

Dokumentvorlage, Version vom 16.03.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart®)

argenx Germany GmbH

Modul 2

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 01.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis.....	4
2 Modul 2 – allgemeine Informationen	5
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete	8
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	8
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete	9
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2	10
2.4 Referenzliste für Modul 2	10

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht	9
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels	9

Abbildungsverzeichnis

Seite

Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Efgartigimod 7

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Antikörper
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
IgG	Immunglobulin G
LRP4	Low-Density-Lipoproteinrezeptor-verwandtes Protein 4
MuSK	Muskelspezifische Kinase
PZN	Pharmazentralnummer

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

2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

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

2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Handelsnamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

Wirkstoff:	Efgartigimod alfa^a
Handelsname:	Vyvgart®
ATC-Code:	L04A-A58
a: Im vorliegenden Dossier wird die Bezeichnung Efgartigimod verwendet. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
17991288	EU/1/22/1674/001	20 mg/ml	Jede Durchstechflasche mit 20 ml enthält 400 mg Efgartigimod alfa (20 mg/ml).
18843236	EU/1/22/1674/002	1 000 mg	Jede Durchstechflasche enthält 1 000 mg Efgartigimod alfa in 5,6 ml (180 mg/ml).
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.

Allgemeine Grundlagen der Erkrankung Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine 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) oder gegen andere Strukturen an der neuromuskulären Endplatte, darunter die muskelspezifische Kinase (MuSK) und das Low-Density-Lipoproteinrezeptor-verwandte Protein 4 (LRP4). Diese Autoantikörper führen direkt oder indirekt zur Störung der Acetylcholinrezeptorfunktion und folglich zur Beeinträchtigung des Ionentransports durch die Muskelzellmembran und zur verminderten Muskelkontraktion [1]. Ein wichtiger pathogenetischer Mechanismus, der zum Verlust von funktionsfähigen Acetylcholinrezeptoren an der motorischen Endplatte führt, ist die Vernetzung dieser Rezeptoren durch Autoantikörper mit anschließender beschleunigter Internalisations- und Abbauraten [2]. Ferner aktivieren Autoantikörper das Komplementsystem und führen über Membranangriffskomplexe zur Destruktion und langfristig zum strukturellen Umbau der postsynaptischen Membran und Verbreiterung des synaptischen Spaltes [1]. Durch diese Prozesse kann es zu gravierenden Einschränkungen in der Reizweiterleitung an motorischen Endplatten kommen. In Abhängigkeit der betroffenen Muskeln erleiden die Betroffenen Störungen beim Sprechen, Schlucken, Kauen, Gehen oder beim Heben der Arme [3-5]. Die Myasthenia gravis kann sich gerade zu Beginn der Erkrankung vorrangig durch rein okuläre Symptome äußern. Jedoch im gesamten Krankheitsverlauf generalisiert die Erkrankung bei ca. 70 – 80 % der Patienten [6; 7].

Wirkmechanismus von Efgartigimod

Efgartigimod ist ein von dem humanen IgG1 abgeleitetes und modifiziertes kristallisierbares Fragment (Fc-Fragment), das zur Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten mit AChR-Antikörper (AChR-AK) eingesetzt wird. Dabei ist

