.</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)
S. 7, Z. 32f.	<p>Aspekte zur Kostenberechnung</p> <p>1. Berechnung der zusätzlichen GKV-Leistungen</p> <p><u>Anmerkung:</u> IQWiG-Berichte – Nr. 1463: „Der pU veranschlagt keine Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen. Es fallen Kosten im Rahmen der Infusionstherapie an, die der pU nicht veranschlagt.“</p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Die Berechnung der Jahrestherapiekosten von Efgartigimod wird nachfolgend um die zusätzlichen GKV-Leistungen ergänzt: Bei der Infusionstherapie mit Efgartigimod fallen für die GKV folgende zusätzlichen notwendigen Kosten, die unmittelbar in Verbindung mit der Infusion stehen, an und werden gemäß des Einheitlichen Bewertungsmaßstabs (EBM; Stand: 01.12.2022) bepreist:</p> <ul style="list-style-type: none"> • „02100: Infusion“: 7,55 € pro Anwendung (25) <p>Die zusätzlichen GKV-Leistungen in Höhe von 7,55 € fallen bei jeder durchgeführten Infusionstherapie mit Efgartigimod an. Es werden jährlich zwischen 16 (untere Grenze) und 24 (obere Grenze)</p>	<p>Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Sofern bei der Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels entsprechend der Fachinformation regelhaft Kosten 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.</p> <p>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.</p> <p>Für die Kostendarstellung werden keine zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen berücksichtigt.</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>Infusionstherapien mit Efgartigimod durchgeführt (22, 26, 27). Demzufolge betragen die Kosten für die zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen bei der Infusionstherapie mit Efgartigimod zwischen 120,80 € (untere Grenze) und 181,20 € (obere Grenze) jährlich (28).</p> <p>Tabelle 5: Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr (pro Patient)</p> <table border="1" data-bbox="293 946 1178 1342"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 946 577 1158">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)</th> <th data-bbox="577 946 943 1158">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="943 946 1178 1158">Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1158 577 1342" rowspan="2">Efgartigimod (Vyvgart®)</td> <td data-bbox="577 1158 943 1342" rowspan="2">erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standard-therapie</td> <td data-bbox="943 1158 1178 1241">untere Grenze: 120,80 €^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="943 1241 1178 1342">obere Grenze: 181,20 €^a</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="293 1342 1178 1382">a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell</p>		Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standard-therapie	untere Grenze: 120,80 € ^a	obere Grenze: 181,20 € ^a	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichs-therapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €							
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standard-therapie	untere Grenze: 120,80 € ^a							
		obere Grenze: 181,20 € ^a							

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>auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studien ADAPT und ADAPT+. Quelle: (28)</p> <p>Tabelle 6: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (pro Patient)</p> <table border="1" data-bbox="293 970 1171 1385"> <thead> <tr> <th data-bbox="293 970 504 1217">Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)</th> <th data-bbox="504 970 920 1217">Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe</th> <th data-bbox="920 970 1171 1217">Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td data-bbox="293 1217 504 1385" rowspan="2">Efgartigimod (Vyvgart®)</td> <td data-bbox="504 1217 920 1385" rowspan="2">erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie</td> <td data-bbox="920 1217 1171 1305">untere Grenze: 288.619,81 €^a</td> </tr> <tr> <td data-bbox="920 1305 1171 1385">obere Grenze: 432.929,72 €^a</td> </tr> </tbody> </table>	Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro	Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	untere Grenze: 288.619,81 € ^a	obere Grenze: 432.929,72 € ^a	
Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro							
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	untere Grenze: 288.619,81 € ^a							
		obere Grenze: 432.929,72 € ^a							

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)
S. 6, Z. 26f.	<div data-bbox="293 528 1169 715" style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studien ADAPT und ADAPT+. Quelle: (28)</p> </div> <p>Die aktualisierten Jahrestherapiekosten für die GKV betragen unter Berücksichtigung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen 288.619,81 € bis 432.929,72 € pro Patient (28).</p> <p>2. Kosten der Standardtherapie</p> <p><u>Anmerkung:</u> IQWiG-Berichte – Nr. 1463: <i>„Efgartigimod alfa wird gemäß Fachinformation zusätzlich zur Standardtherapie angewendet. Zu den Kosten der Standardtherapie macht der pU in Modul 3 A keine Angaben.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Die Ausprägung und Symptomatik der Erkrankung verschiedener Patienten unterscheidet sich sehr stark und ist fluktuierend. Zum einen sind unterschiedliche Muskelgruppen (bulbär, axial, Extremitäten) betroffen und zum anderen variieren die Symptome über den Tagesverlauf hinweg stark in ihrer Ausprägung. Somit ist die Standardtherapie, die sich überwiegend auf 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 beigefügt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	Symptomkontrolle beschränkt und nicht kausal therapiert, von Patient zu Patient sehr variabel. Dementsprechend wurden keine Informationen zu den Kosten der Standardtherapie angegeben, da sie patientenindividuell erfolgt. Im Rahmen einer patientenindividuellen Therapie sind diverse Kombinationen von Arzneimitteln möglich, so dass eine konkrete Kostenberechnung nicht durchführbar ist.	
S. 6, Z. 13ff.	<p>Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p>1. Verschreibung von AChI in mindestens vier unterschiedlichen Quartalen</p> <p><u>Anmerkung:</u> IQWiG-Berichte – Nr. 1463: <i>„Im Weiteren ist unklar, warum eine Einschränkung auf Patientinnen und Patienten vorgenommen wurde, die mindestens 1 Verschreibung von Acetylcholinesteraseinhibitoren in mindestens 4 unterschiedlichen Quartalen erhalten haben.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u> Die Einschränkung auf Patienten, die mindestens eine Verschreibung von AChI in mindestens vier unterschiedlichen Quartalen erhalten haben, wurde zur Beschreibung der Zielpopulation eingeführt, um über die Kodierung mittels Codes der</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich aus der Ermittlung der Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia aus Routinedatenanalyse ergeben.</p> <p>Bei seltenen Erkrankungen ist es fraglich, ob eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Daten der Betriebskrankenkassen auf die GKV ausreicht, um eine Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu erreichen. Darüber hinaus besteht unter anderem Unsicherheit, inwiefern Personen mit alleiniger okulärer Manifestation miterfasst wurden.</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)
S. 6, Z. 17ff.	<p>internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme, 10. Revision, German Modification (ICD-10-GM) hinaus das Vorliegen einer Myasthenia gravis zu sichern. Da AChI häufig auch diagnostisch eingesetzt werden, wurde die ausschließlich diagnostische Anwendung durch die Verschreibung in mindestens vier unterschiedlichen Quartalen ausgeschlossen. Zudem wurde realisiert, dass die Patienten auf AChI über Monate hinweg ansprachen, was die Diagnose der Myasthenia gravis bestätigte. Insgesamt wurde durch das Kriterium dazu beigetragen, die untersuchte Population auf die wahrscheinlichen Fälle von Myasthenia gravis einzugrenzen.</p> <p>2. Diagnose durch Facharzt für Neurologie und Psychiatrie</p> <p><u>Anmerkung:</u> IQWiG-Berichte – Nr. 1463: <i>„Die in der Routinedatenanalyse gewählte Operationalisierung der gMG birgt weitere Unsicherheit dahingehend, insofern dieser ICD Code auch Patientinnen mit alleiniger okulärer Manifestation des Krankheitsbildes erfasst, die ebenfalls von einem Facharzt für Neurologie und Psychiatrie diagnostiziert worden sein mögen.“</i></p> <p><u>Ergänzende Informationen:</u></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>Es existiert kein spezifischer ICD-Code für die generalisierte Myasthenia gravis. Entsprechend mussten im Rahmen der Analyse Kriterien definiert werden, die eine Eingrenzung der Analysepopulation auf Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis zulassen. Hierzu zählte die Diagnose durch einen Facharzt für Neurologie und Psychiatrie. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Neurologen auch eine ausschließlich okuläre Myasthenia gravis diagnostizieren. Somit könnte eine nicht näher quantifizierbare Überschätzung der Patientenzahlen vorliegen. Dennoch werden Patienten mit ausschließlich okulären Symptomen deutlich häufiger von einem Ophthalmologen als von einem Neurologen therapiert bzw. diagnostiziert. Patienten, die zusätzlich zu okulären Symptome andere Symptome aufweisen, werden zudem deutlich wahrscheinlicher von einem Neurologen als von einem Ophthalmologen therapiert. Demzufolge führt dies, gemeinsam mit den anderen angewandten Kriterien, zu einer Annäherung an die tatsächliche Anzahl von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis.</p>	

Literaturverzeichnis

1. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"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"*. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"IQWiG-Berichte – Nr. 1463. Dossierbewertung Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V"*. 2022.
3. European Medicines Agency (EMA). *"Public summary of opinion on orphan designation. Efgartigimod alfa for the treatment of myasthenia gravis"*. 2018.
4. European Medicines Agency (EMA). *"EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/18/1992"*. 2022.
5. argenx BVBA. *"A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Clinical Trial Protocol v3.0 (11.07.2019)"*. 2019.
6. Keller CW, Pawlitzki M, Wiendl H, Lunemann JD. *"Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis"*. Int J Mol Sci. 2021;22 (11).
7. Grob D, Brunner N, Namba T, Pagala M. *"Lifetime course of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2008;37 (2):141-149.
8. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. *"Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature"*. Intractable Rare Dis Res. 2019;8 (4):231-238.
9. Keeseey JC. *"Clinical evaluation and management of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2004;29 (4):484-505.
10. Jacob S. *"Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets"*. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20.
11. Lehnerer S, Jacob S, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. *"Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective"*. J Neurol. 2021.
12. Tworok S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. *"Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients"*. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.
13. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. *"Understanding the burden of refractory myasthenia gravis"*. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
14. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. *"A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis"*. Cureus. 2020;12 (7):e9184.
15. Sieb JP. *"Myasthenia gravis: an update for the clinician"*. Clin Exp Immunol. 2014;175 (3):408-418.

16. Ulrichs P, Guglietta A, Dreier T, van Bragt T, Hanssens V, Hofman E, et al. "Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans". *J Clin Invest.* 2018;128 (10):4372-4386.
17. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial". *Lancet Neurol.* 2021;20 (7):526-536.
18. ClinicalTrials.gov. NCT01997229 - Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01997229?term=regain&type=Intr&cond=%22Neuromuscular+Diseases%22&phase=2&draw=2&rank=3>].
19. ClinicalTrials.gov. NCT03920293 - Safety and Efficacy Study of Ravulizumab in Adults With Generalized Myasthenia Gravis 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03920293?term=Ravulizumab&cond=Myasthenia+Gravis&draw=1&rank=2>].
20. 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.
21. Howard JF, Jr., Bril V, Burns TM, Mantegazza R, Bilinska M, Szczudlik A, et al. "Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis". *Neurology.* 2019;92 (23):e2661-e2673.
22. argenx BV. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT). *Clinical Study Report (18.08.2020)*". 2020.
23. Argenx. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. *Statistical Analysis Plan v2.0 (08.05.2020)*". 2020.
24. argenx Germany GmbH. "Statistische Nachberechnungen zur Stellungnahme zur Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO vom 01. Dezember 2022 zu Efgartigimod alfa (Vyvgart®)". 2022.
25. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV). "Einheitlicher Bewertungsmaßstab (EBM). *Stand: 4. Quartal 2022*". 2022.
26. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
27. argenx BV. "ARGX-113-1705. A Long-term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Study of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT+). *Interim Clinical Study Report - Analysis 3*". 2021.

28. argenx Germany GmbH. *"Kostenberechnung zur Stellungnahme zur Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 VerfO vom 01. Dezember 2022 zu Efgartigimod alfa (Vyvgart®)".* 2022.

5.2 Stellungnahme des Bundesverbands der Pharmazeutischen Industrie e. V.

Datum	08. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa / Vyvgart
Stellungnahme von	<i>Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene Autoimmunerkrankung, bei welcher es in den betroffenen Patienten zu einer Ermüdung der 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).</p> <p>Der Wirkstoff Efgartigimod 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.</p> <p>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 pU die Phase-3-Studie ADAPT vor, in die erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen wurden.</p> <p>Die Studie ADAPT belegt eine erhebliche Verbesserung der Myasthenia gravis spezifischen Symptomatik und der Lebensqualität bei gleichzeitig gutem Verträglichkeitsprofil.</p> <p>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 vor.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: BPI

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

5.3 Stellungnahme der Roche Pharma AG

Datum	19.12.2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/VYVGART®
Stellungnahme von	<i>Roche Pharma AG</i>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Roche

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)
S. 15	<p>Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat am 01. Dezember 2022 die vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) erstellte Nutzenbewertung für den Wirkstoff Efgartigimod alfa/VYVGART® veröffentlicht (1).</p> <p>Evidenzgrundlage bietet hierbei die Studie ADAPT, in dessen Rahmen u.a. die Morbiditätsendpunkte „Quantitative Myasthenia Gravis Score“ (QMG) und „Myasthenia Gravis Composite“ (MGC) zur Anwendung kommen. Diese finden in der Nutzenbewertung des G-BA keine Berücksichtigung. Hierzu möchte die Roche Pharma AG durch Einbringung der nachfolgenden Aspekte Stellung beziehen.</p>	
S. 17	<p>QMG</p> <p>Aufgrund des Bewertungsprozess des QMG wird dieser nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt. Der G-BA gibt an, dass der Score nicht patientenrelevant sei, da die Bewertung durch den Arzt erfolgte. Aufgrund der nachfolgenden drei Argumente sollte eine Anerkennung erwogen werden.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p>

Stellungnehmer: Roche

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>a) Bewertung unmittelbar patientenrelevanter Symptome der Grunderkrankung</p> <p>Eine gute Reliabilität des QMG zur Anwendung bei Myasthenia Gravis (MG) wurde festgestellt (2). Die in das Instrument QMG eingehenden Symptome (z.B. Schlucken von Wasser und Sprache) werden zwar nicht patientenberichtet erfasst, sind jedoch klinisch klar erkennbar und in ihrer Patientenrelevanz somit auch nach Bewertung durch den Arzt in ihrer Patientenrelevanz aussagekräftig. Mit den untersuchten Symptomen eng verbunden ist die Einschätzung von Komplikationen (z.B. die Aspirationsgefahr bei eingeschränkter Schluckfunktion), aus der sich weitere Patientenrelevanz ableitet.</p> <p>b) Bewertung der motorischen Funktion</p> <p>In den Gesamtscore des QMG fließen Items ein, die den motorischen Funktionszustand des Patienten charakterisieren. Dieser ist von den motorischen Grundeigenschaften (insbesondere von der Kraft- und die Ausdauerfähigkeit) abhängig, die ihrerseits von dem Zustand der Skelettmuskulatur beeinflusst sind. Die Funktionsweise der Skelettmuskulatur charakterisiert den Pathomechanismus der MG. Der QMG bildet über die entsprechenden Items somit genau die motorischen Fähigkeiten ab, die speziell bei der MG beeinträchtigt sein können. Diese sind</p>	<p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</p>

Stellungnehmer: Roche

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 sich bereits patientenrelevant hinsichtlich einer selbstständigen Alltagsbewältigung.</p> <p>c) Bewertung spirometrischer Parameter</p> <p>In das Instrument QMG gehen zudem spirometrisch erfasste Befunde ein. Die Spirometrie ist bei Erkrankungen mit pulmonaler Beteiligung seit vielen Jahren fest im Versorgungskontext verankert, so dass langjährig etablierte und aussagekräftige Sollwerte zur Bewertung vorliegen (3). Aus ihr gehen zuverlässige, valide und im Verlauf änderungssensitive Endpunkte für den klinischen Status bei Patienten mit pulmonalen Beeinträchtigungen hervor. Auch wenn spirometrische Befunde in Studien in der Regel nicht vom Patienten selbst erhoben werden, sind sie dennoch von großer Patientenrelevanz.</p>	
S. 18	<p>MGC</p> <p>Der G-BA schreibt in seiner Bewertung, dass aufgrund der Unsicherheiten in der Operationalisierung der Endpunkt nicht patientenrelevant sei.</p> <p>Der MGC deckt die 10 wichtigsten funktionellen Domänen ab, die am häufigsten betroffen sind (4). Der MGC wird in klinischen Studien, sowie im Alltag verwendet, um den klinischen Status und</p>	<p><i>Myasthenia gravis composite (MGC)</i></p> <p>Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnehmer: Roche