Efgartigimod der erste Vertreter der neonatalen Fc-Rezeptorantagonisten (FcRn-Antagonist), der mit einem innovativen Wirkmechanismus zur anhaltenden Reduktion des IgG-Spiegels im Serum führt [8-11]. Der neonatale Fc-Rezeptor (FcRn) spielt eine zentrale Rolle beim Recycling von IgG und ist verantwortlich für die relativ hohe Konzentration und die lange Halbwertszeit des zirkulierenden IgG im Vergleich zu anderen Immunglobulin-Klassen [12]. FcRn wird u. a. in Endothelzellen und Zellen der myeloischen Zellreihe vornehmlich intrazellulär in Vesikeln exprimiert. Die FcRn-IgG-Interaktion ist pH-abhängig, mit hoher Affinität im sauren pH-Bereich um 6,0 [13]. Durch Pinozytose wird IgG in FcRn-exprimierende Zellen aufgenommen und gelangt in saure Endosomen, wo die FcRn-IgG-Interaktion stattfindet. Daraufhin wird der Komplex zur Zellmembran transportiert. In diesem wiederum neutralen pH-Bereich wird IgG freigegeben und gelangt in die Zirkulation, wodurch IgG dem lysosomalen Abbau entgeht. Dagegen werden IgG, die in der Zelle nicht an FcRn binden, lysosomal abgebaut. Somit haben IgG-Fc-Fragmente mit hoher Affinität zu FcRn eine längere Serum-Persistenz [13-15].