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>eine klinische Veränderung (Veränderung des MGC-Scores um 3 Punkte) zuverlässig anzuzeigen (4, 5). Dabei unterscheidet sich der MGC von den meisten anderen krankheitsspezifischen Skalen dadurch, dass er sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Testelemente enthält. Diese Kombination ist besonders gut für eine MG-Ergebnismessung geeignet. MG manifestiert sich mit schwankenden Symptomen, was folglich den Nutzen der Messung des Krankheitsstatus ausschließlich auf der Grundlage einer „Momentaufnahme“-Untersuchung einschränkt. Sowohl geringfügige Veränderungen, die bei der ärztlichen Untersuchung schwer zu erkennen als auch klare Krankheitsschwankungen, wie sie von Ärzten beurteilt werden, sind relevant und bieten eine bessere Grundlage für klinische Entscheidungen. Für eine umfassende Beurteilung von MG-Patienten ist die Kombination dieser beiden Arten von Maßnahmen daher in der MG vorteilhaft und entscheidend für die Beurteilung der Krankheit (6). Der MGC ist zuverlässig und validiert und daher als patientenrelevant zu bewerten (5, 7, 8).</p> <p>Zudem bilden die zentralen Items des MGC unmittelbar klinisch relevante Symptome ab, aus denen direkt die Patientenrelevanz hervorgeht. In der Gesamtschau sollten die Ergebnisse aus dem MGC zur Bewertung der Morbidität herangezogen werden.</p>	

Literaturverzeichnis

1. G-BA. 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 - Efgartigimod alfa; 1.12.2022.
2. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score. *Ann N Y Acad Sci*; 841:769–72, 1998. doi: 10.1111/j.1749-6632.1998.tb11015.x.
3. Deutsche Atemwegsliga, Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin und der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin zur Spirometrie. Leitlinie 020-017 Spirometrie. URL: https://register.awmf.org/assets/guidelines/020-017l_S2k_Spirometrie-2015-05-abgelaufen.pdf.
4. Burns TM. The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice. *Ann N Y Acad Sci*; 1274:99–106, 2012. doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06812.x.
5. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*; 74(18):1434–40, 2010. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181dc1b1e.
6. Luo Y, Dong X, Peng Y, Cui B, Yan C, Jin W et al. Evaluation of outcome measures for myasthenia gravis subgroups. *J Clin Neurosci*; 91:270–5, 2021. doi: 10.1016/j.jocn.2021.07.020.
7. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *J Neurol*; 247(4):286–90, 2000. doi: 10.1007/s004150050585.
8. Barohn RJ. Standards of measurements in myasthenia gravis. *Ann N Y Acad Sci*; 998:432–9, 2003. doi: 10.1196/annals.1254.056.

5.4 Stellungnahme der UCB Pharma GmbH

Datum	21. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	UCB Pharma GmbH

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: UCB Pharma GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Die UCB Pharma GmbH befindet sich aktuell mit den zwei Wirkstoffen Rozanolixizumab und Zilucoplan zur Therapie der „generalisierten Myasthenia gravis“ im Zulassungsverfahren der Europäischen Kommission. Aus diesem Grund möchte die UCB Pharma GmbH im Folgenden die Möglichkeit nutzen, zur Dossierbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa (Vyvgart®) Stellung zu nehmen.	

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)
Bewertung des IQWiG, Abschnitt 3.1.2, S. 6	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Die UCB Pharma GmbH folgt der Argumentation des IQWiG zu den Unsicherheiten in Bezug auf die Nutzung von Krankenkassendatenanalysen zur Beschreibung der Zielpopulation nicht, da:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Krankenkassendaten eine valide Quelle zur Darstellung der Versorgungsrealität in Deutschland sind, welche so nicht bzw. kaum in der Literatur beschrieben ist. 2. die Größe der Stichprobe in der vorliegenden Analyse deutlich über die in publizierten Daten, z.B. Analysen aus Patientenregistern, wie dem Duke Myasthenia Gravis (MG) Clinic Registry (ca. 1.100 Patienten) oder dem Dutch-Belgian registry for NMJ disorders (ca. 610 Patienten) hinausgeht (1, 2). <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die UCB Pharma GmbH sieht daher die Analyse von Krankenkassendaten aus Deutschland als valide Methode sowohl zur Berechnung der GKV-Zielpopulation als auch zur Beschreibung des deutschen Versorgungskontextes an, da insbesondere bei</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich aus der Ermittlung der Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia aus Routinedatenanalyse ergeben.</p> <p>Bei seltenen Erkrankungen ist es fraglich, ob eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Daten der Betriebskrankenkassen auf die GKV ausreicht, um eine Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu erreichen. Darüber hinaus besteht unter anderem Unsicherheit, inwiefern Personen mit alleiniger okulärer Manifestation miterfasst wurden.</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)
	seltenen Erkrankungen die wissenschaftliche Evidenz zur Epidemiologie begrenzt ist.	
Nutzen bewertung G-BA, Abschnitt 2.3, S. 15	<p><u>Anmerkung:</u> In der Nutzenbewertung des G-BA werden in Abschnitt 2.3 die Endpunkte der Studie ADAPT bewertet. Die Endpunkte Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) werden vom G-BA als nicht patientenrelevant eingestuft und finden somit in der Nutzenbewertung des G-BA keine Berücksichtigung.</p> <p>Sowohl der QMG als auch der MGC sind validierte Endpunkte, die international in Studien erhoben werden, um den Schweregrad der Erkrankung festzustellen, bzw. die Symptomatik der Myasthenia gravis zu messen. Der MGC umfasst auch patientenberichtete Fragen zu „Sprechen“, „Kauen“, „Schlucken“ und „Atmen“ (3,4).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Aus Sicht der UCB Pharma GmbH sind der QMG und MGC validierte und relevante Endpunkte im Erkrankungsgebiet Myasthenia gravis, weshalb beide eine entsprechende Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollen.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</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><i>Myasthenia gravis composite (MGC)</i></p> <p>Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>
Nutzen dossier , Modul 3, Abschnitt 3.1.2, S. 9; Abschnitt 3.3.6, S. 58	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>In Modul 3, Abschnitt 3.1.2 hat der pharmazeutische Unternehmer die in einem G-BA-Beratungsgespräch abgefragte zweckmäßige Vergleichstherapie für erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis aufgeführt.</p> <p>Bei der Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie sollten aus Sicht der UCB Pharma GmbH die verschiedenen Antikörperstatus, mindestens aber die zwei am häufigsten auftretenden Antikörperstatus, Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (AChR-AK) und Muskelspezifische Kinase-Autoantikörper (MuSK-AK)-positive MG, der Patientinnen und Patienten neben weiteren Krankheitscharakteristika der Myasthenia gravis berücksichtigt werden (5).</p>	Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.

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>Laut Verfahrensordnung des G-BA müssen Arzneimittel, die als zweckmäßige Vergleichstherapie in Betracht kommen, grundsätzlich eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben (6).</p> <p>In Modul 3, Abschnitt 3.3.6, werden vom pharmazeutischen Unternehmer die zugelassenen Therapieoptionen in der Indikation generalisierte Myasthenia gravis angegeben.</p> <p>Seit dem 21. September 2022 ist ebenfalls der Wirkstoff Ravulizumab (Ultomiris®) als Zusatzbehandlung zur Standardtherapie für die Behandlung erwachsener Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind durch die Europäische Kommission zugelassen (7).</p> <p><u>Vorgeschlagene Änderung:</u></p> <p>Die UCB Pharma GmbH möchte das Bewusstsein dafür schärfen, dass neben weiteren Krankheitscharakteristika der Myasthenia gravis insbesondere die zwei am häufigsten auftretenden Antikörperstatus (AChR-AK und MuSK-AK) der Patientinnen und Patienten berücksichtigt werden müssen.</p> <p>Zudem müssen Arzneimittel der zweckmäßigen Vergleichstherapie eine Zulassung für das Anwendungsgebiet haben, sodass zukünftig auch der Wirkstoff Ravulizumab im Erkrankungsgebiet Myasthenia gravis zu berücksichtigen ist.</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)
Nutzen dossier , Modul 3, Abschn itt 3.3.5, S. 57	<p><u>Anmerkung:</u></p> <p>Gemäß Fachinformation sind bei der Behandlung mit Efgartigimod alfa weitere Behandlungszyklen entsprechend der klinischen Beurteilung der Patientinnen und Patienten durchzuführen. Daraus folgt, dass die Anzahl der Behandlungszyklen pro Jahr je nach Patientin oder Patient individuell variieren kann (8).</p> <p>Die UCB Pharma GmbH kann die Schwierigkeit nachvollziehen, dass sich eine Anzahl an Behandlungszyklen pro Jahr für die Berechnung der Jahrestherapiekosten aus der Fachinformation nicht angemessen herleiten lässt. Vor diesem Hintergrund stimmt die UCB Pharma GmbH der Vorgehensweise des pharmazeutischen Unternehmers zu, dass eine nachvollziehbare Annäherung an die zu erwartende Zyklenzahl der Patientinnen und Patienten pro Jahr für die Kostenberechnung vorzunehmen ist.</p> <p>Den Ansatz des pharmazeutischen Unternehmers, sich der zu erwartenden Anzahl an Zyklen mit Hilfe der Studiendaten anzunähern, schätzt die UCB Pharma GmbH in diesem Zusammenhang als eine nachvollziehbare Vorgehensweise ein.</p> <p>Darüber hinaus möchte die UCB Pharma GmbH hervorheben, dass eine gleichermaßen nachvollziehbare Vorgehensweise für die Herleitung der zu erwartenden Anzahl an Zyklen mit Hilfe von Daten aus der Versorgungsrealität erfolgen könnte.</p>	<p>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.</p> <p>Dadurch ergibt sich eine Spanne von 1 - 7,4 Behandlungszyklen pro Jahr.</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)
	<u>Vorgeschlagene Änderung:</u> Die UCB Pharma GmbH möchte darauf aufmerksam machen, dass Informationen aus Studienprogrammen als auch aus der Versorgungsrealität einen Mehrwert für die Kostenberechnung liefern können und daher in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen sind.	

Literaturverzeichnis

1. Sanders DB, Raja SM, Guptill JT, Hobson-Webb LD, Juel VC, Massey JM. The Duke myasthenia gravis clinic registry: I. Description and demographics. *Muscle and Nerve*. 2021; 63(2), 209-216.
2. Ruiten AM, Strijbos E, de Meel RHP, Lipka AF, Raadsheer WF, Tannemaat MR, Verschuuren JJGM. Accuracy of patient-reported data for an online patient registry of autoimmune myasthenia gravis and Lambert-Eaton myasthenic syndrome. *Elsevier B.V. ScienceDirect*. 2021; 31(7), 622–632.
3. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. The Quantitative Myasthenia Gravis Score: Comparison With Clinical, Electrophysiological, and Laboratory Markers. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*. 2012; 13, 201-205.
4. Burns TM, Conaway M, Sanders DB. The MG Composite. A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis. *Neurology*. 2010; 74, 1434-1440.
5. Dresser L, Wlodarski R, Rezaia K, Soliven B. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *Journal of Clinical Medicine*. 2021; 10, 1-17.
6. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses (in der Fassung vom 18.12.2008, Änderungsdatum 19.05.2022, in Kraft getreten am 17.08.2022). 2022.
7. Europäische Kommission. Durchführungsbeschluss der Kommission (vom 21.09.2022, Humanarzneimittel „Ultomiris – Ravulizumab“). 2022.
8. argenx BV. Fachinformation Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand 08/2022). 2022.

5.5 Stellungnahme der Alexion Pharma Germany GmbH

Datum	22. Dezember 2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa/Vyvgart®
Stellungnahme von	Alexion Pharma Germany GmbH

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. Dezember 2022 die Nutzenbewertung sowie den IQWiG-Bericht (Nr. 1463) zum Wirkstoff Efgartigimod alfa (Vyvgart®) 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 (3). Der Wirkmechanismus von Efgartigimod alfa basiert auf der anhaltenden Reduktion des IgG-Spiegels durch die Funktion als neonataler Fc-Rezeptorantagonist.</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.</p> <p>Daher nimmt Alexion folgend Stellung bezüglich der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa.</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)
Seiten 17–18	<p>Patientenrelevanz des krankheitsspezifischen QMG-Fragebogens</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>Aus der vom G-BA veröffentlichten Nutzenbewertung geht hervor, dass der dargestellte Endpunkt QMG (Quantitativen Myasthenia gravis Score) als nicht unmittelbar patientenrelevant betrachtet wird und daher nicht bei der Nutzenbewertung berücksichtigt wird (1, 4).</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p> <p>Aus Sicht von Alexion ist der Endpunkt QMG ein etabliertes Messinstrument und als patientenrelevant zu werten.</p> <p>Die gMG ist gekennzeichnet durch eine fluktuierende und belastungsabhängige Muskelschwäche. Der QMG erfasst die Ausprägung der Muskelschwäche und kann damit die Veränderung der krankheitsspezifischen chronisch fluktuierenden Symptomatik darstellen. Mittels 13 Items werden die Kraft der faziopharyngealen, Rumpf- und Extremitätenmuskulatur, die Vitalkapazität und die okulären Symptome erfasst (5, 6). Durch den QMG kann die allgemeine Muskelschwäche sensitiver erfasst werden als durch den MG-ADL. Insofern ergänzt der QMG den MG-ADL (7).</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-Qol-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</p>

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>Da der Fragebogen durch den Prüfarzt erhoben wird, bewertet der G-BA diesen als nicht unmittelbar patientenrelevant (1). Im Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV (Beratungsanforderung 2021-B-218) für Ravulizumab (8. September 2021) in der Indikation gMG benannte der G-BA die Symptome Muskelschwäche, Dyspnoe, Dysphagie, Exazerbation, okulomotorische Störungen und Sprechstörungen als patientenrelevant (8). Der QMG bildet folglich mit seinen Items direkt die als patientenrelevant betrachteten Funktionalitäten objektiv ab. Eine fehlende Patientenrelevanz kann aus Sicht von Alexion nicht allein anhand einer Erhebung durch den Prüfarzt abgeleitet werden, da einige Parameter nicht durch den Patienten selbst berichtet werden können.</p> <p>Parameter wie die Dauer bis zum Einsetzen einer Ptosis oder die Vitalkapazität (engl. forced vital capacity, FVC) müssen durch geschultes Fachpersonal mittels geeigneter Untersuchungsmethoden erhoben werden. Bei der Bewertung des Lungenvolumens, welches nach maximaler Einatmung forciert ausgeatmet werden kann, ist sowohl Fachpersonal wie auch entsprechendes Gerät (Spirometer) notwendig. Dies gilt auch für die Bewertung von Paresen der Arme, Beine oder des Nackens. Hierbei wird die Muskelschwäche durch die Dauer des Anhebens oder Streckens der Extremitäten in Sekunden gemessen. Eine solche quantitative Bewertung ihrer Muskelfunktionen ist für Patienten nicht ohne die Hilfe des Fachpersonals möglich. Eine Diplopie wiederum kann aufgrund der Charakteristik des Symptoms</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>nur durch den Patienten berichtet und vom Prüfarzt lediglich dokumentiert werden. Entsprechend wird auch die Patientenperspektive im QMG berücksichtigt (9).</p> <p>Im Nutzenbewertungsverfahren des Wirkstoffes Siponimod (Mayzen®, Novartis Pharma GmbH), welches zur Behandlung Multiplen Sklerose eingesetzt wird, bestätigte das IQWiG die Patientenrelevanz des Fragebogens Expanded Disability Status Scale (EDSS), welcher schließlich auch vom G-BA zur Nutzenbewertung herangezogen wurde (10, 11). Wie auch der QMG wird die EDSS durch den Prüfarzt erhoben und deckt mit Items zur Erfassung verschiedener funktioneller Systeme die Krankheitsprogression innerhalb der Multiplen Sklerose ab (12). Der QMG erfüllt bei der Erfassung der Krankheitssymptomatik der gMG eine vergleichbare Aufgabe.</p> <p>Insofern ist der QMG-Fragebogen als patientenrelevant zu bewerten und in die Nutzenbewertung miteinzubeziehen .</p>	
Seite 18	<p>Patientenrelevanz des krankheitsspezifischen Fragebogens MGC</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In der Nutzenbewertung des G-BA zum Wirkstoff Efgartigimod alfa wird der Endpunkt MGC (Myasthenia gravis Composite) aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung als nicht patientenrelevant bewertet (1, 4).</p> <p><i>Vorgeschlagene Änderung:</i></p>	<p><i>Myasthenia gravis composite (MGC)</i></p> <p>Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

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)
	<p>Aus Sicht von Alexion ist der MGC in der Indikation gMG als patientenrelevant anzusehen und somit in der Nutzenbewertung zu berücksichtigen.</p> <p>Der MGC-Fragebogen setzt sich sowohl aus patientenberichteten als auch aus arztberichteten Items zusammen. Die Fragen umfassen unterschiedliche Funktionsbereiche, welche am häufigsten von gMG betroffen sind: okulär, bulbär, respiratorisch, Muskelfunktion im Hals und Extremitäten. Dabei werden die von den Patienten berichteten bulbären und respiratorischen Items bei der Berechnung des MGC-Gesamtskalenwertes durch ihre höhere maximale Punktzahl stärker gewichtet als die arztberichteten okulären Symptome (13). Die vom Arzt berichteten Muskelfunktionen des Nackens, der Schulter und der unteren Extremitäten bilden zusätzliche für Patienten relevante Funktionalitäten ab. Es wurde eine hohe Korrelation zwischen dem MGC-Fragebogen und dem MG-ADL-Fragebogen gezeigt ($r = 0,85$; $p < 0,0001$) (14), sodass der MGC als ein valider Fragebogen zur Erfassung der Symptomatik der gMG zu bewerten ist.</p> <p>Die Zusammensetzung aus verschiedenen Perspektiven ergibt eine zweckmäßige Objektivierung der Heterogenität der Symptome in diesem Anwendungsgebiet. Mit der stärkeren Gewichtung der patientenberichteten Items und den weiteren Items zu relevanten Muskelfunktionen erlaubt der MGC eine umfassende klinische Bewertung und ist als patientenrelevant zu bewerten.</p>	

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 beigelegt werden.</i>	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Seite 12	<p>Patientinnen und Patienten in der GKV-Zielpopulation</p> <p><i>Anmerkung:</i></p> <p>In der Dossierbewertung des IQWiGs gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V wurden die von der Argenx Germany GmbH hergeleiteten Angaben zur GKV-Zielpopulation als mit Unsicherheit behaftet eingeschätzt (2).</p> <p>Alexion möchte an dieser Stelle darauf verweisen, dass es sich dabei um eine relevante Überschätzung der Zielpopulation handelt. Die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod alfa wurde ausschließlich bei symptomatischen Patienten mit einem Gesamtskalenwert von ≥ 5 Punkten im MG-ADL nachgewiesen, was bei der Betrachtung der Zielpopulation mitbetrachtet werden muss (siehe Abschnitt 5.1 der Produktinformation (3)). Auch Argenx GmbH Germany geht davon aus, dass die Anzahl der Patienten, die mit Efgartigimod alfa behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patienten in der berichteten Zielpopulation bleiben wird (Abschnitt 3.3.6 in Modul 3 A (15)).</p>	<p>Der G-BA legt dem Beschluss die vom pharmazeutischen Unternehmer im Dossier angegebenen Patientenzahlen zugrunde. Die Angaben sind jedoch mit Unsicherheiten behaftet, die sich aus der Ermittlung der Prävalenzrate der generalisierten Myasthenia aus Routinedatenanalyse ergeben.</p> <p>Bei seltenen Erkrankungen ist es fraglich, ob eine alters- und geschlechtsadjustierte Hochrechnung von Daten der Betriebskrankenkassen auf die GKV ausreicht, um eine Repräsentativität für alle GKV-Versicherten zu erreichen. Darüber hinaus besteht unter anderem Unsicherheit, inwiefern Personen mit alleiniger okulärer Manifestation miterfasst wurden.</p>

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. 2022.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 1463; Efgartigimod alfa (generalisierte Myasthenia gravis) – Bewertung gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 SGB V. 2022.
3. European Medicines Agency. Efgartigimod alfa (Vyvgart) EPAR Produktinformation. Stand: 22.11.2022.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - argenx Germany GmbH - Modul 4 A. 2022.
5. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis. *Journal of neurology*. 2000;247(4):286-90.
6. 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.
7. de Meel RHP, Raadsheer WF, van Zwet EW, Verschuuren J, Tannemaat MR. Sensitivity of MG-ADL for generalized weakness in myasthenia gravis. *Eur J Neurol*. 2019;26(6):947-50.
8. Gemeinsamer Bundesausschuss. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß §8 AM-NutzenV Beratungsanforderungen 2021-B-218 Ravulizumab zur Behandlung von Myasthenia Gravis. 2021.
9. UT Southwestern Medical Center Dallas. QMG form - United States/English – Original version. 1997.
10. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Berichte – Nr. 915; Siponimod (multiple Sklerose) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V. 2020.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose). 2020.
12. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Novartis Pharma GmbH, Siponimod (Mayzent®), Modul 4 A. 2020.
13. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB. Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite. *Muscle & Nerve: Official Journal of the American Association of Electrodiagnostic Medicine*. 2008;38(6):1553-62.
14. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care. *Muscle & Nerve*. 2022;n/a(n/a).
15. Gemeinsamer Bundesausschuss. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Efgartigimod alfa (Vyvgart®) - argenx Germany GmbH - Modul 3 A. 2022.

5.6 Stellungnahme der Merck Healthcare Germany GmbH

Datum	22.12.2022
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 01.12.2022 wurde die Nutzenbewertung zu 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>Als Zulassungsinhaber von Decortin® H Tabletten mit dem Wirkstoff Prednisolon gibt Merck eine Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten ab. Prednisolon ist angezeigt zur Behandlung von Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glucocorticoiden bedürfen und wird in der Myasthenia Gravis als Standardtherapie eingesetzt.³</p>	
<p>Der pharmazeutische Unternehmer Argenx Germany GmbH legt für die frühe Nutzenbewertung die randomisierte kontrollierte Studie ADAPT vor, welche Efgartigimod alfa mit Placebo vergleicht. Die Studie wird vom G-BA grundsätzlich akzeptiert. Hinsichtlich der verwendeten und dargestellten Endpunkte werden die Skala des Myasthenia Gravis Activities of Daily Living (MG-ADL), die visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level (EQ-5D-VAS), die Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item revised Skala (MG-QoL15r) sowie Unerwünschte Ereignisse für die Nutzenbewertung herangezogen. Die beiden Morbiditätsendpunkte Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) und Myasthenia Gravis Composite (MGC) bleiben unberücksichtigt.¹ Der G-BA begründet dies mit fehlender Patientenrelevanz, da der Fragebogen vom ärztlichen Personal ausgefüllt wird bzw. Unsicherheiten in der Operationalisierung bestehen.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und</p>

Stellungnehmer: Merck Healthcare Germany GmbH

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der QMG dient der Testung spezifischer Muskelgruppen mithilfe bestimmter Geräte in insgesamt 13 Items. Da der Test mit Patientinnen und Patienten mit Myasthenia Gravis entwickelt wurde, adressiert er patientenrelevante, krankheitsbedingte Symptome, ungeachtet dessen, ob das ärztliche Personal dazu die Messungen durchführt. Auch der MGC wurde spezifisch für die Erkrankung Myasthenia Gravis entwickelt und enthält sowohl patientenberichtete als auch vom ärztlichen Personal mit Messinstrumenten erhobene zehn Items.</p> <p>Damit liefern beide Instrumente wichtige Hinweise zur Symptomatik, die zumindest teilweise über die Erkenntnisse aus dem MG-ADL hinausgehen. Weiterhin waren beide Endpunkte auch in den anderen klinischen Studien in dieser Indikation jeweils eingesetzt und von der Europäischen Zulassungsbehörde zulassungsbegründend akzeptiert und bewertet worden.⁴⁻⁶ Daher sollten die beiden Endpunkte für die frühe Nutzenbewertung ergänzend berücksichtigt werden.</p>	<p>okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</p> <p><i>Myasthenia gravis composite (MGC)</i></p> <p>Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Literaturverzeichnis

1. G-BA. *Nutzenbewertung Efgartigimod alfa*. https://www.g-ba.de/downloads/92-975-6022/2022-09-01_Nutzenbewertung-G-BA_Efgartigimod-alfa_D-858.pdf (2022).
2. argenx BV. *Fachinformation Vyvgart (April 2022)*. www.fachinfo.de (2022).
3. Merck Healthcare Germany GmbH. *Fachinformation Decortin® H (Februar 2022)*. www.fachinfo.de (2022).
4. EMA. *Extension of indication variation assessment report Soliris, INN-eculizumab*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/soliris-h-c-791-ii-0090-epar-assessment-report-variation_en.pdf (2017).
5. EMA. *Extension of indication variation assessment report Ultomiris, INN-ravulizumab*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/variation-report/ultomiris-h-c-004954-ii-0026-epar-assessment-report-variation_en.pdf (2022).
6. EMA. *Assessment report Vyvgart, INN-efgartigimod alfa*. https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf (2022).

5.7 Stellungnahme des Verbands forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart)
Stellungnahme von	<i>vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V. Hausvogteiplatz 13 10117 Berlin Paul Bussilliat, Dr. Andrej Rasch</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 01. Dezember 2022 eine Nutzenbewertung zu Efgartigimod alfa (Vyvgart) von Argenx Germany GmbH veröffentlicht.</p> <p>Das Orphan Drug Efgartigimod alfa ist zugelassen zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei Erwachsenen, die Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK)-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie. Der G-BA stellt in seiner Nutzenbewertung die Ergebnisse der zulassungsbegründenden Studie dar, deren Verzerrungspotenzial als niedrig eingestuft wird. In der zusammenfassenden Darstellung zeigen sich sowohl Vorteile in der Morbidität als auch in der Lebensqualität. Der Hersteller beansprucht im Dossier einen Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen und verweist unter anderem auf die deutliche Reduktion der Symptomlast.</p>	
<p>Relevante Teile der zulassungsbegründenden und nutzentragenden Evidenz in der Bewertung der G-BA-Geschäftsstelle als nicht bewertungsrelevant eingestuft</p> <p>Festzustellen ist, dass in der Nutzenbewertung des G-BA relevante Endpunkte (wie z.B. QMG - Quantitative Myasthenia Gravis Score, MGC - Myasthenia Gravis Composite) mit dem Verweis auf die „nicht-gegebene Patientenrelevanz“ nicht berücksichtigt wurden. Als Begründung führt die G-BA-Geschäftsstelle lediglich auf, dass die Fragebögen teils arztbewertet sind. Dem kann nicht gefolgt werden. Eine Nichtberücksichtigung der Ergebnisse zu diesen Instrumenten erscheint weder als sachlich adäquat, noch als verhältnismäßig.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p>

Stellungnehmer: vfa – Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Der Ausschluss der Endpunkte widerspricht u.a. der Feststellung der Zulassungsbehörde, die diese Studienendpunkte als bewertungsrelevant und nutzenträgend einstuft. Die ausgeschlossenen Endpunkte sind nach Auffassung des vfa patientenrelevant und sollten in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden. Generell ist zudem zu kritisieren, dass die Nichtberücksichtigung der best verfügbaren Evidenz insgesamt der in der Nutzenbewertung verankerten Vorgabe des G-BA widerspricht, eine Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens „auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien“ durchzuführen. Eine Bewertung, in der die zulassungsbegründenden Studienergebnisse ausgeschlossen wird, genügt jedoch nicht dieser Vorgabe. Die vorliegende Nutzenbewertung erfolgt vielmehr auf Basis eines selektiven Ausschnitts der für die Zulassung relevanten Ergebnisse.</p>	<p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-QoL-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</p> <p><i>Myasthenia gravis composite (MGC)</i></p> <p>Der MGC ist ein weiterer Fragebogen zur Symptomatik der MG und enthält sowohl patientenberichtete als auch arztberichtete Anteile.</p> <p>Aufgrund von Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt nicht für die vorliegende Nutzenbewertung herangezogen.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: vfa

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:

5.8 Stellungnahme Professor Meisel/ Professor Wiendl

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	<p>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</p> <p>Univ.-Prof. Prof. h.c. Dr. med. Dr. h.c. Heinz Wiendl Direktor, Klinik für Neurologie mit Institut für Translationale Neurologie Universitätsklinikum Münster Albert-Schweitzer-Campus 1, Gebäude A1 48149 Münster</p> <p>(federführend für die S2k-Leitlinie „Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome“ (AWMF-Register Nr. 030/087)</p>

Stellungnahme zu allgemeinen Aspekten

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>Bedarf an neuen Optionen für die Behandlung von Patientinnen mit Myasthenia gravis</p> <p>Die Myasthenia gravis (MG) wird zwar als gut behandelbare Erkrankung betrachtet, für einen großen Teil der Patient*Innen sind die krankheitsspezifischen und komorbiditätspezifischen Belastungen jedoch hoch, auch jenseits der lebensbedrohlichen myasthenen Krise. Die Letalität der myasthenen Krise liegt heute noch bei ca. 10% (1). Sowohl im frühen als auch Langzeitverlauf dieser chronischen Erkrankungen erreichen viele Patient*Innen trotz Einsatz der Standardtherapien (symptomatisch, Steroide, Langzeitimmunsuppressiva, Thymektomie) weder eine akzeptable Krankheits- noch Symptomkontrolle. Auf Basis internationaler und nationaler Registerdaten liegt dieser Anteil zumindest bei den Patient*Innen, die sich regelmäßig in spezialisierter Behandlung befinden bei ca. 40-50%, wenn man den sogenannten <i>patient-acceptable symptom state</i> (PASS) oder den MG-ADL (Myasthenia Gravis Activities of Daily Living) Score als Maßstab anlegt (2,3,4).</p> <p>In einer deutschen Studie mit 1660 Myasthenie-PatientInnen zeigte sich eine signifikant geringere gesundheitsbezogene Lebensqualität (HRQoL) bei MG-Patient*Innen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung. Dies betrifft nicht nur die körperliche Funktionsfähigkeit sondern auch die soziale Teilhabe und das emotionale Wohlbefinden. Die Gesamtbelastung ist besonders stark ausgeprägt bei hohen Schweregraden der MG, bei Frauen, bei Patienten mittleren und höheren Alters und bei einkommensschwachen Gruppen (5). In einer weiteren deutschen Studie mit 1399 Myasthenie-Patient*Innen waren Symptome von Depression (31%) und Angststörung (36%) häufig,</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>insbesondere bei Patienten mit einem höheren MG-Schweregrad. Der Schweregrad der MG-Erkrankung und depressive Symptome haben dabei nicht nur negative Auswirkungen auf die HRQoL der Patient*Innen sondern führen auch zu erheblichen Belastungen bei den pflegenden Angehörigen (6).</p> <p>Zwei Drittel der Myasthenie-Patienten leiden neben der vorzeitigen Erschöpfbarkeit der Muskulatur auch an einer Myasthenie-assoziierten Fatigue-Symptomatik. Diese umfasst neben der physischen auch die psychische Domäne und hat erheblichen Einfluss auf die Lebensqualität der Myasthenie Patienten. Auch hier besteht eine Korrelation zum MG-Schweregrad (7). Die effektive Myasthenie-spezifische medikamentöse Behandlung führt parallel zur Besserung der myasthenen Beschwerden zur raschen Verbesserung der Fatigue-Symptomatik (8).</p> <p>Hauptziel der Behandlung von MG-Patient*Innen ist die rasche Krankheits- und Symptomkontrolle, die mindestens einen Zustand <i>patient-acceptable symptom state</i> (bzw. minimalen Manifestation, „minimale Symptomexpression, Remission) entspricht. Die bisherigen Standardtherapien können dieses Ziel zwar für einen Teil der MG-Patient*innen erreichen sofern diese die Therapie vertragen, benötigen dafür aber in der Regel Zeiträume von mehr als ein Jahr. Zudem lässt sich für einen relevanten Anteil der Patient*Innen dieses Therapieziel auch im Langzeitverlauf nicht erreichen.</p> <p>Mit den moderne Immunmodulatoren wie Efgartigimod kann das Hauptziel einer raschen Symptomverbesserung und Krankheitskontrolle (hier an der neuromuskulären Endplatte) innerhalb von weniger Wochen bei den meisten Patient*Innen erreicht werden (9). Konsequenterweise empfiehlt die neue Leitlinie daher für Patient*Innen mit (hoch-)aktiven Verläufen der generalisierten</p>	

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Acetylcholinrezeptor-Antikörper positiven Myasthenia gravis eine Therapie mittels der modernen Immunmodulatoren.	
<p>Erfahrungen in der Behandlung von Myasthenie-Patienten mit Efgartigimod</p> <p>Die bisherigen Erfahrungen in der Behandlung von Myasthenie-Patienten mit Efgartigimod in unseren Zentren bestätigen die bisher publizierten Studiendaten sowohl in hinsichtlich der guten und raschen Wirksamkeit als auch der guten Verträglichkeit (9). Die Erfahrungen in unsere Zentren basieren neben der zur Zulassung führenden ADAPT-Studie (ARGX-113-1704) auf weiteren Studien (ARGX-113-1705; ARGX-113-2001/2002/2003) sowie dem Einsatz von Efgartigimod im Rahmen des Härtefallprogramms und der seit Zulassung indikationsgemäßen Behandlung von MG-Patienten.</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>
<p>Relevanz des MG-ADL Score</p> <p>Der MG-ADL Score hat sich in der klinischen Forschung zur Myasthenia gravis als wichtigstes Messinstrument für den Schweregrad der Erkrankung und zur Messung des Verlaufs durchgesetzt. -orientiertes Messinstrument Dies zeigt sich vor allem auch daran, dass alle relevanten klinischen Interventionsstudien (alle Phase-III-Studien und die meisten Phase-II-Studien) 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 (9). 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 Patient*Innen wider. Der</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)</i></p> <p>Der MG-ADL ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia Gravis und deren</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>als objektivierbarer geltenden 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 (10). Damit bietet sich der MG-ADL Score auch als einfacher Verlaufsparemeter für die Erfassung der Wirksamkeit von Medikamenten an. Die neue Myasthenie-Leitlinie empfiehlt daher, den MG-ADL Score regelmäßig zur Erfassung des Schweregrades und der Verlaufsbeurteilung einzusetzen. Der QMG-Score soll gezielt ergänzend zum niederschwellig eingesetzten MG-ADL verwendet werden.</p>	<p>Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Haare kämmen oder Zähne putzen, Aufstehen von einem Stuhl, Vorkommen von Doppelbildern und hängende Augenlider erfasst.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-Qol-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.</p>

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
S.39, Z. 38ff.	<p>Nutzenbewertung des G-BA:</p> <p><i>„Es zeigen sich Unterschiede bei der erfolgten Thymektomie aufgrund der MG. Dabei hatten im Efgartigimod-alfa-Arm etwa 22 % mehr Personen eine Thymektomie erhalten. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Entfernung des Thymus zeitnah zur Erstdiagnose einen Einfluss auf die Symptomatik und den Medikamentenbedarf hat [23].“</i></p> <p>Anmerkungen:</p> <p>Die Thymektomie hat für die Therapie der Myasthenia gravis einen hohen Stellenwert. Bei Verdacht auf ein Thymom (paraneoplastische Verlaufsform der MG) ist die möglichst vollständige Entfernung des Thymus dringend indiziert. Neben der paraneoplastischen Verlaufsform (ca. 15% aller MG-Patienten) spielt die Thymektomie als immunmodulatorisches Therapieverfahren eine wichtige Rolle. Bei Nicht-Thymom-Konstellation wird die Thymektomie allen Patient:innen empfohlen, die einen positiven Acetylcholinrezeptor-Antikörper-Status, eine generalisierte Verlaufsform, ein Alter zwischen 18 und 65 Jahre sowie eine Erkrankungsdauer zum Zeitpunkt der Thymektomie von 2 Jahren (maximal 5 Jahren) haben. Für Patient:innen, die diese Merkmale erfüllen, ist die Thymektomie Klasse-1-Evidenz. Diese basiert neben großen Kohorten-Studien vor allem auf der randomisiert kontrollierten MGTX-Studie (11). Die MGTX-Studie zeigt einen beginnenden positiven Therapieeffekt ca. 9 Monate nach Thymektomie. Dieser Effekt wurde am QMG-Score sowie dem Steroid-sparenden Effekt gemessen. Ein positiver Effekt bleibt im</p>	<p>Die Ausführungen werden zur Kenntnis genommen. Es ergeben sich keine Konsequenzen für die konkrete Nutzenbewertung.</p>

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>weiteren Verlauf über mindestens 5 Jahre erhalten (12). Trotz der genannten positiven Effekte der Thymektomie brauchen viele Patienten auch im Langzeitverlauf eine medikamentöse Immunsuppression.</p> <p>Bis auf die Krankheitsdauer überlappen die Patienten-Charakteristika, die von einer Thymektomie bzw. Efgartigimod-Therapie profitieren können. Allerdings gibt es einen erheblichen Unterschied in der Zeitdauer bis zum Wirkungseintritt. Ähnlich wie bei den Langzeitimmunsuppressiva (z.B. Azathioprin) entwickelt sich die klinisch messbare Verbesserung der myasthenen Symptomatik langsam. Dagegen ist der Therapieeffekt bei einem IgG-depletierenden Verfahren (z.B. Immunadsorption, Plasmapherese) schnell, d.h. innerhalb weniger Tage bzw. Wochen zu beobachten. Dies gilt auch für den neonatalen Fc-Rezeptor Blocker Efgartigimod (9).</p> <p>Zwischen Studieneinschluss und Krankheitsbeginn bzw. Thymektomie waren in beiden Behandlungsgruppen der ADAPT-Studie ca. 9 bzw. 10 Jahre im Mittelwert vergangen. Damit ist ein direkter Einfluss der Thymektomie auf die beobachteten Unterschiede im Outcome zwischen der Efgartigimod- und Placebo-Gruppe weitestgehend ausgeschlossen.</p> <p>Die für die Einschätzung der Krankheitsaktivität entscheidenden Baseline-Parameter (MG-Schweregrad gemessen an MGFA-Klasse, MG-ADL und QMG Scores sowie Einsatz immunsuppressiver Medikamente) sind in der Efgartigimod- und Placebo-Gruppe der ADAPT-Studie ähnlich. Somit ist auch ein indirekter Einfluss der Thymektomie auf die beobachteten Unterschiede im Outcome</p>	

Stellungnehmer: Andreas Meisel, Heinz Wiendl

Seite, Zeile	Stellungnahme mit Begründung sowie vorgeschlagene Änderung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
	<p>zwischen der Efgartigimod- und Placebo-Gruppe unwahrscheinlich. Da trotz häufigerer Thymektomie, der Schweregrad und die medikamentöse Therapie in beiden Behandlungsgruppen ähnlich war, könnte man allerdings vermuten, dass mehr Non-Responder für die Thymektomie in die Efgartigimod- als die Placebogruppe randomisiert wurden.</p> <p>Zusammenfassend lässt sich aus der unterschiedlichen Thymektomierate in der Efgartigimod- und Placebo-Gruppe der ADAPT-Studie keine Relevanz für den Nutzen von Efgartigimod in der klinischen Praxis ableiten.</p>	

Literaturverzeichnis

- 1) Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, Neumann U, Vidal A, Huttner HB, Gerner ST, Thieme A, Steinbrecher A, Dunkel J, Roth C, Schneider H, Schimmel E, Fuhrer H, Fahrendorf C, Alberty A, Zinke J, Meisel A, Dohmen C, Stetefeld HR; German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020 Jan 21;94(3):e299-e313. doi: 10.1212/WNL.0000000000008688.
- 2) Mendoza M, Tran C, Bril V, Katzberg HD, Barnett C. Patient-acceptable symptom states in myasthenia gravis. *Neurology*. 2020 Sep 22;95(12):e1617-e1628. doi: 10.1212/WNL.0000000000010574.
- 3) Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R, Budzianowska A, Roos AK, Kågström V, Gunnarsson M, Sundström P, Piehl F, Brauner S. Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study. *Neurology*. 2021 Aug 10;97(14):e1382-91. doi: 10.1212/WNL.0000000000012604.
- 4) Stascheit F, Hoffmann S, Mergenthaler P, Lehnerer S, Schroeter M, Ruck T, Blaes F, Kaiser J, Schara U, Della-Marina A, Lünemann J, Thieme A, Hagenacker T, Berger B, Thayssen G, Schubert C, Urban PP, Knop KC, Schalke B, Lee DH, Wiendl H, Meisel A. Deutsches Myasthenie-Register – Erforschung der Behandlung von Patienten mit myasthenen Syndromen in der klinischen Regelversorgung. Manuskript in Vorbereitung
- 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) Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*. 2016 Aug 2;6(10):e00538. doi: 10.1002/brb3.538.
- 8) Andersen H, Mantegazza R, Wang JJ, O'Brien F, Patra K, Howard JF Jr; REGAIN Study Group. Eculizumab improves fatigue in refractory generalized myasthenia gravis. *Qual Life Res*. 2019 Aug;28(8):2247-2254. doi: 10.1007/s11136-019-02148-2.
- 9) 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. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9.
- 10) 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.

- 11) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Garcia Ramos GS, Verschuuren JJ, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Conwit R, Odenkirchen J, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Randomized Trial of Thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med*. 2016 Aug 11;375(6):511-22. doi: 10.1056/NEJMoa1602489.
- 12) Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, Ströbel P, Mazia C, Oger J, Cea JG, Heckmann JM, Evoli A, Nix W, Ciafaloni E, Antonini G, Witoonpanich R, King JO, Beydoun SR, Chalk CH, Barboi AC, Amato AA, Shaibani AI, Katirji B, Lecky BR, Buckley C, Vincent A, Dias-Tosta E, Yoshikawa H, Waddington-Cruz M, Pulley MT, Rivner MH, Kostera-Pruszczyk A, Pascuzzi RM, Jackson CE, Verschuuren JJGM, Massey JM, Kissel JT, Werneck LC, Benatar M, Barohn RJ, Tandan R, Mozaffar T, Silvestri NJ, Conwit R, Sonett JR, Jaretzki A 3rd, Newsom-Davis J, Cutter GR; MGTX Study Group. Long-term effect of thymectomy plus prednisone versus prednisone alone in patients with non-thymomatous myasthenia gravis: 2-year extension of the MGTX randomised trial. *Lancet Neurol*. 2019 Mar;18(3):259-268. doi: 10.1016/S1474-4422(18)30392-2

5.9 Stellungnahme Professor Sieb

Datum	22.12.2022
Stellungnahme zu	Efgartigimod alfa (Vyvgart®)
Stellungnahme von	Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb Chefarzt der Neurologischen Klinik und der Klinik für Geriatrie und Frührehabilitation 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>Sehr geehrte Damen und Herren,</p> <p>hier erlaube mir in meiner Funktion als habilitierter Neurologie mit dem klinischen Schwerpunkt neuromuskuläre Erkrankungen, als Chefarzt der neurologischen und geriatrischen Fachabteilung am HELIOS Hanseklinikum Stralsund und als Mitglied in der Leitlinienkommission ‚Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms‘, der Deutschen Gesellschaft für Neurologie zur Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa in der generalisierten Myasthenia gravis Stellung zu nehmen.</p> <p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene, chronische, potenziell lebensbedrohliche, Autoantikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und so zu einer belastungsabhängigen Skelettmuskelschwäche führt. Meist manifestiert die Erkrankung zuerst in Form einer okulären Myasthenie, welche sich in einer Diplopie und Ptosis aufgrund einer Schwäche der Augenmuskeln äußert. Bei ca. 80 % der Betroffenen entwickelt sich aus der okulären Myasthenie eine generalisierte Form der Erkrankung, die die gesamte Willkürmuskulatur betreffen kann, wie Extremitäten-, Kopfhalt- und Rumpf- sowie Schluck- und Atemmuskulatur (1). Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe und die individuellen Krankheitsverläufe sind heterogen und schwer vorherzusagen (2-4). Besonders gefährlich und akut lebensbedrohlich ist die myasthene Krise, die beatmungspflichtig und intensivtherapiepflichtig ist und sich in einer Sprech- und Kau- sowie Schlucklähmung und Atemlähmung äußert und eine Letalität von ca. 10% aufweist (5).</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>Die Symptomatik der Myasthenia gravis fluktuiert stark, einerseits durch die Beteiligung unterschiedlicher Muskelgruppen, andererseits auch durch die sich über den Tagesverlauf hinweg ändernde Stärke der Symptomatik (6). Die Patienten leiden nicht nur an Muskelschwäche, sondern weitere häufige Symptome sind Fatigue (7, 8), Depressionen, affektive Störungen oder Angststörungen, die die Lebensqualität der Patienten stark beeinträchtigen (6, 9-12). Myasthenia gravis-Patienten sind durch ihre Erkrankung in ihren Aktivitäten des alltäglichen Lebens sowie ihrer Arbeitsfähigkeit eingeschränkt (10).</p> <p>Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Gemäß der S2k-Leitlinie der DGN wird eine Stufentherapie empfohlen, die aus einer Basistherapie sowie einer Eskalationstherapie besteht und sowohl zugelassene als auch off-label Therapien einschließt. Empfehlungen aus Leitlinien basieren überwiegend auf übereinstimmenden Expertenmeinungen, klinischer Erfahrung und retrospektiven Analysen. Daten aus größeren kontrollierten Studien sind nur begrenzt verfügbar (1, 13, 14).</p> <p>Trotz der vorhandenen Therapieoptionen kann bei vielen Patienten keine ausreichende Symptomkontrolle erreicht werden, wodurch die Krankheitslast der Patienten auch unter Therapie bestehen bleibt (7). Auch das Auftreten von therapieinduzierten Nebenwirkungen kann oft zum Therapieabbruch führen (1, 15-17). Gerade wenn die Erkrankung nicht frühzeitig stabilisiert werden kann, kann es zu einem schweren, krisenartigen Verlauf kommen. Zirka ein Drittel aller Myasthenie-Patienten weist im Langzeitverlauf nur eine leichte Symptomatik auf oder sind symptomfrei. Oft braucht es aber bislang bei diesen Patienten mehrere Jahre bis eine pharmakologische Remission der Symptomatik</p>	

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
<p>erreicht werden konnte. Ein großer Teil der Myasthenie-Patienten muss über viele Jahre oder auch lebenslang mit Beeinträchtigungen trotz der verfügbaren therapeutischen Optionen leben (3, 11, 18, 19).</p> <p>Somit besteht ein Bedarf an wirksamen Medikamenten zur Behandlung der Myasthenia gravis, die auch rasch wirken. Vyvgart (Efgartigimod alfa) wurde am 10. August 2022 von der EMA für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper positiver generalisierter Myasthenia gravis (gMG) zusätzlich zur Standardtherapie zugelassen und ist in Deutschland seit 1. September 2022 verfügbar. Efgartigimod ist ein FcRn-Antagonist und blockiert dadurch das Recycling von Immunglobulinen G (IgG). Dies resultiert in einer Reduktion der Gesamt-IgG und damit auch in einer Reduktion der für die Myasthenie spezifischen, pathogenen IgG-Autoantikörper-Spiegel. Die vorliegenden Daten aus der ADAPT-Studie belegen überzeugend, dass die myasthenen Symptome durch Efgartigimod klinisch signifikant verbessert werden, wobei Efgartigimod einen deutlich schneller einsetzenden Therapieeffekt zeigt als aktuelle Standardtherapien, was einen großen klinischen Bedarf deckt. In der ADAPT-Studie konnte auch die Sicherheit von Efgartigimod belegt werden, was angesichts der häufig mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen einhergehenden bisher verfügbaren Therapieoptionen von höchster Patientenrelevanz ist (20).</p> <p>Eine Besonderheit von Efgartigimod ist, dass eine individualisierte Behandlung erfolgt (21). Nach jedem abgeschlossenen Behandlungszyklus erfolgt die Wiederbehandlung je nach individueller Wirkungsdauer des Medikaments. Diese patientenindividualisierte Therapie verhindert eine unnötige Überbehandlung. Sie erfordert aber gleichzeitig auch ein sorgfältiges Patientenmonitoring zwischen den</p>	<p>Die Erläuterungen 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>Behandlungszyklen, um den Zeitpunkt zu identifizieren, an dem die Wirkung von Efgartigimod im individuellen Patienten wieder nachlässt und eine Wiederbehandlung erforderlich wird. Die ADAPT-Phase III Studie hat gezeigt, dass Patienten unterschiedlich lange auf Efgartigimod ansprechen (20).</p> <p>In der klinischen Praxis werden dafür auch die in der ADAPT-Studie etablierten Scores eingesetzt. Hierbei handelt es sich vor allem um den Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL) Score, der einem patient reported outcome measure entspricht. Der MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis, wie die Fähigkeit sich die Zähne zu putzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl (22). Im Rahmen der Visiten wird üblicherweise auch der Quantitativer Myasthenia gravis (QMG)-Score bei Patienten erhoben. Diese zwei Myasthenie-spezifischen Scores ergänzen sich ausgezeichnet, da der MG-ADL Score nicht nur die Patientenwahrnehmung der Erkrankung erfasst, sondern dies auch über einen definierten Zeitraum erfasst. Der QMG Score hingegen erfasst die objektivierbare Muskelschwäche verschiedener Muskelgruppen zum Erhebungszeitpunkt durch den untersuchenden Arzt. Der QMG Score bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab und ist dabei klar patientenrelevant, da es sich hierbei um das Leitsymptom der Erkrankung handelt (23-25).</p> <p>Bei den in der der ADAPT-Studie eingesetzten Scores handelt es sich somit um Messinstrumente, die auch in der Routine regelhaft eingesetzt werden und patientenrelevant sind.</p>	<p>In der Gesamtschau der Ergebnisse lässt sich für Efgartigimod auf Basis der positiven Effekte in allen vorliegenden patientenrelevanten Endpunkten zur Morbidität – d.h. zur krankheitsspezifischen Symptomatik (MG-ADL, QMG) und dem allgemeinen Gesundheitszustand – und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ein Zusatznutzen ableiten, der in seinem Ausmaß als beträchtlich beurteilt wird.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)</i></p> <p>Der MG-ADL ist ein in der Versorgung etablierter, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik der Myasthenia Gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens wie das Sprechen, Kauen, Schlucken, Atmen, Haare kämmen oder Zähne putzen, Aufstehen von einem Stuhl, Vorkommen von Doppelbildern und hängende Augenlider erfasst.</p> <p><i>Krankheitsspezifische Symptomatik mittels Quantitative Myasthenia Gravis (QMG)</i></p> <p>Bei dem QMG handelt es sich um einen vom Arzt bewerteten Fragebogen, der zur quantitativen Messung der myasthenen Symptomatik eingesetzt wird und die Kraft faziopharyngealer Muskeln, der Extremitäten- und Rumpfmuskulatur sowie die Vitalkapazität und okuläre Symptome erfasst. Der QMG ist im vorliegenden</p>

Stellungnehmer: Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb

Allgemeine Anmerkung	Ergebnis nach Prüfung (wird vom G-BA ausgefüllt)
Mit freundlichen Grüßen, Prof. Dr. med. Jörn Peter Sieb	Anwendungsgebiet ein in der klinischen Versorgung etabliertes Messinstrument, das zusammen mit dem MG-ADL und MG-Quality of Life 15 (MG-Qol-15r)-Fragebogen zur fortlaufenden Beurteilung der Krankheitsaktivität und -schwere sowie des Therapieansprechens eingesetzt wird.

Stellungnahme zu spezifischen Aspekten

Stellungnehmer: Prof. Sieb

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. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). *"Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des LambertEaton-Syndroms"*. 2017.
2. Sieb JP. *"Myasthenia gravis: an update for the clinician"*. Clin Exp Immunol. 2014;175 (3):408-418.
3. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. *"Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature"*. Intractable Rare Dis Res. 2019;8 (4):231-238.
4. Keeseey JC. *"Clinical evaluation and management of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2004;29 (4):484-505.
5. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schonenberger S, Bosel J, et al. *"Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases"*. Neurology. 2020;94 (3):e299-e313.
6. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. *"Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients"*. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.
7. Ruiter AM, Verschuuren J, Tannemaat MR. *"Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis"*. Neuromuscul Disord. 2021;31 (7):612-621.
8. Hoffmann S, Ramm J, Grittner U, Kohler S, Siedler J, Meisel A. *"Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life"*. Brain Behav. 2016;6 (10):e00538.
9. Jacob S. *"Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets"*. Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20.
10. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. *"Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective"*. J Neurol. 2021.
11. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. *"Understanding the burden of refractory myasthenia gravis"*. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
12. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. *"A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis"*. Cureus. 2020;12 (7):e9184.
13. Mantegazza R, Bonanno S, Camera G, Antozzi C. *"Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis"*. Neuropsychiatr Dis Treat. 2011;7:151-160.
14. Sussmann J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. *"Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines"*. Pract Neurol. 2015;22 (7):691-697.
15. Yasir M, Goyal A, Bansal P, Sonthalia S. *"Corticosteroid Adverse Effects"*. StatPearls. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing; 2020.
16. acis Arzneimittel GmbH. *"Fachinformation. Prednison acis (Stand: 03/2022)"*. 2022.
17. Aspen Pharma Trading Limited. *"Fachinformation. Imurek (Stand: 07/2021)"*. 2021.
18. Boscoe AN, Xin H, L'Italien GJ, Harris LA, Cutter GR. *"Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life"*. J Clin Neuromuscul Dis. 2019;20 (4):173-181.

19. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. "Healthcare resource utilization by patients with treatment-refractory myasthenia gravis in England". *J Med Econ.* 2019;22 (7):691-697.
20. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial". *Lancet Neurol.* 2021;20 (7):526-536.
21. argenx B. V. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
22. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. "Myasthenia gravis activities of daily living profile". *Neurology.* 1999;52 (7):1487-1489.
23. 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):1968-1970.
24. Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW. "Reliability testing of the quantitative myasthenia gravis score". *Ann N Y Acad Sci.* 1998;841:769-772.
25. Katzberg HD, Barnett C, Merkies IS, Bril V. "Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial". *Muscle Nerve.* 2014;49 (5):661-665.

D. 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 9. Januar 2023

von 13.30 Uhr bis 14.32 Uhr

– Stenografisches Wortprotokoll –

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

Frau Dr. Chioli
Herr Wolff
Frau Dr. Schmidt
Frau Dr. Warmbold
Frau Zweyrohn (Dolmetscherin)
Herr Bentuerk (Dolmetscher)

Angemeldeter Teilnehmender für die **Charité Berlin (Zentrum für Schlaganfallforschung):**

Herr Prof. Dr. Meisel

Angemeldeter Teilnehmender für die **Universitätsklinik Münster (Klinik für Neurologie):**

Herr Prof. Dr. Wiendl (nicht zugeschaltet)

Angemeldeter Teilnehmender für das **HELIOS Hanseklinikum Stralsund (Klinik für Neurologie):**

Herr Prof. Dr. Sieb

Angemeldete Teilnehmende der Firma **Roche Pharma AG:**

Frau Dr. Holzer
Frau Dr. Kellershohn

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

Frau Dr. Dehmlow
Frau Bleilevens

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

Frau Dr. Salmen
Herr Dr. Hoernes

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

Frau Posevitz-Fejfar
Frau Giesl

Angemeldete Teilnehmende für den **Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V. (BPI):**

Herr Dr. Wilken
Herr Dr. Derwand

Angemeldeter Teilnehmender für den **Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. (vfa):**

Herr Dr. Rasch

Beginn der Anhörung: 13:30 Uhr

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Meine sehr verehrten Damen und Herren, herzlich willkommen im Unterausschuss Arzneimittel des Gemeinsamen Bundesausschusses! Für uns ist das heute die fünfte Anhörung, für die meisten von Ihnen die erste. Zunächst einmal: Alles Gute zum neuen Jahr! Angesichts der weltpolitischen Rahmenbedingungen kann es eigentlich nur besser werden. Wir sind jetzt in der Anhörung von Efgartigimod alfa, einem Orphan, Markteinführung. Basis der heutigen Anhörung ist eine Dossierbewertung der Fachberatung Medizin des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 1. Dezember des vergangenen Jahres. Zu der haben Stellung genommen der pharmazeutische Unternehmer, argenx Germany GmbH, als klinische Experten Herr Professor Andreas Meisel von der Charité Berlin, Herr Professor Dr. Wiendl von der Universitätsklinik Münster sowie Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hanseklinikum Stralsund, als Verbände der Verband Forschender Arzneimittelhersteller und der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie sowie als weitere pharmazeutische Unternehmen Roche Pharma AG, UCB Pharma GmbH, Alexion Pharma Germany GmbH und Merck Healthcare Germany GmbH.

Ich muss auch heute die Anwesenheit feststellen, weil wir Wortprotokoll führen und das dokumentiert sein muss. Für den pharmazeutischen Unternehmer argenx sind Frau Dr. Chiroli, Herr Wolff, Frau Dr. Schmidt und Frau Dr. Warmbold zugeschaltet sowie die Dolmetscherin Frau Zweyrohn und der Dolmetscher Herr Bentuerk, Herr Professor Dr. Meisel von der Charité – Herr Professor Dr. Wiendl von der Universitätsklinik Münster ist nicht eingeloggt –, Herr Professor Dr. Sieb vom HELIOS Hanseklinikum Stralsund, Frau Dr. Holzer und Frau Dr. Kellershohn von Roche, Frau Dr. Dehmlow und Frau Bleilevens von UCB, Frau Dr. Salmen und Herr Dr. Hoernes von Alexion, Frau Posevitz-Fejfar und Frau Giesl von Merck, Herr Dr. Wilken und Herr Dr. Derwand vom BPI sowie Herr Dr. Rasch vom vfa. Ist noch jemand zugeschaltet, der nicht aufgerufen worden ist? – Das ist erkennbar nicht der Fall.

Zunächst würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, zur Dossierbewertung, zum Wirkstoff, zum Anwendungsgebiet einfürend einiges zu sagen. Anschließend würden wir in die Frage-und-Antwort-Runde einsteigen. Wer macht das für den pharmazeutischen Unternehmer? – Herr Wolff, bitte.

Herr Wolff (argenx): Vielen Dank, Herr Vorsitzender. – Auch von unserer Seite ein frohes neues Jahr allen Anwesenden! Mein Name ist Detlef Wolff. Ich bin zuständiger Geschäftsführer für Deutschland, Österreich und die Schweiz. Bevor ich in das Eingangsstatement einsteige, würde ich gerne meinem Team die Möglichkeit geben, sich kurz vorzustellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Sehr gerne.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Mein Name ist Sabine Schmidt. Ich bin Medizinische Direktorin bei argenx für Deutschland, Österreich und die Schweiz.

Frau Dr. Chiroli (argenx) (Simultanübersetzung): Guten Tag! Mein Name ist Silvia Chiroli. Ich bin in der Position für Pricing and Market Access für argenx in Europa.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Einen schönen guten Tag! Mein Name ist Bianca Warmbold. Ich bin zuständig für die Erstellung des Dossiers.

Herr Wolff (argenx): Die Zulassung von Efgartigimod, Handelsname Vyvgart, ist für die Behandlung von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiv sind, als Zusatztherapie zur Standardtherapie erteilt worden. Im weiteren Verlauf werde ich der Einfachheit halber lediglich den Begriff Myasthenia gravis verwenden; gemeint ist jedoch der Zulassungstext.

Die generalisierte Myasthenia gravis ist eine Immunglobulin-G-Antikörper-vermittelte Autoimmunerkrankung, die sich durch eine ausgeprägte Muskelschwäche bis hin zum Ausfall einzelner Muskeln darstellt. Patienten mit Myasthenia gravis leiden an schwerwiegenden Symptomen, die ihr tägliches Leben stark beeinflussen. In der Regel beginnt die Myasthenia gravis mit Symptomen, die die Augenmuskulatur betreffen. Das heißt, es kommt zu einer Lidhebeschwäche oder zum Doppelsehen. Daneben ist häufig die mimische Muskulatur betroffen. Dem Patienten fällt es schwer, zu lachen, den Mund zu schließen, zu kauen und zu sprechen. Darüber hinaus führen die Beeinträchtigungen der Muskulatur in den Gliedmaßen zur Unfähigkeit, ganz normale Tätigkeiten, so wie wir sie kennen, durchzuführen. Die Betroffenen können sich beispielsweise weder kämmen noch die Zähne putzen oder von einem Stuhl aufstehen oder Treppen steigen. Die Myasthenia gravis geht wie auch andere Autoimmunerkrankungen mit starker Müdigkeit einher, der sogenannten Fatigue. Das häufige Auftreten von Depressionen und Angstzuständen aufgrund der Krankheitslast ist eine Folge. Im Falle der Beeinträchtigung von Kau- und Rachenmuskulatur können die Patienten weder normal kauen noch schlucken. Hierbei sowie auch bei der Beeinträchtigung der Atemmuskulatur kann es zu lebensbedrohlichen Zuständen kommen. Das bedeutet, dass diese Patienten Gefahr laufen, zu ersticken.

Laut einer europäischen Studie sind über 50 Prozent der Betroffenen nicht in der Lage, einem Beruf nachzugehen, und sind somit arbeits- und erwerbsunfähig. Diese und auch weitere Auswirkungen auf den Beruf hat im Übrigen Frau Dr. Lehnerer als Erstautorin an der Charité in Berlin bestätigt. Bis zu zwei Drittel der Patienten haben einen Behindertenausweis.

Die derzeitige Therapielandschaft ist nach Initiierung einer Basistherapie geprägt von diversen Immunsuppressiva, welche zum großen Teil für die Therapie dieser Erkrankung nicht zugelassen sind. Darüber hinaus benötigen diese in der Regel eine längere Zeit, bis ein Wirkeintritt feststellbar wird. Stellen Sie sich vor, Sie sind erkrankt und müssen sechs bis zwölf Monate oder noch länger auf den Wirkeintritt warten. Darüber hinaus bestehen bei den angewendeten Therapien oft erhebliche Nebenwirkungen. Trotz Behandlung leiden diese Patienten weiterhin an den Symptomen der Myasthenia gravis, die ihre Lebensqualität erheblich einschränken, mit den bereits geschilderten Folgen. Daraus ergibt sich ein hoher medizinischer Bedarf im Sinne der Therapieleitlinien, nämlich die weitgehende Symptommfreiheit im täglichen Leben zu erreichen.

Um diesen individuellen Bedarf zu decken, haben wir Efgartigimod entwickelt. Efgartigimod ist eine Innovation und begründet eine neue Wirkstoffklasse. Als Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors führt Efgartigimod zu einer gezielten Reduktion von IgG, im Gegensatz zu herkömmlich unspezifisch, breit immunsuppressiv wirkenden Therapien. Somit ist Efgartigimod das erste Arzneimittel, das spezifisch an der Krankheitsursache, der Myasthenia gravis, ansetzt. Jeder Patient hat eine individuelle Symptomatik und verdient deshalb eine individuelle Therapie. Das bietet Efgartigimod, nämlich ein individuelles, körperrgewichtabhängiges Dosierungsschema. Der Vorteil dieses flexiblen Dosierungsschemas von Efgartigimod liegt absolut in einer patientenindividuellen Behandlungsstrategie. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann in Abhängigkeit von der Wirkdauer individuell gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Therapiezyklen ermöglicht und somit der Aufwand für den Patienten reduziert. Efgartigimod wurde in der ADAPT-Studie untersucht. Dabei handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Studie. 40 Prozent aller Patienten wurden in Europa eingeschlossen. Ein wesentlicher Bestandteil der Prüfung waren die Veränderungen im sogenannten ADL-Score. Dieser misst die Aktivitäten des täglichen Lebens, zum Beispiel die Verbesserung bei den vorgenannten Symptomen wie Zähneputzen, Treppensteigen, Kämmen. Die Ergebnisse wurden von den Patienten berichtet. Zusätzlich wurden in dieser Studie verschiedene Lebensqualitätsparameter mit validierten Tests erhoben. Der Therapieeffekt von Efgartigimod ist absolut überzeugend. Fast 70 Prozent der Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper-positiven Patienten respondierten in kürzester Zeit. Über

zwei Zyklen hinweg respondierte sogar fast 80 Prozent der vorgenannten Patienten. Diese Ergebnisse sind statistisch signifikant und klinisch relevant.

Für die Patienten bedeutet das, dass sie wieder kauen und schlucken können, sich die Zähne putzen können, Treppen steigen können, am normalen Leben teilnehmen können. Mit anderen Worten, die Vorteile von Efgartigimod zeigten sich verlässlich und uneingeschränkt in krankheitsspezifischen und Lebensqualitätsauswertungen.

Efgartigimod zeigte – zusammenfassend – eine hervorragende Wirksamkeit mit einem sehr schnell einsetzenden, starken und wiederholbaren Therapieeffekt. Darüber hinaus bewies Efgartigimod eine hervorragende Verträglichkeit. In einer weitergeführten Studie, ADAPT+, wurden im Übrigen keine Anzeichen für eine Erhöhung von Nebenwirkungen über einen längeren Behandlungszeitraum festgestellt. Aus den vorgenannten Gründen sind wir davon überzeugt, dass Efgartigimod in der Behandlung von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis einen sehr hohen Nutzen hat. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Einführung, in der Sie die Symptome, die Scores zur Messung der Symptomatik und die bisherigen Therapieoptionen dargestellt haben. Ich habe daraus abgeleitet zwei, drei konkrete Fragen an die klinischen Experten, die berufen sind, dazu Stellung zu nehmen, weil manche von ihnen maßgeblich an der Erarbeitung der neuen S2k-Leitlinie beteiligt sind. Wir haben gesehen, dass wir teilweise die Messung der Symptomatik nach dem QMG-Score haben, dass aber auch der MG-ADL-Score eingesetzt wird. Sie nehmen in Ihren Stellungnahmen darauf Bezug und sagen, dass laut Empfehlung der neuen Leitlinie gezielt ergänzend der MG-ADL-Score eingesetzt werden soll, um die Symptomatik zu erfassen. Vielleicht können Sie das näher erläutern, weil das von erheblicher Relevanz ist. Sie schreiben in Ihrer Stellungnahme auch – das haben wir gerade gehört –, dass bei einem großen Anteil der Patientinnen und Patienten die Standardtherapie unzureichend ist. Vielleicht könnten Sie auch das mit Blick darauf etwas ausführen, dass Sie in der neuen S2k-Leitlinie bei Patienten und Patientinnen mit hochaktiven Verläufen zum einen moderne Immunmodulatoren empfehlen, auf der anderen Seite aber auch ausführen, dass Efgartigimod einen schnelleren Wirkeintritt als die bisherigen Therapieoptionen zeigt. Es wäre mir wichtig, dass Sie das in dieser Anhörung ein Stück weit ausführen könnten. Wer möchte beginnen, Herr Meisel oder Herr Sieb?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Wir können es uns teilen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Macht, wie ihr wollt.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich würde der Berliner Charité den Vortritt lassen und dann aus der Warte der klinischen Versorgung schildern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wobei ich der Charité eine klinische Versorgung und einen Anspruch auf klinische Versorgung nicht generell absprechen möchte.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Das ist ohne Zweifel so.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Fangen wir also mit der Charité an, bitte.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Danke. – Auch von meiner Seite alles Gute zum neuen Jahr in die Runde hinein! Ich fange mit dem MG-ADL an. Der MG-ADL ist ein Score, der sich in der Praxis bewährt hat, nicht nur ein Patient Reported Outcome. In der ursprünglichen Variante läuft dieser Score so, dass wir die Patienten befragen und in dem Fragebogen fixieren und daraus den Wert ableiten. Nach all den Daten, die wir zur Verfügung haben, wird sich kein großer Unterschied ergeben, wenn wir ihn von den Patienten selber ausfüllen lassen, was für die Zukunft wichtig ist. Es korreliert stark. Dieser Fragebogen wird von den Patienten gut verstanden und kann von ihnen selber ausgefüllt werden.

Das Zweite, was wichtig ist, ist, dass wir von unserem Beruf her die Frage stellen: Wie objektiv ist ein vom Patienten selber ausgefüllter Fragebogen? Dazu ist wichtig, zu sagen, dass der QMG, der für uns der objektivste Score zur Einschätzung der Myasthenie ist – er ist nicht ideal,

aber er ist anerkannt der objektivste –, mit dem MG-ADL hochgradig korreliert. Insofern ist der MG-ADL-Score als Patient Reported Outcome sehr gut geeignet und korreliert hochgradig mit dem, was wir als objektiv für die klinische Messung bezeichnen. Der Durchbruch für diesen Score kam mit den modernen Studien. Das war der Champion Drive für Eculizumab vor mehr als fünf Jahren, wo dieser Score erstmalig als primärer Endpunkt definiert worden ist und alle weiteren Studien diesen als primären Endpunkt definiert haben und wir dadurch, so vorsichtig man da sein muss, im Quervergleich die Studien ein Stück weit lesen können. Daher ist auf dieser Ebene dieser Score für die Praxis gut geeignet.

Drittens. Dieser Score kompiliert in gewisser Weise etwas, was aus Patientensicht bei der Erkrankung sehr wichtig ist, die belastungsabhängige Muskelschwäche, die im Tages- und Wochenverlauf sehr unterschiedlich sein kann. Wir sehen die Patienten, wenn sie in die Praxis, in die Ambulanz kommen, punktuell und haben damit das Problem, dass die Belastungsabhängigkeit nicht wirklich gut geprüft ist. Es ist etwas anderes, Treppen zu steigen, als den QMG zu machen. Deshalb ist von meiner Seite aus klar – ich denke, das sieht die Mehrzahl der Kollegen, insbesondere derer, die in diesem Feld arbeiten, genauso –, der MG-ADL ist das Beste, was wir heute in der Summe haben.

Zum zweiten Teil Ihrer Frage, den Standardtherapien, die wir aktuell haben. Die Leitlinie ist komplett im Konsens erstellt und zum Layout gegangen. Sie wird in den nächsten ein, zwei Wochen – hoffentlich – online erscheinen. Insofern kann ich darüber heute frei sprechen. Die Leitlinie hat verschiedene Veränderungen vorgenommen. Die wichtigste aus unserer Sicht ist die, dass wir versuchen, die Krankheit stärker im Sinne der Aktivität zu erfassen. Die Myasthenie kann eine Erkrankung sein, die durch die Therapie in Remission kommt, selten spontan. Für viele Patienten ist sie aber aktiv. Die Frage ist: Würde man Patienten, die mit einer hohen Krankheitsaktivität belastet sind, auf eine effektive Therapie warten lassen? Der entscheidende Punkt ist, dass wir mit den Standardtherapien jenseits von Pyridostigmin – Pyridostigmin als symptomatische Therapie wirkt innerhalb von Stunden – in der Dauertherapie, wenn Pyridostigmin nicht ausreicht, was regelhaft der Fall ist, zu lange auf die Wirkung warten müssen, insbesondere in der Steroid-sparenden Therapie, die eher Jahre denn Monate braucht, bis die Therapie erfolgreich ist. Thymektomie hilft, braucht mehr als neun Monate. Das ist überlappend für diese Patientengruppe. Azathioprin hilft, braucht aber ebenfalls mindestens ein Jahr, hilft nicht bei allen Patienten, macht auch Nebenwirkungen. Alle anderen Therapien – darauf hat Herr Wolff schon verwiesen – haben eigentlich gar keine richtige Studiensituation. Von allen am besten sind vielleicht die Steroide, allerdings in Dosierungen, die jenseits der Cushing-Schwelle Nebenwirkungen machen. Da haben wir Probleme. Das kann man vielleicht vertiefen, wenn eine Nachfrage kommt. Somit haben wir in der Standardtherapie für die hochaktiven Verläufe nichts. Deshalb sind wir in der Leitlinie so vorgegangen, dass wir gesagt haben: Bei den Patienten, die eine hohe Krankheitsaktivität haben, berücksichtigen wir im frühen Verlauf der Erkrankung die modernen Therapeutika, die schnelle Therapieeffekte machen, Efgartigimod kann nach Studie und nach praktischer Erfahrung innerhalb von einer bis drei Wochen für viele Patienten eine signifikante Verbesserung machen. Es stellt im Sinne der Add-on-Therapie für uns ein wertvolles neues Werkzeug in der Behandlung der Patienten dar.

Letzter Punkt – das ist der kritische Punkt –: Wie messen wir die Aktivität? Im Gegensatz zur multiplen Sklerose, wo wir über bildgebende Parameter messen können, objektivieren können, sind wir bei der Myasthenie an klinischen Verläufen orientiert. Für uns spielt insbesondere die Krankheitsschwere eine Rolle, die Frage, inwieweit die Patienten Exazerbationen bis hin zur Krise haben, wie gut sie auf die Therapien ansprechen, die sie bekommen. Das sind Aspekte, die wir aufnehmen. Allerdings haben wir hier keinen knallharten Score. Das muss man einfach sagen. Da sind wir, Stand heute, limitiert. Meine Prognose ist, wir werden in Zukunft Biomarker bekommen, auch messbare. Aber die haben wir heute noch nicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Professor Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich kann von meiner Seite nur unterstreichen, was Professor Meisel gesagt hat, und zwar aus der Perspektive des Neurologen, der in der klinischen Situation ist. Ich habe mich mein ganzes Berufsleben mit neuromuskulären Erkrankungen und speziell mit der Myasthenie beschäftigt. Wir versorgen in Stralsund etwa 300 Myasthenie-Patienten, im Wesentlichen aus dem Nordosten, aber auch darüber hinaus. Ich habe mit Herrn Köhler aus Leipzig eine Monographie zur Myasthenie geschrieben. Letzten Herbst ist die 5. Auflage erschienen. Die Erfahrung über die Jahre hinweg ist, dass die bisherige Therapie der Myasthenie unzureichend ist. Wir haben im Wesentlichen therapeutische Prinzipien, die seit mehr als einem halben Jahrhundert eingesetzt werden, wie das Azathioprin. Es gibt vom Ende der 80er-Jahre eine kleine, methodisch unzureichende Studie, die zur nachträglichen Zulassung von Azathioprin ausdrücklich für die Myasthenie-Behandlung geführt hat. Wie Herr Professor Meisel schon gesagt hat, ist es schwerwiegend, dass Patienten derzeit auf einen Therapieeffekt gegebenenfalls Jahre warten. Die Myasthenie ist insbesondere eine Erkrankung von jungen Frauen, die in der Phase des Schulabschlusses, der beruflichen Ausbildung sind. Es macht einen großen Unterschied für sie, ob sie zwei oder drei Jahre mit Azathioprin und dann mit einem nicht zugelassenen Immunsuppressivum behandelt werden. Es gibt erhebliche Begleitwirkungen oder Risiken, die in Kauf genommen werden.

Es ist auch so, dass wir derzeit einen nicht unerheblichen Teil unserer Patienten mit i.v.-Immunglobulingabe behandeln, ein teures Therapieverfahren, wo wir gerade im Jahr 2022 damit konfrontiert waren, dass wir keine ausreichende Zufuhr von Immunglobulin hatten. Ich bin aus der klinischen Perspektive heraus sehr froh, dass sich jetzt nach nahezu 50 Jahren in der Myasthenie-Therapie etwas ändert, dass tatsächlich neue therapeutische Prinzipien kommen und die sich ergänzen, erst das Eculizumab in Richtung von Komplement. Für den raschen Therapieeffekt sind weitere Therapieprinzipien angebracht. Wir setzen diese Scores ein. Das ist der Versuch, die therapeutische Situation der Patienten standardisiert zu erfassen. Es gibt eine ganze Reihe unterschiedlicher Scores – in unserem Buch sind das mehr als 10 Seiten –, die in der Myasthenie-Therapie eingesetzt werden. Das ist eine lange Tradition. Es ist sinnvoll, zum einen die Perspektive der Patienten zu erfassen, daneben natürlich auch die Scores, die die Situation erfassen. Das große Problem der Scores ist bei der Myasthenie, dass die Situation der Patienten fluktuiert. Das Charakteristikum ist die myasthene Schwäche. Es kann durchaus ein Unterschied sein, ob Sie einen solchen Patienten am Morgen oder vielleicht am Ende eines für den Patienten arbeitsreichen Tages untersuchen. Es besteht auf jeden Fall – das ist mein Resümee – der Bedarf, die Therapie von Myasthenie-Patienten zu verbessern.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Professor Sieb. – Jetzt möchte Frau Hager vom GKV-SV eine Frage stellen. Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Guten Tag! Vielen Dank für diese Ausführungen. Wir würden den Begriff der Hochaktivität etwas besser verstehen wollen. Sie sprachen gerade von den unterschiedlichen Scores, nach denen die Krankheitsaktivität eingeteilt werden kann. Die Scores, die in der Studie eine Rolle gespielt haben, sind die MGFA-Klassifikation und der MG-ADL-Score. Korreliert der Begriff der Hochaktivität oder eben Nichthochaktivität mit diesen Scores, und können Sie das miteinander in ein Verhältnis setzen? Könnte man möglicherweise sagen: Patienten, die einen MG-ADL-Score von über 10 haben, werden als hochaktiv eingestuft, und solche, die einen niedrigeren Score haben, als nicht hochaktiv, oder Patienten, die in einer MGFA-Klasse III oder IV sind, sind hochaktiv und andere nicht?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Wir haben uns in der Leitlinienkommission nicht auf einen Cut Off einigen wollen. Ich kann nicht von „können“ sprechen. Denn es ist bisher keine Datenbasis verfügbar, dass man einen klinischen Score nehmen kann wie die MG-ADL, wo man sich genau auf eine Grenze festlegen kann. Es hat etwas damit zu tun, dass diese Scores nicht linear sind.

Dann muss man den Punkt berücksichtigen, dass diese Krankheit dynamisch ist. In der Leitlinienkommission haben wir versucht, eine Definition zu machen, die dieser Schwierigkeit Rechnung trägt. Ich kann Ihnen die jetzt vorlesen, damit Sie sehen, wie wir damit umgegangen sind. Vielleicht ist das ganz hilfreich. Es dauert auch nicht so lange. Wir haben drei verschiedene Möglichkeiten, eine höhere Aktivität zu definieren: erstens anhaltende alltagsrelevante Symptomatik, die mit MGFA \geq IIa – das ist eine Klassifikation, sozusagen der Status – und/oder mindestens zwei rezidivierenden schweren Exazerbationen/myasthenen Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Interventionen (Immunglobuline, Plasmapherese, Immunadsorption) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender symptomatischer Therapie oder zweitens anhaltend alltagsrelevante Symptomatik MGFA \geq IIa und schwerer Exazerbation/myasthener Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender symptomatischer Therapie – die ist sehr dicht an der ersten dran – oder drittens anhaltend alltagsrelevante, auch milde moderate Symptomatik MGFA \geq IIa über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie. – Das ist sehr dicht beieinander. Es geht im Wesentlichen darum, die Alltagsrelevanz zum Kriterium zu machen. Die wird aus unserer Sicht bei MGFA \geq IIa gesehen, wenn zusätzliche Faktoren dazukommen oder die Dauer. Die Dauer wird schon berücksichtigt. Der Leitlinienkommission ist klar gewesen, dass dieses einen Kompromiss darstellt und wir hier dringend Verbesserungen brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meisel. – Herr Sieb, Ergänzung?

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Von meiner Seite ist zu ergänzen oder darauf hinzuweisen, dass die Myasthenie eine bedrohliche Autoimmunerkrankung mit einem nicht unerheblichen Risiko der myasthenen Krise, das heißt der intensivmedizinischen Behandlung und gegebenenfalls der längeren Beatmung ist. Um 1970 sind 20 Prozent der Myasthenie-Patienten in den ersten zwei Jahren ihrer Erkrankung an der Myasthenie verstorben. Diese Dynamik ist bei den Patienten unterschiedlich. Es gibt Warnsymptome wie Schwäche im Bereich der Schluckmuskulatur mit dem erschwerten Kauen, Sprechen und Schlucken. Es sind Patienten, die unterschiedlich rasch in eine bedrohliche Situation hineinkommen können. Das kann sich innerhalb von Stunden, Monaten oder auch unvorhergesehen nach Jahren entwickeln. Es ist schwierig, das in Scores zu erfassen. Das ist damit gemeint, dass die Myasthenie hochaktiv und bedrohlich sein kann, das heißt lebensbedrohliche Ausmaße erreichen kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, Nachfrage oder zufrieden?

Frau Hager: Ich habe eine Nachfrage. Wenn ich die Definition, die Sie gerade vorgelesen haben, mit der Definition einer refraktären Myasthenia gravis vergleiche, stelle ich fest, sie sind an mehreren Stellen deckungsgleich, beispielsweise dass eine Exazerbation vorliegt, dass mehrere Immunsuppressiva bereits angewandt wurden und der Patient refraktär ist. Ein Unterschied liegt in der MGFA-Klassifikation, dass die Hochaktivität bereits ab IIa vorliegen kann, eine refraktäre Myasthenie erst ab Klasse III. Aber es gibt hier einen Deckungsbereich. Verstehe ich das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Herr Professor Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Von deckungsgleich würde ich nicht sprechen. Wir haben die Schwelle auf dieser Seite tatsächlich auf IIa heruntersetzt. Wir haben die Exazerbationen für diese Definition bei den Therapierefraktären dazugenommen; da haben Sie recht. Wir haben die Häufigkeit nach vorne verschoben, den Zeitraum kürzer gemacht. Es ist in der Tat so, dass wir darüber diskutiert haben, ob wir ein Jahr warten müssen. Es ist durchaus so, dass wir, die wir die Patienten behandeln, nicht bei jedem Patienten ein Jahr warten würden, bis eine schwere Verschlechterung eintritt. Das ist eine Leitlinie, die den Rahmen vorgibt. Sie berücksichtigt den Schweregrad, die Exazerbationen und die Therapiemöglichkeiten, die wir haben, mit den Standards. Um es kurz zu machen: Sie haben recht, dass wir die Elemente der Definition der therapierefraktären Myasthenie aufgenommen haben. „Therapierefraktäre

Myasthenie“ ist unter Experten ohnehin ein denkbar unglücklicher Begriff. Wir wissen, dass die Patienten, die therapierefraktär sind, überwiegend mit Eculizumab gut behandelbar sind. Wir haben das mit aufgenommen, weil das für die Zulassung des Medikaments eine Rolle spielt. Wir haben gesagt, das gehört mit dazu für die Hochaktiven, ist aber nur ein Teil, wahrscheinlich nur ein kleiner Teil der Gruppe der Hochaktiven, die wir am Ende erreichen werden.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Ich kann nur noch einmal betonen, dass die therapierefraktäre Myasthenie als Begriff in die klinische Behandlung mit dem Zulassungstext von Eculizumab hineingekommen ist. Ich habe es als Problem angesehen, dass wir bei Patienten, die in den ersten Monaten der Therapie bedrohlich krank sind, das nicht haben einsetzen können. Es ist ein umstrittener Begriff. Es gibt in der Literatur keine einheitliche Definition, was als therapierefraktäre Myasthenie zu bezeichnen ist. Das zeigt aber, dass man mit den bisherigen Behandlungsmöglichkeiten einen erheblichen Teil der Patienten nicht ausreichend behandeln kann.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Frau Hager.

Frau Hager: Vor dem Hintergrund der Diskussion zur Kategorisierung der Patienten und zur Einstufung der Krankheitsaktivität, die wir gerade geführt haben, würde mich interessieren, wie die Patienten in der Studie einzuordnen sind. Sie sind stabil auf Standard of Care eingestellt. Schließt das eine hochaktive Erkrankung aus oder nicht? Es würde mich freuen, wenn Sie dazu Ihre Einschätzung geben könnten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte antworten?

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Aus meiner Sicht: überwiegend ja. Man müsste sich jeden einzelnen Patienten anschauen. Die Patienten hatten als Einschlusskriterium den Cut Off für MG-ADL von 6. Das ist relativ stark betroffen. Diese Patienten haben überwiegend einen langen Krankheitsverlauf gehabt. Wenn ich mich recht erinnere, ist die Durchschnittszeit neun Jahre. Das sind Patienten, die durch diese Krankheit so massiv beeinträchtigt sind, dass wir sie in dem hochaktiven Teil sehen würden. Das ist jetzt nicht abgestimmt, es ist meine persönliche Meinung. Denn wir haben – da wiederhole ich mich –, Stand heute, keinen Cut Off genau festgelegt. Aus meiner Perspektive der Wahrnehmung ist die Mehrzahl der Patienten aus der ADAPT-Studie als hochaktiv einzuschätzen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Dazu hat sich Frau Schmidt vom pharmazeutischen Unternehmer gemeldet.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Wir würden hierzu gern Stellung nehmen, speziell zur Patientenpopulation in der ADAPT-Studie. In der ADAPT-Studie war die Population so gewählt, dass es Patienten waren, die trotz zumindest einer bestehenden Therapie für ihre Myasthenia gravis symptomatisch waren. Das haben wir mit einem MG-ADL-Score von zumindest 5 Punkten festgelegt. Die Patienten hatten entweder eine Standardtherapie, zwei oder drei. Sprich: Es waren Acetylcholinesterase-Inhibitoren erlaubt, als Begleittherapie Steroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva. Wie Herr Professor Meisel vorab erwähnt hat, war die durchschnittliche Krankheitsdauer zum Studieneintritt dieser Patienten neun Jahre. Ebenso ist zu sagen, dass der durchschnittliche ADL-Score bei Krankheitseintritt 9 war, was durchaus auf eine schwerere Symptomatik schließen lässt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schmidt. – Haben Sie noch eine Ergänzung, Herr Professor Sieb, oder ist alles gesagt?

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Wir sind nicht Studienzentrum gewesen. Es ist natürlich so, dass im Studiendesign bestimmte Patienten einfach nicht berücksichtigt worden sind, die klinische Relevanz haben. Das ist auf jeden Fall so. Es sind Patienten, die schwerwiegende Myasthenie haben.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hager, ist Ihre Frage beantwortet? – Danke. Frau Teupen von der PatV, bitte.

Frau Teupen: Vielen Dank. – Es geht um die Auswertung bei der Morbidität und auch bei der Lebensqualität, um die Unsicherheiten, bezogen auf die Analysepopulation im zweiten Behandlungszyklus. Ich glaube, Sie hatten Daten nachgereicht; ich weiß nicht, ob das stimmt. Vielleicht können Sie etwas zu dem zweiten Behandlungszyklus sagen und den Problemen, die die FB Med gesehen hat. Diese Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. – Vielen Dank.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Wer macht das für den pU? – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Die ADAPT-Studie war so angelegt, dass die Patienten anhand ihrer Symptomatik individuell in neue Zyklen eintreten konnten. Entsprechende Kriterien für einen zweiten Zyklus haben tatsächlich nur einen Teil der Patienten erreicht. Diese wurden für den zweiten Zyklus analysiert. Entsprechend kann die Analyse des zweiten Behandlungszyklus eine Sensitivitätsanalyse darstellen, die die erschlagende Wirksamkeit, die wir im ersten Behandlungszyklus bezüglich der patientenindividuellen Symptomatik und auch der Lebensqualität sehen, bestätigt. Wir sehen hier ähnliche Ansprechraten wie in einem ersten Zyklus.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Teupen, ist Ihre Frage beantwortet, oder haben Sie eine Nachfrage?

Frau Teupen: Sie hatten Daten nachgeliefert. Ist das richtig?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Im Rahmen der schriftlichen Stellungnahme haben wir Analysen nachgeliefert, ja, hierbei aber keine, die den zweiten Behandlungszyklus berühren.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ist Ihre Frage beantwortet, Frau Teupen?

(Frau Teupen: Ja, vielen Dank!)

Frau Schmidt vom pU.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Ich wollte diesbezüglich ergänzen, dass in der ADAPT-Studie, die für 26 Wochen ausgerichtet war, ein großer Teil der Patienten, 68 Prozent, im Efgartigimod-Arm einen zweiten Zyklus erhalten haben und ein kleinerer Teil einen dritten Zyklus. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings die ADAPT+-Studie, die einarmige Open-Label-Verlängerungsstudie der ADAPT-Studie, die aktuell andauert. Sie wird dieses Jahr abgeschlossen werden. Im Moment, nach dem letzten Datenschnitt, überblicken wir bereits bis zu 10 Zyklen, die die Patienten bekommen haben. Die Analysen dieser 10 Zyklen haben gezeigt, dass über einen längeren Zeitraum hinweg der Therapieeffekt immer wieder nachweisbar ist, sowohl das schnelle Ansprechen, das Herr Wolff in seinem Eingangsstatement erwähnt hat, als auch das starke Ansprechen erhalten bleiben, bis zu 10 Zyklen vom letzten Datenschnitt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Schmidt. – Herr Carl von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung, bitte.

Herr Dr. Carl: Ich habe insgesamt zwei Fragen. Meine erste Frage richtet sich an den pharmazeutischen Unternehmer. Wie hoch waren die Prozentsätze der Behandlungsformen mit Steroiden in beiden Gruppen und der Prozentsatz mit nichtsteroidalen Immunsuppressiva in beiden Behandlungsgruppen? Waren die Prozentsätze vergleichbar?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke. – Frau Chirolì.

Frau Dr. Chirolì (argenx) (Simultanübersetzung): Ich will noch etwas zur Antwort von Frau Schmidt hinzufügen. Das war für die vorangegangene Frage.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ja, bitte.

Frau Dr. Chirolì (argenx) (Simultanübersetzung): Ich wollte hinzufügen, dass wir zusätzlich zu ADAPT+, um die Dauer der Wirksamkeit feststellen zu können, eine Area-under-the-Curve-Analyse durchgeführt haben. Dort haben wir den MG-ADL-Score untersucht und auch die Scores zur Lebensqualität für Efgartigimod in der Komparatorgruppe, die die Standard-of-Care-Behandlung erhalten hat, und zwar für die gesamte Dauer der Studie. Wir haben diese Studie in zwei Zyklen durchgeführt, aber das Ansprechen war immer sehr schnell, sehr tiefgehend und bei einem sehr hohen prozentualen Anteil der Gruppe auch nachhaltig. In der Area under the Curve, bei der Analyse für die MG-ADL-Scores für Efgartigimod im Vergleich zur Standardtherapie, ist die Behandlung statistisch immer noch unterschiedlich, und zwar ist Efgartigimod immer überlegen, über den gesamten Verlauf der Studie und auch statistisch signifikant zusätzlich zu der weiteren Evidenz.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Frau Chirolì, für diese Anmerkung zur vorangegangenen Frage. – Herr Wolff.

Herr Wolff (argenx): Ich ziehe zurück. Es war das gleiche Thema, das ich kommentieren wollte. Frau Chirolì hat alles gesagt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Ich komme zur eigentlichen Frage, wie viele Patienten in der ADAPT-Studie im Efgartigimod-Arm eine Begleittherapie mit Steroiden oder nichtsteroidalen Immunsuppressiva hatten und wie viele im Placeboarm. Zu den Steroiden ist zu sagen, dass 70,8 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm Steroide als Begleittherapie zur Baseline und somit über die gesamte Dauer der ADAPT-Studie bekommen haben. 79,7 Prozent waren es im Placeboarm. Zu den nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapien ist zu sagen, dass 61,5 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm diese als Begleittherapie bekommen haben und 57,8 Prozent im Placeboarm. Für beide Medikamentenklassen ist eine Gleichverteilung in den zwei Armen zu sehen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank. – Herr Dr. Carl, ich glaube, diese Frage ist präzise beantwortet.

Herr Dr. Carl: Meine zweite Frage richtet sich an die klinischen Experten. Wie steht es mit der Kombinationsfähigkeit dieser neuen Substanz, der Kombination mit Steroiden bzw. anderen Immunsuppressiva?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer möchte antworten? – Bitte, Herr Professor Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Die Kombinationsfähigkeit ist nach allem, was wir wissen, sehr gut. Das hat die Studie gezeigt. Mehr als die Hälfte der Patienten in der Studie hat die Standardmedikation bekommen. Wir haben vor zwei Monaten langsam angefangen, Patienten einzustellen. Wir haben dort keine Probleme gesehen. Zum Wirkmechanismus des Medikaments ist zu sagen, dass es Ähnliches tut wie bei der Plasmapherese. Wir gehen deshalb nicht davon aus, dass, wenn nicht noch andere Wirkungen da sind, die wir nicht kennen, daraus ein Problem entstehen könnte. Insofern ist die Kombinationsfähigkeit da. Der einzige Punkt, über den man diskutieren könnte, ist Rituximab. Rituximab ist nicht zugelassen, wird in Deutschland aber sehr weit hinten bei den sogenannten therapierefraktären Myasthenien eingesetzt. Ein Teil dieser Patienten rutscht in eine Hypogammaglobulinämie hinein, wo der IgG-Spiegel von vornherein sehr niedrig ist. Darauf müssen wir achten. Bei diesen Patienten besteht potenziell eine Gefahr. Aber das ist in der Praxis sehr selten.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Herr Professor Sieb.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Aus meiner Sicht ist nur zu betonen, dass das Ziel der Myasthenie-Therapie ist, auf Steroide zu verzichten. In der Dauertherapie ist der Steroideinsatz für die Patienten überaus ungünstig. Das heißt auch, der Einsatz von Immunsuppressiva gilt der Steroideinsparung. Bis auf Rituximab als B-Zell-depletierende

Therapie, die wir bei der Myasthenie einsetzen, sollte es keine Probleme geben, was die Kombination Azathioprin oder Mycophenolat oder Methotrexat angeht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Sieb. – Herr Carl, ist Ihre Frage beantwortet? – Wunderbar. Frau Hartwig von der FB Med, bitte schön.

Frau Hartwig: Einen schönen guten Tag auch von meiner Seite! Ich hätte drei Fragen an den pharmazeutischen Unternehmer und einen Kommentar. Sie geben an, dass Sie Patienten und Patientinnen, die fehlende Werte hatten, als Non-Responder in die Analyse einbezogen haben. Wir würden gerne wissen, wie hoch der Anteil an Personen mit fehlenden Werten in beiden Behandlungsarmen war.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Ich habe eine Wortmeldung von Frau Schmidt. Ich denke aber, sie ist schon älter.

Frau Dr. Schmidt (argenx): So ist es. Die Meldung hat sich auf die vorherige Frage bezogen. Wenn Sie erlauben, gehe ich kurz darauf ein. – Die Frage hat sich darauf bezogen, wie die Kombinierbarkeit von Efgartigimod mit Steroiden und nichtsteroidalen Immunsuppressiva zu sehen ist. Dabei wollte ich betonen, dass genau diese Kombination in der ADAPT-Studie untersucht worden ist. Genau das haben wir gemacht. Wir haben Patienten, die eine Standardtherapie bekommen haben, die aus Acetylcholinesterase-Inhibitoren, Steroiden und nichtsteroidalen Immunsuppressiva bestanden hat, zusätzlich mit Efgartigimod oder zusätzlich mit Placebo in der Studie therapiert. Ein weiterer Wert, den ich Ihnen noch liefern könnte, ist beispielsweise, wie viel Prozent der Patienten im Efgartigimod- und im Placeboarm eine Kombinationstherapie aus Steroiden und nichtsteroidalen immunsuppressiven Therapien in der Studie erhalten haben, was durchaus die Versorgungsrealität widerspiegelt, wo Patienten häufig Steroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva gleichzeitig bekommen. Das waren 52 Prozent der Patienten im Efgartigimod-Arm und 48 Prozent der Patienten im Placeboarm.

Vorhin gab es noch einen Aspekt, nämlich die Steroid-sparende Wirkung von nichtsteroidalen Immunsuppressiva oder Efgartigimod. Wie Herr Professor Sieb erwähnt hat, ist das Ziel in der Myasthenia-gravis-Therapie, salopp gesagt, von den Steroiden wegzukommen, aufgrund der bekannten Nebenwirkungen, die die Steroidtherapie längerfristig mit sich bringt. Professor Meisel hat die Cushing-Schwelle bereits erwähnt. Dazu ist zu sagen, dass in der ADAPT-Studie die Begleittherapie nicht verändert werden durfte, sprich: Was die Patienten zur Baseline hatten, durfte über die Dauer der 26 Wochen nicht verändert werden, schlicht und einfach aus dem Grund, damit man den Effekt von Efgartigimod untersuchen konnte. Hätte man die Begleittherapie verändert, hätte man nicht mehr sagen können, ob die Effekte, die man beobachtet, auf Efgartigimod oder eine Veränderung der Begleittherapie zurückzuführen sind. In der Open-Label-Extensionsphase der ADAPT-Studie allerdings war es dann erlaubt, die Begleittherapie zu reduzieren. Da diese Studie aktuell noch andauert und die finale Auswertung noch nicht vorliegt, können wir hierzu noch nicht viel sagen. Allerdings gibt es inzwischen schon Real-World-Beobachtungen, die Ende letzten Jahres auf einem italienischen Kongress präsentiert worden sind, wo Patienten, die mit Efgartigimod behandelt worden sind, über einen längeren Zeitraum beobachtet worden sind und wo man hat zeigen können, dass 60 Prozent dieser Patienten Steroide als Begleitmedikation reduzieren konnten und es zu keiner klinischen Verschlechterung gekommen ist.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Schmidt. – Wer beantwortet jetzt die Frage von Frau Hartwig? – Frau Warmbold, bitte.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Wir haben uns die Responderaten im Studienverlauf angeschaut. Wir haben in den Rücklaufquoten bis Woche 18, bis der Übertritt der Patienten in die ADAPT+ möglich war, durchgängig eine Rücklaufquote von über 85 Prozent gesehen. Entsprechend fehlen nur bei einem geringen Teil der Patienten die Werte.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Können Sie mir Genaueres über die fehlenden Werte sagen, wenn Sie sagen, Sie werten sie als Non-Responder? Das wäre ein wichtiger Aspekt.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Die Werte liegen uns aktuell nicht vor. Wir müssten diesen Punkt prüfen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Okay. – Eine weitere Frage, bitte schön, Frau Hartwig.

Frau Hartwig: Unter welchen Voraussetzungen haben Non-Responder im ersten Zyklus einen weiteren Behandlungszyklus erhalten?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Schmidt.

Frau Dr. Schmidt (argenx): Dazu ist zu sagen, dass Non-Responder nach den gleichen Kriterien in der ADAPT-Studie nachbehandelt worden sind wie Responder. Das waren folgende Kriterien: Es mussten zumindest 8 Wochen seit Beginn des vorangegangenen Zyklus, in diesem Fall Zyklus 1, vergangen sein, um einen weiteren Zyklus initiieren zu können. Der zweite Aspekt war, die Patienten mussten zumindest einen ADL-Score von 5 Punkten aufweisen. Das war es für die Non-Responder auch schon. Für die Responder galt zusätzlich, dass sie ihren vorhergegangenen Response verloren haben mussten. Ansonsten waren es die gleichen Kriterien für Non-Responder wie für Responder. Was man auch gesehen hat, ist, dass circa 30 Prozent der Patienten in der ADAPT-Studie, die im ersten Zyklus nicht angesprochen haben und einen zweiten Zyklus erhalten haben, in diesem Zyklus angesprochen haben und als Responder gegolten haben.

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

Frau Hartwig: Vielen Dank. – Für die Interpretation der AUC-Werte – die haben Sie vorhin kurz erwähnt – sehen wir nach wie vor eine Abhängigkeit der Größe vom Beobachtungszeitraum, da Sie nach der Standardisierung mit der Beobachtungsdauer multiplizieren. Können Sie bitte erläutern, warum Sie das anders sehen? Speziell für uns sind die dargestellten MG-ADL-Werte schwierig einzuordnen, da sie nicht innerhalb der MG-ADL-Skala liegen, die von 0 bis 24 reicht.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wer macht das? – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Ich möchte kurz erläutern, wie wir für die Area-under-the-Curve-Analysen vorgegangen sind. Wir haben zunächst patientenindividuell geschaut, wie sich die Area under the Curve bis zum letzten Beobachtungszeitpunkt des Patienten verhalten hat. Die Größe dieses Wertes ist in der Tat abhängig von der Beobachtungsdauer. Die Normierung erfolgte, indem durch diese Zeit dividiert wurde und somit eine durchschnittliche Belastung innerhalb dieses Zeitraums für die jeweiligen Patienten ermittelt wurde. Mit diesem Wert wurde die dargestellte Dauer von 20 bzw. die Gesamtstudiendauer von 26 Wochen, die im Dossier vorgelegt sind, dargestellt. Die Area under the Curve stellt somit eine Gesamtbelastung des Patienten im Studienverlauf dar. Aufgrund dieses Vorgehens ist für uns die Area-under-the-Curve-Analyse durchaus eine valide Methode, um die Belastung des Patienten über die Gesamtdauer darzustellen.

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

Frau Hartwig: Ich glaube, das ist ein Missverständnis. Die Validität wird gar nicht infrage gestellt. Es geht nur um die Interpretierbarkeit der Daten. Deshalb habe ich gefragt. – Nun würde ich gerne eine Anmerkung machen. Sie geben an, dass die Anzahl der Responder für eine stratifizierte Auswertung zu gering ist. Für das Dossier haben Sie die MG-ADL-Auswertung mit einem einmaligen Erreichen von 4 Punkten aufbereitet. Dabei haben mehr Personen eine Response erreicht als bei der stratifiziert ausgewerteten Analyse des primären Endpunkts mit 2 Punkten über 4 Wochen, die Sie vorgelegt haben. Daher möchten wir Sie bitten, uns eine stratifizierte Auswertung zumindest für den MG-ADL nachzureichen und, wenn möglich, auch für die anderen Endpunkte mit ähnlich hohen Responsezahlen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön. – Frau Warmbold.

Frau Dr. Warmbold (argenx): Wir werden gerne prüfen, ob wir Ihnen die Nachberechnungen vorlegen können.

(Frau Hartwig: Vielen Dank!)

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Wenn, müsste es bis Ende dieser Woche klappen. Wenn es nicht klappt, wäre ich dankbar, wenn Sie uns eine kurze Notiz schicken würden, dass es nicht geht. – Frau Hartwig, haben Sie eine weitere Frage?

(Frau Hartwig: Nein, das war es, danke schön!)

Gibt es weitere Fragen? – Frau Hager, bitte.

Frau Hager: Ich hätte zwei Fragen an die Kliniker. Sie sprachen von dem stark fluktuierenden Krankheitsverlauf. Mich würde interessieren, was das für die Patienten in der Versorgung heißt. Wie oft wird die Therapie im Schnitt angepasst? Kann man sagen, wie häufig das notwendig ist?

Die andere Frage bezieht sich darauf, wie sich der neue Wirkstoff Efgartigimod in die bisherigen Therapieschemata einreicht. Wann entscheiden Sie sich für eine Eskalation mit Eculizumab, und wann würden Sie sich bei weiterer Aktivität der Krankheit für Efgartigimod entscheiden?

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Frau Hager. – Wer möchte beginnen? – Herr Sieb fängt an.

Herr Prof. Dr. Sieb (Stralsund): Es gibt Fluktuationen. Die myasthene Schwäche bildet sich gegebenenfalls im Armvorhalteversuch. Patienten sind zunächst in der Lage, die Arme anzuheben, und es kommt zu einem raschen Absinken nach 30, 60 oder 120 Sekunden. Es gibt auch eine Dynamik im Krankheitsprozess, die sich in Tagen, Wochen oder Monaten entwickelt. Die Therapie wird entsprechend individuell angepasst. Das hängt von der akuten Situation ab. Es wird mit Steroiden hochdosiert begonnen, es wird rasch abdosiert, aber es gibt auch grundlegende Therapieentscheidungen, die gegebenenfalls über einen langen Zeitraum getroffen werden, zum Beispiel der Einsatz von Azathioprin als zugelassenes Immunsuppressivum. Da muss man mindestens 12 Monate warten, um einen Therapieeffekt zu sehen. Hier braucht es eine ruhige Hand, die den Patienten gegebenenfalls belastet. Ich sehe insbesondere Patienten, die derzeit von uns Immunglobuline erhalten. Das betrifft Patienten, die in einer Situation sind, die in Richtung der Intensivstation gehen kann. Das sind Patienten, die eine rasche Stabilisierung brauchen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Herzlichen Dank, Herr Sieb. – Herr Meisel.

Herr Prof. Dr. Meisel (Charité): Ich stimme Herrn Sieb zu. Man muss berücksichtigen: Wo steht der Patient im Krankheitsverlauf? Im frühen Krankheitsverlauf, wo die Krankheit ohnehin instabiler ist, muss man diese Frage etwas anders beantworten. Man muss sehen, wie schwer der Patient betroffen ist. Einen Patienten, der sich in Richtung Exazerbation, Intensivmedizin bewegt, wird man eher umstellen. Bei Patienten, die eine leichtere Fluktuation haben, wird man entweder gar nicht umstellen oder die Therapie ergänzen, die Dosis erhöhen, zum Beispiel Pyridostigmin, wenn so etwas geht. Man muss den Patienten einbinden. Die Frage, ob man mit Steroiden oder Immunglobulinen oder gar mit einer Immunadsorption arbeitet, haben wir uns in der Vergangenheit gestellt, gerade die Umstellung, die Herr Sieb erwähnt hat. Aus meiner Sicht muss man da mit ruhiger Hand herangehen. Die Thymektomie entscheidet man ohnehin im frühen Verlauf. Übrig bleibt die Frage: Wann würden wir bei dem Patienten mit dem Instrument eines neonatalen Fc-Rezeptor-Blockers, der schnell wirkt, frühzeitig reingehen? Das sind die Patienten, die stärkere Ausschläge haben, die im Prinzip mit den Standards nicht mehr gut zu steuern sind, und das im frühen Krankheitsverlauf, also nicht fünf, neun oder zehn Jahre warten.

Zu Eculizumab. Das ist per Zulassung die therapierefraktäre Myasthenie. Ich sehe nicht, dass wir den Patienten, die nicht in dem sogenannten therapierefraktären Label sitzen, im höchst aktiven Verlauf, weiter Eculizumab geben müssten. Dafür ist es zugelassen. Wir werden immer anhand des Verlaufs eine Entscheidung treffen. Wir werden in der Regel nicht so lange warten, bis die Patienten im sogenannten therapierefraktären Stadium ankommen. Somit wird sich diese Frage zunehmend nicht mehr stellen.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Danke schön, Herr Professor Meisel. – Frau Hager.

(Frau Hager: Vielen Dank, das waren meine Fragen!)

Danke. – Gibt es weitere Fragen? – Die sehe ich nicht. Dann würde ich dem pharmazeutischen Unternehmer die Möglichkeit geben, wenn es gewollt ist, die letzte Stunde kurz zu würdigen, zusammenzufassen. Wer macht das? – Herr Wolff, bitte schön.

Herr Wolff (argenx): Wir haben in den vergangenen 60 Minuten insbesondere von den Experten sehr deutlich gehört, dass das in den Therapieleitlinien formulierte Ziel für die Patienten häufig nicht erreicht werden kann. Das heißt, die weitgehende Symptommfreiheit im täglichen Leben ist ein Problem. Die Wirksamkeit von Efgartigimod ist unbestritten beeindruckend. Acht von zehn Patienten respondieren positiv. Darüber hinaus hat Efgartigimod seine hervorragende Verträglichkeit bewiesen.

Erlauben Sie mir ein persönliches Wort. Ich bin seit über 30 Jahren in der Industrie tätig, war auch schon das eine oder andere Mal vor diesem Unterausschuss. Herr Professor Hecken mag sich erinnern. Ein solch herausragendes Produkt, welches die Lebensqualität der Patienten so dramatisch verbessert, habe ich noch nicht erleben dürfen. Deshalb kann ich nur sagen: Wir als pharmazeutischer Unternehmer freuen uns, dass mit Efgartigimod eine neue, innovative Therapie zur Verfügung steht. Wir sind davon überzeugt, dass Efgartigimod mindestens einen beträchtlichen Zusatznutzen verdient. – Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Herr Prof. Hecken (Vorsitzender): Ganz herzlichen Dank, Herr Wolff, für diese Zusammenfassung. Mich schmerzt es ein bisschen, wenn Sie sagen, Sie waren „vor dem Unterausschuss“. Man ist vor Gericht, aber Sie waren im Unterausschuss. So schlimm ist es doch gar nicht. – Herzlichen Dank auch an die klinischen Experten und an diejenigen, die Fragen gestellt haben! Herr Professor Meisel, Herr Professor Sieb, Sie müssen jetzt untereinander klären – damit wir jetzt maximale Zwietracht säen –, wer primär Patientenversorgung betreibt. Das war das Eingangsstatement von Herrn Sieb. Danke, dass sie unsere Fragen beantwortet haben, danke, dass Sie auch für mich weitergehende Erkenntnisse vermittelt haben! Meine Bitte an den pU: Wenn die von der FB Med adressierten Daten zur Verfügung gestellt werden könnten, dann bitte bis zum Ende dieser Woche.

Ich verabschiede mich von denjenigen, die uns jetzt verlassen.

Damit schließe ich diese Anhörung.

Schluss der Anhörung: 14:32 Uhr