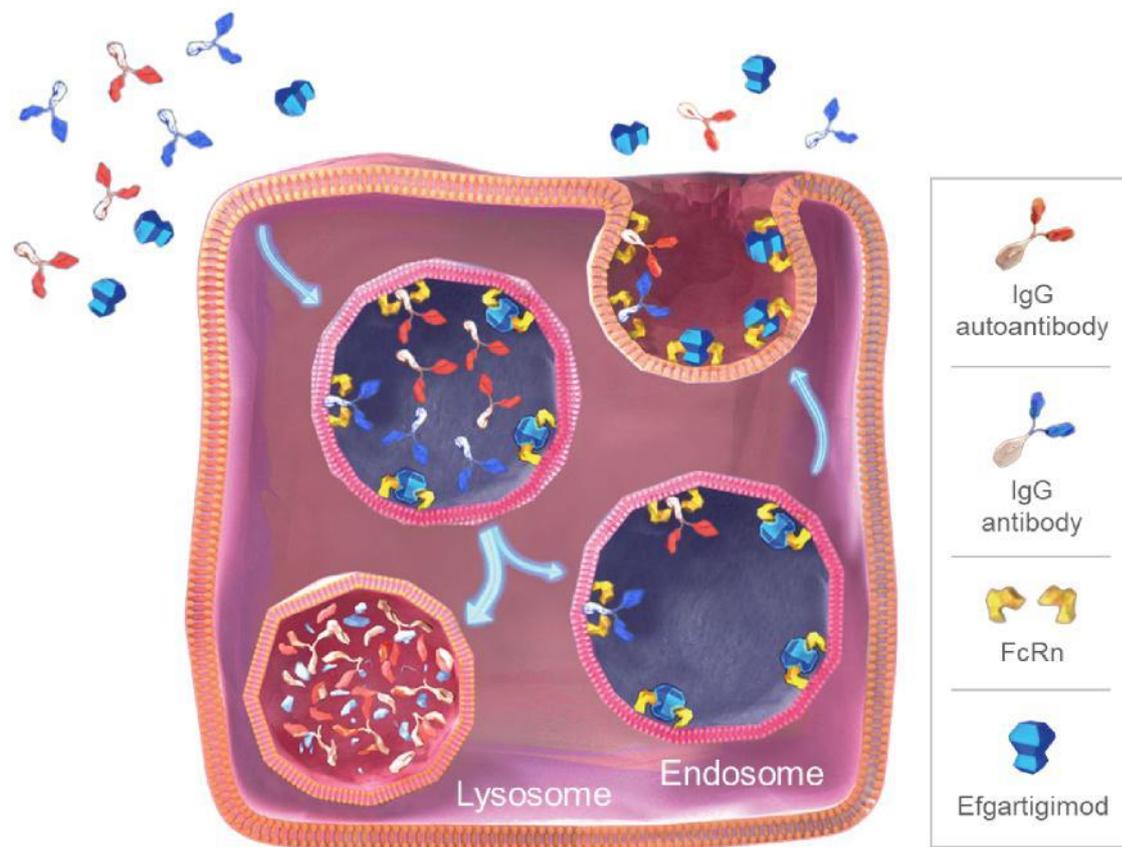


Abbildung 2-1: Wirkmechanismus von Efgartigimod

Physiologische FcRn-Funktion und die Efgartigimod-vermittelte Störung des Recycling-Mechanismus. Durch Bindung des IgG an den FcRn-Rezeptor in sauren Endosomen wird der IgG-Transport zu Lysosomen und folglich der IgG-Abbau verhindert. FcRn-gebundenes IgG wird vielmehr zur Zelloberfläche recycelt und wieder freigegeben. Dieser Mechanismus wird gezielt durch Bindung von Efgartigimod an FcRn blockiert und der lysosomale Abbau von IgG gesteigert.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: argenx

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Vor dem Hintergrund der pathogenetischen Rolle von IgG-Autoantikörpern bei der Myasthenia gravis ist die medikamentöse Inhibition der Recycling-Mechanismen des IgG und eine rasche und anhaltende Reduktion der pathogenen Autoantikörper ein neuartiger therapeutischer Ansatz, der eine patientenfreundliche Alternative zu invasiven und belastenden therapeutischen Maßnahmen, wie die Plasmapherese oder die Immunadsorption, darstellt. Da alle identifizierten Autoantikörper bei der Myasthenia gravis zum IgG-Isotyp gehören, sind zielgerichtete Therapien ohne Einfluss auf die Konzentration anderer Immunglobulin-Klassen oder Albumin von besonderem Interesse [1; 16; 17].

Efgartigimod ist eine solche zielgerichtete Therapie. Durch eine Modifikation des verwendeten Fc-Fragments weist Efgartigimod eine hohe Affinität zu FcRn, sowohl im physiologischen als auch im sauren pH auf. Auf diese Weise wird die Interaktion zwischen IgG und FcRn blockiert und folglich der Abbau von pathogenem IgG beschleunigt. Präklinische und klinische Daten bestätigen die Wirksamkeit von Efgartigimod [8; 9; 12]. In klinischen Studien konnte eine anhaltende Reduzierung des IgG-Spiegels im Serum bei guter Verträglichkeit gezeigt werden [8; 9]. Dabei wirkt Efgartigimod nachweislich gleichsam auf alle vier IgG-Subklassen 1 bis 4.

Nach Ende der Behandlungsphase kehrte der IgG-Spiegel erst verzögert zur Ausgangslage zurück. Dieser anhaltende Effekt steht im Gegensatz zum Pharmakokinetik-Profil der Substanz, das einen raschen Abfall der Serumkonzentration nach der letzten Dosis zeigt. Dies deutet darauf hin, dass Efgartigimod eine anhaltende Bindung mit FcRn eingeht und dessen Funktion über längere Zeit antagonisiert [12].

Mit Efgartigimod steht ein klinisch einsetzbarer FcRn-Antagonist zur Verfügung, der selektiv zu einer therapeutisch relevanten Senkung des IgG-Spiegels führt, ohne Einfluss auf die Konzentration anderer Immunglobulin-Klassen oder Albumin zu nehmen. Somit sind sogenannte Off-Target-Effekte, die zu Kontraindikationen oder eingeschränkter Therapieadhärenz aufgrund eines breiten Nebenwirkungsprofils führen würden, nicht zu erwarten. Mit seinem gezielten Wirkmechanismus steht nun mit Efgartigimod eine vielversprechende, gut verträgliche Behandlungsoption für erwachsene Patienten mit AChR-AK positiver gMG zur Verfügung.

2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Die in Tabelle 2-3 angegebenen Informationen sind den Fachinformationen von Vyvgart® [10; 11] und dem Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission über die Genehmigung für das Inverkehrbringen von Efgartigimod alfa vom 10.08.2022 [18] zu entnehmen.

2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

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

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen entsprechen den Angaben der aktuell gültigen Fachinformationen für Vyvgart®. Ergänzende Informationen wurden verschiedenen Publikationen aus wissenschaftlichen Zeitschriften entnommen.

2.4 Referenzliste für Modul 2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M. & Verschuuren, J. 2019. Myasthenia gravis. *Nature reviews. Disease primers*, 5, 30.
2. Kordas, G., Lagoumintzis, G., Sideris, S., Poulas, K. & Tzartos, S. J. 2014. Direct proof of the in vivo pathogenic role of the AChR autoantibodies from myasthenia gravis patients. *PloS one*, 9, e108327.
3. Garzón-Orjuela, N., van der Werf, L., Prieto-Pinto, L. C., Lasalvia, P., Castañeda-Cardona, C. & Rosselli, D. 2019. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature. *Intractable & rare diseases research*, 8, 231-8.
4. Keeseey, J. C. 2004. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle & nerve*, 29, 484-505.
5. Sieb, J. P. 2014. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clinical and experimental immunology*, 175, 408-18.
6. Keller, C. W., Pawlitzki, M., Wiendl, H. & Lünemann, J. D. 2021. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis. *International journal of molecular sciences*, 22.
7. Wiendl, H., Meisel, A. & et al. 2023. Diagnostik und Therapie myasthener Syndrome, S2k-Leitlinie, (Stand: 05/2023). *Deutsche Gesellschaft für Neurologie (Hrsg.), Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie*.
8. Howard, J. F., Jr., Bril, V., Burns, T. M., Mantegazza, R., Bilinska, M., Szczudlik, A., Beydoun, S., Garrido, F., Piehl, F., Rottoli, M., Van Damme, P., Vu, T., Evoli, A., Freimer, M., Mozaffar, T., Ward, E. S., Dreier, T., Ulrichs, P., Verschueren, K., Guglietta, A., de Haard, H., Leupin, N. & Verschuuren, J. 2019. Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. *Neurology*, 92, e2661-e73.

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

9. Howard, J. F., 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. 2021. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *The Lancet. Neurology*, 20, 526-36.
10. argenx BV 2023. Fachinformation - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung - Efgartigimod alfa - Stand: Dezember 2023.
11. argenx BV 2023. Fachinformation - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung - Efgartigimod alfa - Stand: Dezember 2023.
12. Ulrichs, P., Guglietta, A., Dreier, T., van Bragt, T., Hanssens, V., Hofman, E., Vankerckhoven, B., Verheesen, P., Ongenae, N., Lykhopyi, V., Enriquez, F. J., Cho, J., Ober, R. J., Ward, E. S., de Haard, H. & Leupin, N. 2018. Neonatal Fc receptor antagonist efgartigimod safely and sustainably reduces IgGs in humans. *The Journal of clinical investigation*, 128, 4372-86.
13. Ober, R. J., Martinez, C., Vaccaro, C., Zhou, J. & Ward, E. S. 2004. Visualizing the site and dynamics of IgG salvage by the MHC class I-related receptor, FcRn. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 172, 2021-9.
14. Akilesh, S., Christianson, G. J., Roopenian, D. C. & Shaw, A. S. 2007. Neonatal FcR expression in bone marrow-derived cells functions to protect serum IgG from catabolism. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 179, 4580-8.
15. Pyzik, M., Rath, T., Lencer, W. I., Baker, K. & Blumberg, R. S. 2015. FcRn: The Architect Behind the Immune and Nonimmune Functions of IgG and Albumin. *Journal of immunology (Baltimore, Md. : 1950)*, 194, 4595-603.
16. Gable, K. L. & Guptill, J. T. 2019. Antagonism of the Neonatal Fc Receptor as an Emerging Treatment for Myasthenia Gravis. *Frontiers in immunology*, 10, 3052.
17. Phillips, W. D. & Vincent, A. 2016. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Research*, 5.
18. Europäische Kommission 2022. Durchführungsbeschluss der Kommission vom 10.8.2022 über die Genehmigung für das Inverkehrbringen des Humanarzneimittels für seltene Leiden "Vyvgart - Efgartigimod alfa" gemäß der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates.