

Dokumentvorlage, Version vom
16.03.2018/16.08.2018

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 3 A

Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie,
Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen,
Kosten der Therapie für die GKV,
Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Stand: 01.04.2024

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	2
Abbildungsverzeichnis	4
Abkürzungsverzeichnis	5
3 Modul 3 – allgemeine Informationen	8
3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie	9
3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie	10
3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1	10
3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1	11
3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	12
3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation	12
3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung	21
3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland	29
3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation	37
3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	44
3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2	45
3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2	50
3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung	58
3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer	58
3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie	63
3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie	66
3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen	68
3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten	74
3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen	75
3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3	78
3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3	79
3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	81
3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation	81
3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen	90
3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels	91
3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan	92
3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung	95
3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4	95
3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4	95
3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V	96
3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5	97

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 3-1: Klassifikation der Myasthenia gravis nach den Kriterien der MGFA.....	16
Tabelle 3-2: Stufentherapie der gMG (AChR-AK-positiv)	22
Tabelle 3-3: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche.....	31
Tabelle 3-4: Ober- und Untergrenze für die Prävalenz- und Inzidenzrate der MG in Deutschland.....	34
Tabelle 3-5: Entwicklung der MG-Prävalenzrate in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2022 bis 2028	35
Tabelle 3-6: Entwicklung der MG-Inzidenzrate in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2022 bis 2028.....	36
Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation	37
Tabelle 3-8: Herleitung der Prävalenz für erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind und eine Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie benötigen.....	38
Tabelle 3-9: Studienmerkmale und Angaben zum Antikörperstatus der mittels Handsuche identifizierten Publikationen	39
Tabelle 3-10: Angaben der identifizierten Studien zur Risikoklassifizierung (MGFA-Klasse) der maximalen MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum)	42
Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel).....	44
Tabelle 3-12: Suchstrategie (MEDLINE)	46
Tabelle 3-13: Suchstrategie (Cochrane).....	46
Tabelle 3-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit epidemiologischen Maßzahlen für die MG in Deutschland)	47
Tabelle 3-15: Liste der Publikationen, die bei dem Volltextscreening im Zuge der systematischen Literaturrecherche ein-/ ausgeschlossen wurden	48
Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	59
Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	62
Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	63
Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie.....	66
Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)	68
Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit	70

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)	72
Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient).....	74
Tabelle 3-24: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung	92
Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind	96

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 3-1: Signaltransduktion an der motorischen Endplatte	14
Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche	49

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChE	Acetylcholinesterase
AChR	Acetylcholinrezeptor
AChR-AK	Anti-Acetylcholin-Rezeptor-Antikörper
ADA	Anti-Drug-Antikörper
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenverordnung
AOK	Allgemeine Ortskrankenkasse
AVP	Apothekenverkaufspreis
C ₁ Complement	Komplementkomponente 1
Ca ²⁺	Kalziumionen
CD20	Cluster of Differentiation 20
ColQ	Acetylcholinesterase-assoziiertes Kollagen
DESTATIS	Statistisches Bundesamt
DMG	Deutsche Myasthenie Gesellschaft
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency
EOMG	Early-onset Myasthenia gravis
EPAR	European Public Assessment Report
EU	Europäische Union
EURD Liste	European Union reference dates list
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc-Rezeptor
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
gMG	Generalisierte Myasthenia gravis
GOP	Gebührenordnungsposition
GWQ	Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen
HAP	Herstellerabgabepreis

Abkürzung	Bedeutung
IA	Immunadsorption
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme)
IgG	Immunglobulin G
IU	International Unit
i.v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
K ⁺	Kaliumionen
KLH	Keyhole Limpet Hemocyanin
K _v 1.4	Spannungsgesteuerter Kaliumkanal 1.4
LOMG	Late-onset Myasthenia gravis
LRP4	Lipoprotein-verwandtes Protein 4
LRP4-AK	Lipoprotein-verwandtes Protein 4-Autoantikörper
MAC	Membrane Attack Complex
MAH	Marketing Authorization Holder (Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen)
MG	Myasthenia gravis
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-QoL15	MG-Quality of Life 15
MuSK	Muskelspezifische Kinase
MuSK-AK	Muskelspezifische Kinase-Autoantikörper
MwSt.	Mehrwertsteuer
N	Anzahl
Na ⁺	Natriumionen
NMD-ES	Neuromuscular Disease Spain
OPS	Operationen- und Prozedurenschlüssel
PE	Plasmapherese
PSUR	Periodic Safety Update Reports (regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte)
QMG	Quantitativer Myasthenia Gravis Score
RKI	Robert-Koch-Institut

Abkürzung	Bedeutung
RMP	Risikomanagement-Plan
s.c.	subkutan
SGB	Sozialgesetzbuch
SNDS	Système National des Données de Santé
SOC	System Organ Class nach MedDRA
STROSA	Standardized Reporting Of Secondary Data Analyses
TAMG	Thymom-assoziierte Myasthenia gravis
TREAT-NMD-ES	Translational Research in Europe for the Assessment and Treatment of Neuromuscular Disease-Spain
UE	Unerwünschte Ereignisse
WHO	World Health Organisation
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

3 Modul 3 – allgemeine Informationen

Modul 3 enthält folgende Angaben:

- Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie (Abschnitt 3.1)
- Bestimmung der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (Abschnitt 3.2)
- Bestimmung der Kosten für die gesetzliche Krankenversicherung (Abschnitt 3.3)
- Beschreibung der Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung (Abschnitt 3.4)

Alle in diesen Abschnitten getroffenen Aussagen und Kalkulationsschritte sind zu begründen. In die Kalkulation eingehende Annahmen sind darzustellen. Die Berechnungen müssen auf Basis der Angaben nachvollziehbar sein und sollen auch Angaben zur Unsicherheit enthalten.

Die Abschnitte enthalten jeweils einen separaten Abschnitt zur Beschreibung der Informationsbeschaffung sowie eine separate Referenzliste.

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die übrigen Module des Dossiers zu verwenden.

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

3.1 Bestimmung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Zweckmäßige Vergleichstherapie ist diejenige Therapie, deren Nutzen mit dem Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels verglichen wird. Näheres hierzu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

Die zweckmäßige Vergleichstherapie ist regelhaft zu bestimmen nach Maßstäben, die sich aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin ergeben. Die zweckmäßige Vergleichstherapie muss eine nach dem allgemein anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse zweckmäßige Therapie im Anwendungsgebiet sein, vorzugsweise eine Therapie, für die Endpunktstudien vorliegen und die sich in der praktischen Anwendung bewährt hat, soweit nicht Richtlinien oder das Wirtschaftlichkeitsgebot dagegen sprechen.

Bei der Bestimmung der Vergleichstherapie sind insbesondere folgende Kriterien zu berücksichtigen:

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

Für Arzneimittel einer Wirkstoffklasse ist unter Berücksichtigung der oben genannten Kriterien die gleiche zweckmäßige Vergleichstherapie heranzuziehen, um eine einheitliche Bewertung zu gewährleisten.

Zur zweckmäßigen Vergleichstherapie kann ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss stattfinden. Näheres dazu findet sich in der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses.

3.1.1 Benennung der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Benennen Sie die zweckmäßige Vergleichstherapie für das Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht.

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®], im Folgenden als Efgartigimod bezeichnet) wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die Anti-Acetylcholin-Rezeptor (AChR)-Antikörper (AK) positiv sind [1; 2].

Die zweckmäßige Vergleichstherapie für Efgartigimod als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie lautet:

- Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Ravulizumab

3.1.2 Begründung für die Wahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie an, ob ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ stattgefunden hat. Falls ja, geben Sie das Datum des Beratungsgesprächs und die vom Gemeinsamen Bundesausschuss übermittelte Vorgangsnummer an und beschreiben Sie das Ergebnis dieser Beratung hinsichtlich der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie das Beratungsprotokoll als Quelle (auch in Abschnitt 3.1.4).

Ein Beratungsgespräch nach § 8 Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat am 13.12.2023 im Rahmen der Vorbereitung des Nutzendossiers stattgefunden (Beratungsanforderung 2023-B-268) [3]. In diesem Beratungsgespräch hat der G-BA Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapien (zVT) für erwachsene Patienten mit gMG bestimmt.

Falls ein Beratungsgespräch mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss zum Thema „zweckmäßige Vergleichstherapie“ nicht stattgefunden hat oder in diesem Gespräch keine Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie erfolgte oder Sie trotz Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie in dem Beratungsgespräch eine andere zweckmäßige Vergleichstherapie für die vorliegende Bewertung ausgewählt haben, begründen Sie die Wahl der Ihrer Ansicht nach zweckmäßigen Vergleichstherapie. Benennen Sie die vorhandenen Therapieoptionen im Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dossier bezieht. Äußern Sie sich bei der Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie aus diesen Therapieoptionen explizit zu den oben genannten Kriterien 1 bis 4. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Nicht zutreffend.

3.1.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.1

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in Abschnitt 3.1.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen zum Anwendungsgebiet des Wirkstoffs Efgartigimod wurden der Fachinformation entnommen [1; 2].

Informationen zum Beratungsgespräch nach § 8 AM-NutzenV mit dem G-BA beruhen auf der Niederschrift der Beratungsanforderung mit der Vorgangsnummer 2023-B-268 [3]. Außerdem wurden Empfehlungen der aktuellen S2k-Leitlinie berücksichtigt [4].

3.1.4 Referenzliste für Abschnitt 3.1

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.1.2 und 3.1.3 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. argenx BV 2023. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023).
2. argenx BV 2023. Fachinformation: Vyvgart 1000 mg Injektionslösung (Stand: 12/2023).
3. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2023-B-268. Efgartigimod zur Behandlung generalisierter Myasthenia Gravis.
4. 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.*

3.2 Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

3.2.1 Beschreibung der Erkrankung und Charakterisierung der Zielpopulation

Geben Sie einen kurzen Überblick über die Erkrankung (Ursachen, natürlicher Verlauf), zu deren Behandlung das zu bewertende Arzneimittel eingesetzt werden soll und auf die sich das vorliegende Dokument bezieht. Insbesondere sollen die wissenschaftlich anerkannten Klassifikationsschemata und Einteilungen nach Stadien herangezogen werden. Berücksichtigen Sie dabei, sofern relevant, geschlechts- und altersspezifische Besonderheiten. Charakterisieren Sie die Patientengruppen, für die die Behandlung mit dem Arzneimittel gemäß Zulassung infrage kommt (im Weiteren „Zielpopulation“ genannt). Die Darstellung der Erkrankung in diesem Abschnitt soll sich auf die Zielpopulation konzentrieren. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen.

Die generalisierte Myasthenia gravis

Efgartigimod ist zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG indiziert, die AChR-AK-positiv sind [1; 2].

Die gMG ist eine AK-vermittelte, potenziell lebensbedrohliche Autoimmunerkrankung, die die neuromuskuläre Erregungsübertragung beeinträchtigt und auf diese Weise zu einer generalisierten Schwäche der Skelettmuskulatur führt [3; 4]. Da die Muskelschwäche zu einer Beeinträchtigung bei der Ausführung alltäglicher Aufgaben, wie z. B. das Kämmen der Haare, Treppesteigen oder Haushaltstätigkeiten führt, wird die Lebensqualität der Patienten durch die Erkrankung deutlich eingeschränkt [5; 6]. Zudem geht eine krisenartige Verschlechterung der Erkrankung (myasthene Krise) mit einer hohen Letalität von 12 % und einer verringerten Lebenserwartung der Patienten einher [7].

Ursache der Myasthenia gravis

Bei normaler Funktion der Signaltransduktion an der neuromuskulären Endplatte führt ein Aktionspotential an der präsynaptischen Nervenendigung zur Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle, wodurch die Freisetzung von Acetylcholin und Agrin in den synaptischen Spalt ausgelöst wird. Bindet Acetylcholin daraufhin an AChR an der postsynaptischen Membran, wird die Öffnung von Natriumkanälen gefördert und somit eine Muskelkontraktion ausgelöst (Abbildung 3-1). Für die Aufrechterhaltung der postsynaptischen Strukturen der motorischen Endplatte muss eine Clusterbildung von AChR erfolgen, was durch einen Komplex aus Agrin, dem Lipo-Proteinrezeptor-verwandten Protein 4 (LRP4) und der muskelspezifischen Kinase (MuSK) bewirkt wird [8].

Der Verlust funktionsfähiger AChR an motorischen Endplatten durch Autoantikörper der Immunglobulin G (IgG)-Klasse gegen unterschiedliche Zielstrukturen ist ursächlich für die Myasthenia gravis [9; 10]. Als Hauptangriffsort der pathogenen IgG-AK wurde 1976 der AChR identifiziert [11]. Neben AChR-AK wurden zudem Myasthenia gravis-assoziierte AK gegen die MuSK, LRP4 und andere Proteine der neuromuskulären Endplatte nachgewiesen (Abbildung 3-1) [8]. Für seronegative Patienten werden niedrige AK-Titer, AK mit geringerer Affinität oder AK gegen noch nicht identifizierte Zielstrukturen angenommen [3]. Somit sind die AK in diesen Fällen nicht mittels Standardmessverfahren nachweisbar [12]. Die Mechanismen, die zur Initiierung einer Produktion der Myasthenia gravis-auslösenden Autoantikörper führen, sind bisher nicht ausreichend untersucht. Es wird jedoch von einer Beteiligung des Thymus ausgegangen, da dieser bei der Mehrheit der Myasthenia gravis-Patienten pathologische Veränderungen aufweist [9; 13]. Darüber hinaus kann die Myasthenia gravis Ausdruck eines paraneoplastischen Syndroms bei Thymustumoren sein (Thymom-assoziierte Myasthenia gravis, TAMG). Eine funktionelle Beeinträchtigung regulatorischer T-Zellen scheint zur Entstehung der Autoimmunisierung beizutragen [3; 14]. Etwa 24 % der Patienten leiden an einer weiteren Autoimmunerkrankung [15]. Häufig sind hierbei Patienten mit einer Thymushyperplasie betroffen, bei denen es sich vorrangig um junge Frauen handelt, sodass sich eine hormonelle Beteiligung bei der Pathogenese der Erkrankung vermuten lässt [8; 9].

Im Folgenden wird der Pathogenitätsmechanismus der AChR-AK näher erläutert.

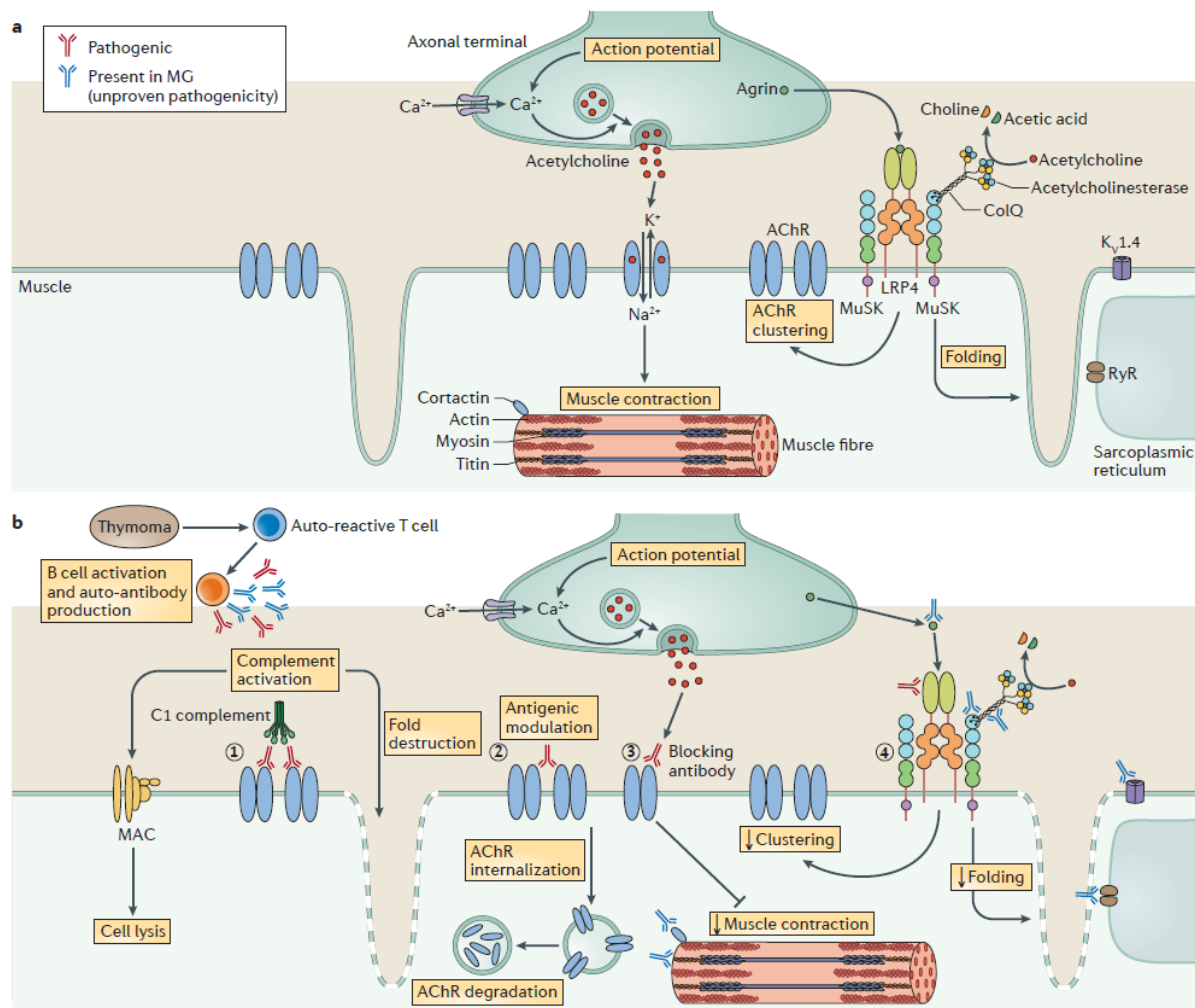


Abbildung 3-1: Signaltransduktion an der motorischen Endplatte

a: Normale Funktion der Signaltransduktion an der motorischen Endplatte. Dargestellt sind die wichtigsten Komponenten, die bei der Myasthenia gravis relevant sind. Ein an der präsynaptischen Nervenendigung ankommendes Aktionspotential bedingt die Öffnung spannungsabhängiger Kalziumkanäle und die Freisetzung von Acetylcholin und Agrin in den synaptischen Spalt. Durch die Bindung von Acetylcholin an AChR der postsynaptischen Membran, wird die Öffnung von Natriumkanälen gefördert und somit eine Muskelkontraktion ausgelöst. b: Pathogenitätsmechanismen der Myasthenia gravis-assozierten Autoantikörper. AChR-AK rekrutieren das Komplementsystem, begünstigen die Internalisierung und den Abbau von AChR und blockieren die Acetylcholin-Bindestelle der AChR (1 bis 3). MuSK-AK und LRP4-AK blockieren die Interaktion von MuSK und LRP4.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: modifiziert nach [8]

Autoantikörper gegen den Acetylcholinrezeptor

Die Mehrheit der Myasthenia gravis-Patienten sind AChR-AK-positiv [3]. AChR-AK gehören dem IgG1- und dem IgG3-Subtyp der IgG-AK an [3; 10]. Ein Mechanismus, durch den die AK die neuromuskuläre Übertragung beeinträchtigen, ist eine sterische Blockade der Bindestellen der Rezeptoren für Acetylcholin [8; 9; 16].

Darüber hinaus sind sie in der Lage eine Aktivierung des Komplementsystems zu vermitteln, wodurch eine Zerstörung der AChR erfolgt. Des Weiteren stimulieren AChR-AK eine vermehrte Endozytose der Rezeptoren und führen dadurch zu einer Verringerung der Rezeptordichte an der postsynaptischen Membran. Schließlich kommt es zur Lyse der postsynaptischen Membran durch Membranangriffskomplexe nach Aktivierung des Komplementsystems [8; 9; 16]. Die geschädigte postsynaptische Membran weist infolgedessen eine verringerte elektrophysiologische Reaktion auf Acetylcholin auf. Zudem kommt es zu einem Verlust von spannungsabhängigen Natriumkanälen, wodurch der benötigte Schwellenwert des Endplattenpotentials zur Auslösung eines Muskelaktionspotentials erhöht wird [10]. In Summe führen diese Mechanismen zu einer gestörten Signaltransduktion und einer verminderten bzw. fehlenden Auslösung eines Muskelaktionspotentials, was zum klinischen Leitsymptom der belastungsabhängigen Muskelschwäche führt [3; 8; 17].

Diagnose der Myasthenia gravis

Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert [18]. Dieses und weitere Anzeichen einer Myasthenia gravis können mittels einer differenzierten Anamnese festgestellt werden. Hierzu zählt die gezielte Nachfrage zu Symptomen wie Doppelbildern, Ptosis, Kau- und Schluckbeschwerden, mit ggf. einhergehendem Gewichtsverlust, Dyspnoe, Kopfhalteschwäche, abnormer Ermüdung insbesondere proximaler Muskelgruppen unter Belastung sowie eine transiente Verschlechterung der Symptome bei Infekten, Operationen, Schwangerschaften, bei Einnahme bestimmter Medikamente oder in psychosozialen Belastungssituationen [13]. Ein Verdacht auf eine Myasthenia gravis kann durch weiterführende Diagnostik bestätigt werden; anhand körperlicher Untersuchungen kann bspw. eine okuläre oder bulbäre Symptomatik festgestellt und die Symptomatik quantifiziert werden. Einen hohen Stellenwert hat auch die Labordiagnostik, die bei einem typischen klinischen Syndrom durch einen serologischen Nachweis relevanter Autoantikörper die Krankheit nachweist [13; 19]. Außerdem können pharmakologische Tests durchgeführt werden, bei denen eine Verbesserung kurz nach der Verabreichung von Edrophonium (intravenös [i.v.]) oder Pyridostigmin (oral) zu beobachten ist sowie elektrophysiologische Tests mit repetitiver Nervenstimulation zum Nachweis einer postsynaptischen neuromuskulären Übertragungsstörung. Daten deuten darauf hin, dass die Erkrankung vor allem in der älteren Population unterdiagnostiziert zu sein scheint [20].

Klassifikation der Myasthenia gravis

Die Klassifikation der Myasthenia gravis erfolgt anhand des maximalen klinischen Schweregrads unter Verwendung der Einteilung der amerikanischen Myasthenia gravis Gesellschaft (MGFA) (Tabelle 3-1) [13; 21].

Tabelle 3-1: Klassifikation der Myasthenia gravis nach den Kriterien der MGFA

Klassifikation	Charakteristika
I	rein okuläre Myasthenie, beschränkt auf äußere Augenmuskeln und Lidschluss
II	leichte bis mäßige gMG mit Einbeziehung anderer Muskelgruppen, häufig einschließlich der Augenmuskeln
III	mäßige gMG, häufig einschließlich der Augenmuskeln
IV	schwere gMG
V	Intubationsbedürftigkeit mit und ohne Beatmung (myasthene Krise), ausgenommen im Rahmen eines routinemäßigen postoperativen Managements ^a
Subgruppen der Klassen II bis IV	
A	Betonung der Extremitäten und/oder Gliedergürtel, geringe Beteiligung oropharyngealer Muskelgruppen
B	besondere Beteiligung oropharyngealer und/oder der Atemmuskulatur, geringere oder gleich starke Beteiligung der Extremitäten oder rumpfnaher Muskelgruppen
a: Die Notwendigkeit einer Nasensonde ohne Intubationsbedürftigkeit entspricht Klasse IVB Quelle: [13; 21]	

Zusätzlich kann die MG anhand ihrer Erkrankungsaktivität in mild/moderat versus (hoch-)aktiv (inklusive therapierefraktär) eingeteilt werden. Diese Einteilung der Patienten wird unter anderem auf Basis des Schweregrades der klinischen Symptomatik/Dauer/Rückbildungstendenz sowie der klinischen Residuen und des Vorhandenseins bzw. der Zahl krisenhafter Verschlechterungen/Krisen vorgenommen [13].

Die (hoch-)aktive gMG (inklusive „therapierefraktärer“ MG) wird wie folgt definiert:

1. Moderater/hocher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (Intravenöse Immunglobuline [IVIG], Plasmapherese [PE], Immunadsorption [IA]) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
2. Anhaltende, alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
3. Anhaltende, alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie.

Etwa 10 % der MG-Patienten zeigen eine unzureichende Therapieantwort [13; 22; 23]. Diese werden, vor allem im Zusammenhang mit dem Zulassungstext von Eculizumab als therapieresistent bezeichnet [24]. Die Bezeichnung „refraktär“ wird im klinischen Kontext uneinheitlich verwendet und Definitionen umfassen unter anderem: (klinisch) schwere Myasthenie, das Nicht-Ansprechen auf eine hinreichend dosierte und hinreichend lange Immuntherapie, Therapieabbruch aufgrund von Medikamentennebenwirkungen, die Durchführung von zusätzlichen Therapiemaßnahmen wie eine IVIG-Gabe und/oder die Notwendigkeit eines Intensivaufenthalts (myasthene Krise) [13; 25-28]. In der Zulassungsstudie von Eculizumab (REGAIN) wurden Patienten mit (hoch-)aktiver, AChR-AK-positiver gMG als refraktär eingeschlossen, bei denen immunsuppressive Therapien bereits fehlgeschlagen sind oder Notfallbehandlungen wie PE oder IVIG notwendig waren [24; 29].

Im Detail war eine refraktäre Erkrankung in der REGAIN-Studie wie folgt definiert [29]:

- a. Fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (Kortikosteroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens trotz Immunsuppressiva, oder
- b. Mindestens eine fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und eine chronische PE oder chronische Gabe von IVIG war erforderlich, um die Symptome zu kontrollieren (d. h. Patienten, die in den letzten 12 Monaten mindestens alle drei Monate eine PE oder IVIG benötigten)

Zur Beobachtung der Krankheitsaktivität und -schwere und des Ansprechens auf MG-spezifische Medikamente werden regelmäßige, ärztliche Untersuchungen empfohlen. Im Zuge dessen soll auch der selbsteingeschätzte Gesundheitszustand der Patienten anhand spezifischer Fragebögen beurteilt werden (z. B. Quantitativer Myasthenia Gravis Score [QMG]; Myasthenia Gravis Activities of Daily Life [MG-ADL]; MG-Quality of Life 15 [MG-QoL15]) [13].

In der Klinik wird die Myasthenia gravis zudem anhand ihrer klinischen Erscheinungsform, des AK-Status, dem Alter zu Krankheitsbeginn, sowie der Thymuspathologie in Subgruppen eingeteilt [9; 13]. Auf diese Weise wird eine Myasthenia gravis, die primär durch AChR-AK ausgelöst wird, gemäß dem typischen Alter zu Krankheitsbeginn in eine EOMG und eine LOMG unterteilt. Während die EOMG im Alter von bis zu 50 Jahren einsetzt, tritt die LOMG bei älteren Patienten auf. Mit Ausnahme der Thymom-assoziierten Myasthenia gravis, die in den meisten Fällen im Alter zwischen 40 und 60 Jahren und der Lipoprotein-verwandtes Protein 4-Autoantikörper (LRP4-AK)-positiven Variante, die größtenteils bis 50 Jahre auftritt, besteht für die weiteren Subgruppen der Myasthenia gravis kein charakteristisches Alter zu Krankheitsbeginn. Darüber hinaus unterscheiden sich die Subgruppen in der typischerweise vorliegenden Thymuspathologie. So zeigt sich bei vielen Patienten mit EOMG eine lymphofollikuläre Hyperplasie des Organs (Thymushyperplasie; auch Thymitis genannt) mit Auftreten von Keimzentren, wohingegen bei LOMG-Patienten vornehmlich Atrophien zu beobachten sind. Bei Patienten mit MuSK-AK oder LRP4-AK liegt typischerweise keine Thymuspathologie vor [9; 13].

Klinische Manifestation der Myasthenia gravis

Die Myasthenia gravis ist eine klinisch-pathogenetisch heterogene Erkrankung [9]. Zumeist beginnt die Erkrankung jedoch in Form einer okulären Myasthenie, die sich in einer Diplopie und Ptosis aufgrund einer Schwäche der Augenmuskeln äußert. Bei etwa 70 - 80 % der Betroffenen entwickelt sich aus der okulären Myasthenie eine generalisierte Form der Erkrankung [13]. Nach ein bis drei Jahren okulärem Verlauf ist eine Generalisierung unwahrscheinlich. Während bei der okulären Myasthenie ausschließlich die extra-okulären Muskeln von der Muskelschwäche betroffen sind, ist die gMG durch eine Schwäche der bulbären Muskeln, der Extremitäten und der axialen Muskulatur gekennzeichnet. Die Symptome der Myasthenia gravis sind demnach abhängig von der betroffenen Muskelgruppe. So werden durch eine Schwäche der bulbären Muskulatur das Sprechen, Schlucken und Kauen beeinträchtigt. Die Schwäche der axialen Muskulatur resultiert in einer Schwäche der Rumpf- und Kopfhaltmuskulatur. Eine Beteiligung der unteren Extremitäten äußert sich in einem instabilen Gang, während eine Schwäche der oberen Muskeln der Extremitäten Schwierigkeiten beim Heben der Arme verursacht [5; 30; 31]. Typischerweise ist bei der Symptomatik eine Fluktuation erkennbar, da zum einen unterschiedliche Muskelgruppen betroffen sein können und zum anderen Symptome über den Tagesverlauf hinweg stark variieren können. Charakteristisch nehmen die Krankheitssymptome in Abhängigkeit der muskulären Tätigkeit tagsüber zu und verbessern sich in Ruhephasen [18].

Auswirkungen der Myasthenia gravis auf die Lebensqualität

Da Myasthenia gravis-Patienten aufgrund der Muskelschwäche bereits bei alltäglichen Aktivitäten wie dem Treppensteigen, dem Kämmen der Haare oder der Haushaltsführung eingeschränkt sind, ist etwa ein Drittel der Patienten auf die Betreuung durch einen Lebenspartner oder eine Pflegekraft angewiesen [5; 6]. Die Beeinträchtigung durch die Muskelschwäche äußert sich zudem durch Probleme beim Gehen, sowie einer zunehmenden Muskelschwäche bei körperlicher Belastung [6; 18]. Bei Beteiligung der Atemmuskulatur und damit verbundener Verminderung der Vitalkapazität, z. B. im Rahmen von akuten Exazerbationen, kann die allgemeine körperliche Belastbarkeit deutlich eingeschränkt sein [25]. Patienten sind darüber hinaus häufig nicht in der Lage, Auto zu fahren, da eine okuläre Symptomatik zur Sehbehinderung führt oder eine Muskelschwäche der Arme verhindert, dass die Betroffenen ein Lenkrad halten können. Insgesamt werden Myasthenia gravis-Patienten somit in ihrer Mobilität und Unabhängigkeit stark eingeschränkt [5; 6; 25]. Zusätzlich zu der Muskelschwäche sind zwischen 44 und 82 % der Myasthenia gravis-Patienten von Fatigue betroffen, wobei eine starke Korrelation zwischen dem Schweregrad der Erkrankung und der Prävalenz sowie dem Ausmaß der Fatigue besteht [32; 33]. Diese beeinträchtigt die Ausführung von Aktivitäten des alltäglichen Lebens und übt somit einen negativen Einfluss auf Lebensqualität der Patienten aus [33]. Ungeachtet der aktuellen Therapieoptionen kommt es zu keiner ausreichenden Linderung der Myasthenia gravis-Symptomatik, wodurch die Krankheitslast der Patienten auch unter Therapie bestehen bleibt [32]. Zudem kann es durch Nebenwirkungen der aktuellen Therapeutika zu einer weiteren Einschränkung der Lebensqualität kommen.

Funktionelle Einschränkungen und eine schnelle Ermüdbarkeit beeinträchtigen bei Fortschreiten der Erkrankung die Arbeitsfähigkeit von Betroffenen. So gaben bei der Befragung von 1 660 Myasthenia gravis-Patienten der deutschen Myasthenie Gesellschaft (DMG) etwa 73 % der Patienten an, Einschränkungen im Berufsleben aufgrund der Myasthenia gravis erlebt zu haben [15]. Ein deutlicher Einfluss der Erkrankung auf die Berufstätigkeit der Patienten wurde bereits 11 Jahre zuvor im Rahmen einer Befragung der DMG-Mitglieder festgestellt [18]. Entsprechend besteht bei Myasthenia gravis-Patienten, zwei Jahre nach der Diagnose, ein etwa sechsfach höheres Risiko für eine Arbeitslosigkeit [25; 34]. Insgesamt beläuft sich die Beschäftigungsquote bei Myasthenia gravis-Patienten auf etwa 50 % [35]. Durch den negativen Einfluss der Myasthenia gravis auf das Berufsleben, sowie die Betreuungsbedürftigkeit der Betroffenen entsteht eine zusätzliche finanzielle Belastung für Myasthenia gravis-Patienten und ihre Angehörigen [6; 25; 35; 36]. Folglich ist die Teilhabe sowohl am sozialen als auch am beruflichen Leben durch die Erkrankung eingeschränkt.

Die Symptome der Myasthenia gravis haben Folgen für die Patienten, die über die rein physischen Aspekte hinausgehen. So geht die Erkrankung insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten mit psychischen Komorbiditäten wie Fatigue-Komplex der über die muskuläre Erschöpfbarkeit auch eine psychische Komponente aufweist, Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten besitzen [6; 15; 18; 25; 37].

Fast die Hälfte der Patienten leidet somit unter Angststörungen und etwa ein Drittel der Betroffenen leiden an Depressionen [37]. Dabei zeigte eine Studie den Zusammenhang zwischen einer zunehmenden Krankheitsschwere der Myasthenia gravis und einer Verschlechterung von Depressionen und Angststörungen [25]. Darüber hinaus korrelierten eine längere Krankheitsdauer der Myasthenia gravis, die Krankheitsschwere sowie Myasthenia gravis-induziertes Atemversagen mit erhöhten Depressionsraten [37].

Die eingeschränkte Muskelfunktion führt zusätzlich zu einer schlechten Körperhaltung und damit verbundenen Schmerzen, sowie einem erhöhten Risiko für eine Schlafapnoe [5]. Patienten, bei denen die Erkrankung durch Standardtherapien nicht adäquat kontrolliert werden kann, machen, je nach Quelle, etwa 10 % der Myasthenia gravis-Patienten aus [13; 22; 23]. In dieser Gruppe kommt es häufiger zu myasthenen Krisen, die mit einer hohen Letalität von 12 % einhergehen, Hospitalisierungen und schweren, lebensbedrohlichen Exazerbationen als bei Patienten, bei denen eine Wirkung von konventionellen Therapien erkennbar ist. Insgesamt stellt die refraktäre Myasthenia gravis sowohl für die Patienten als auch das Gesundheitssystem eine erhebliche Belastung dar [6; 7; 38; 39].

Eine internationale Real-World-Studie von 2023 wertete mithilfe krankheitsspezifischer und generischer, selbstberichteter Instrumente die Lebensqualität von 841 MG-Patienten aus. Am häufigsten berichteten Patienten über Probleme in den Bereichen Alltagsaktivitäten, Angst, Depression, Müdigkeit, Atmung und Sehkraft. Insgesamt wurde der Effekt einer MG-Erkrankung auf die Lebensqualität der Patienten als erheblich eingestuft, welcher sich mit zunehmendem Schweregrad der Erkrankung weiter verstärkt [40].

Charakterisierung der Zielpopulation

Die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers umfasst erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind [1]. Es handelt sich um Patienten mit einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere, für welche die aktuelle S2k-Leitlinie eine Zusatztherapie zur Standardbehandlung empfiehlt [13; 29]. Gemäß der aktualisierten S2k-Leitlinie werden die Therapieentscheidungen nun insbesondere in Abhängigkeit der Erkrankungsaktivität/-schwere getroffen. Während die Leitlinie für eine milde/moderate Krankheitsaktivität/-schwere die Standardtherapie empfiehlt, wird für die Zielpopulation des vorliegenden Dossiers, nämlich Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere (inkl. therapierefraktär), eine Zusatztherapie (u. a. mit Efgartigimod als Therapie der ersten Wahl) empfohlen. Die weitere Charakterisierung und Definition der Größe der Zielpopulation erfolgt in Abschnitt 3.2.4.

3.2.2 Therapeutischer Bedarf innerhalb der Erkrankung

Beschreiben Sie kurz, welcher therapeutische Bedarf über alle bereits vorhandenen medikamentösen und nicht medikamentösen Behandlungsmöglichkeiten hinaus innerhalb der Erkrankung besteht. Beschreiben Sie dabei kurz, ob und wie dieser Bedarf durch das zu bewertende Arzneimittel gedeckt werden soll. An dieser Stelle ist keine datengestützte Darstellung des Nutzens oder des Zusatznutzens des Arzneimittels vorgesehen, sondern eine allgemeine Beschreibung des therapeutischen Ansatzes. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Behandlung der Myasthenia gravis

Bei der Behandlung der Myasthenia gravis finden verschiedene Aspekte, wie klinische Charakteristika (okuläre oder generalisierte Erkrankung mit mild/moderater oder [hoch-]aktiver Ausprägung), Patientenalter, das Vorhandensein von Begleiterkrankungen und Kontraindikationen für bestimmte Therapien sowie der Auto-AK-Befund Berücksichtigung. Ziel ist eine bestmögliche Krankheitskontrolle bzw. Erhalt der Lebensqualität der Patienten.

Laut der aktuellen S2k-Leitlinie besteht die Standardtherapie der gMG aus einer symptomatischen Behandlung mit Acetylcholinesterase (AChE)-Inhibitoren sowie einer Immuntherapie (Glukokortikoide und nichtsteroidale Immunsuppressiva wie Azathioprin) und ist vorwiegend für Patienten mit einer milden bis moderaten Krankheitsaktivität empfohlen [13]. Es können jedoch spezifische, verlaufsmodifizierende Therapien als Zusatz zu einer unspezifischen Standardtherapie angewendet werden. Sobald Patienten mit gMG für eine Zusatztherapie infrage kommen, ist eine alleinige Standardtherapie nicht mehr als ausreichend anzusehen; dies betrifft vor allem Patienten mit einer (hoch-)aktiven gMG [13; 29]. Verlaufsmodifizierende Zusatztherapien – zugelassen sind Eculizumab, Ravulizumab und Efgartigimod – können sowohl im Rahmen einer weiteren Therapie bei unzureichend wirksamer Standardtherapie, als auch als frühzeitige Behandlungsoption bei hochaktiven Verläufen eingesetzt werden [13; 29].

Empfehlungen aus Leitlinien basieren überwiegend auf übereinstimmenden Expertenmeinungen, klinischer Erfahrung und retrospektiven Analysen. Daten aus größeren kontrollierten Studien sind begrenzt [13; 28; 41].

Eine Übersicht der empfohlenen Therapieoptionen für AChR-AK-positive gMG ist in Tabelle 3-2 dargestellt.

Tabelle 3-2: Stufentherapie der gMG (AChR-AK-positiv)

Therapiestufe	Erste Wahl	Zweite Wahl
Standardtherapie		
Symptomatische Therapie	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-Inhibitoren: Pyridostigmin^a 	<ul style="list-style-type: none"> • AChE-Inhibitoren: Ambenonium, Neostigmin^a oder Distigmin^a
Verlaufsmodifizierende Therapie (Milde/moderate Krankheitsaktivität/-schwere)	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikosteroide^a und/oder Azathioprin^a • Thymektomie 	<ul style="list-style-type: none"> • Glukokortikosteroide^a und/oder <ul style="list-style-type: none"> ○ Ciclosporin A^b ○ Methothrexat^b ○ Mycophenolat-Mofetil^b ○ Tacrolimus^b
Verlaufsmodifizierende Therapie (Hohe Krankheitsaktivität/-schwere, inkl. therapierefraktär)	Zusatztherapie (± Glukokortikosteroide und/oder eine zusätzliche Therapieoption aus milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere)	
	Zugelassene Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • Komplement-Inhibitoren (Eculizumab^{a, c}, Ravulizumab^a) • FcRn-Modulatoren (Efgartigimod^a) 	Zugelassene Therapien: -
	Nicht zugelassene und nicht medikamentöse Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • CD20-AK (z. B. Rituximab) • Thymektomie 	Nicht zugelassene und nicht medikamentöse Therapien: <ul style="list-style-type: none"> • IVIG^b • PE/IA • autologe hämatopoetische Stammzelltransplantation, • Bortezomib • Cyclophosphamid
Krise/Krisenhafte Verschlechterung	<ul style="list-style-type: none"> • IVIG^b • PE/IA • Steroidpulstherapie^d 	
<p>a: In der Indikation Myasthenia gravis zugelassene Therapieoptionen b: In der Indikation Myasthenia gravis nicht zugelassene, aber erstattungsfähige Therapieoption c: Eculizumab ist bei therapierefraktärer AChR-AK-positiver gMG zugelassen d: cave Steroid-Dip Quelle: [13; 42] Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>		

Im folgenden Abschnitt werden die aktuellen und zugelassenen Behandlungsmöglichkeiten in der Indikation näher erläutert.

Standardtherapie bei milder/moderater Krankheitsaktivität/-schwere

Symptomatische Therapie mit Cholinesteraseinhibitoren

Cholinesteraseinhibitoren stellen die wichtigste symptomatische Basistherapiemaßnahme dar und werden in der Versorgungsrealität breit eingesetzt [13; 18; 43]. Sie wirken über eine reversible Blockade der AChE und eine Steigerung des Acetylcholin-Angebots im synaptischen Spalt [13]. Ihre Wirkdauer ist auf wenige Stunden begrenzt [44; 45]. Auf lange Sicht bleibt allerdings nur ein kleiner Anteil der Patienten (< 20 %) mit einer rein symptomatischen Therapie klinisch stabil [46].

Patienten, die unter einer symptomatischen Behandlung mit Cholinesterasehemmern unzureichend eingestellt sind, sollen eine immunsuppressive Therapie erhalten. Im Folgenden werden verschiedene immunsuppressive Therapien näher erläutert.

Glukokortikosteroide

Glukokortikosteroide werden zur kurz- und mittelfristigen Immunsuppression als Mono- oder überwiegend als Kombinationstherapie mit einem Steroid-sparenden Immunsuppressivum eingesetzt [13; 47]. Dabei sind die Glukokortikosteroide Prednison und Prednisolon in der Indikation Myasthenia gravis zugelassen [48; 49]. Glukokortikosteroide zeigen eine hohe Ansprechrate von bis zu 70 bis 80 % innerhalb weniger Wochen [9; 13]. Aufgrund der Diversität ihrer Wirkmechanismen kann der Einsatz von Glukokortikosteroiden mit einem breiten Spektrum an Nebenwirkungen, wie verminderter Glukosetoleranz, Osteoporose, Volumenretention mit arterieller Hypertonie und Magen-Darm-Ulcera einhergehen [47; 48].

Nach Stabilisierung der Symptomatik sollten Glukokortikosteroide langsam reduziert und ausgeschlichen werden [13].

Azathioprin

Azathioprin ist das einzige zugelassene, nichtsteroidale Immunsuppressivum für die Myasthenia gravis [13]. Durch Azathioprin wird über mehrere Stufen eine Hemmung der Nukleinsäuresynthese und somit eine Hemmung der Proliferation und Aktivität immunkompetenter B- und T-Lymphozyten bewirkt [50]. Aufgrund dieses Wirkmechanismus setzt die klinische Wirkung im Vergleich zu Glukokortikosteroiden deutlich später und zu Beginn weniger verlässlich ein, weshalb Azathioprin zu Beginn der Therapie in Kombination mit Glukokortikosteroiden verabreicht wird [13; 50; 51].

Bei Unverträglichkeiten oder unzureichendem Ansprechen auf diese Therapien wird alternativ der off-label Einsatz von Ciclosporin A, Methotrexat, Mycophenolat-Mofetil oder Tacrolimus empfohlen. Die Wahl des geeigneten Wirkstoffs wird patientenindividuell getroffen [13].

Zusatztherapie bei (hoch-)aktiver gMG

Liegt eine hohe Krankheitsschwere vor oder kann die Erkrankung durch die Standardtherapie nicht ausreichend kontrolliert werden, können weitere Therapiemaßnahmen entweder zusätzlich zur Standardtherapie oder als frühe Intervention zum Einsatz kommen [13]. Hierzu sind

mehrere Optionen als Mittel der 1. Wahl im Indikationsgebiet zugelassen: Eculizumab, Ravulizumab, und Efgartigimod. Efgartigimod erhielt vom G-BA in der erstmaligen Nutzenbewertung zusätzlich zur Standardtherapie einen beträchtlichen Zusatznutzen anerkannt [52].

Eculizumab

Eculizumab ist zur Behandlung bei Patienten ab 6 Jahren mit einer AChR-AK seropositiven refraktären gMG zugelassen. Über die Hemmung der terminalen Komplementaktivität blockiert Eculizumab die Bildung von Membranangriffskomplexen und folglich die Lyse der postsynaptischen Membran [24]. Im Rahmen der randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie REGAIN (NCT01997229) zeigten mehrere sekundäre Endpunkte einen potenziellen Nutzen von Eculizumab, jedoch lag für den primären Endpunkt Verbesserung des MG-ADL kein statistisch signifikanter Vorteil gegenüber Placebo vor [53; 54]. Insgesamt empfiehlt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie-Leitlinie Eculizumab aufgrund der teils lebensbedrohlichen Komplikationen und fehlender Vergleichs- und Langzeitdaten nur für ausgewählte Patienten innerhalb der therapierefraktären Patientenpopulation [13].

Ravulizumab

Bei dem Komplement-Inhibitor Ravulizumab handelt es sich um eine Weiterentwicklung von Eculizumab mit gleichem Wirkmechanismus. Der Wirkstoff wurde für die Behandlung AChR-AK-positiver Patienten mit gMG als Zusatz zu einer Standardtherapie zugelassen. In der 26-wöchigen Phase-III-Studie CHAMPION konnte eine Verbesserung im MG-ADL-Score gegenüber Placebo nachgewiesen werden, welche allerdings für die Region Europa im Rahmen der Subgruppenanalyse nicht statistisch signifikant war [13; 55]. Ein signifikanter Effekt für die Gesamtpopulation im MG-ADL konnte lediglich zu Woche 26 gezeigt werden, was für eine verzögerte Wirkung von Ravulizumab spricht [55]. Außerdem zeigte Ravulizumab im Bereich der Lebensqualität unter Verwendung des MG-QoL15r keinen statistisch signifikanten Vorteil gegenüber Placebo (jeweils zusätzlich zur Standardtherapie) [55].

Im Nutzenbewertungsverfahren erhielt Ravulizumab vom G-BA keinen Zusatznutzen gegenüber der definierten zVT Eculizumab (für refraktäre Patienten) oder Efgartigimod anerkannt [29].

Weitere zugelassene Zusatztherapien

Seit Ende 2023 und Anfang 2024 hat es neue Zulassungen im vorliegenden Indikationsgebiet gegeben:

- Efgartigimod alfa (Vyvgart[®]) 1 000 mg Injektionslösung
- Zilucoplan (Zilbrysq[®])
- Rozanolizumab (Rystiggo[®])

Efgartigimod als gewichtsunabhängige subkutane Injektion (1 000 mg Injektionslösung), wird wie die intravenöse Form (20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) in Zyklus-

len verabreicht. Insgesamt entspricht die therapeutische Wirksamkeit als auch das Sicherheitsprofil von Efgartigimod bei subkutaner Anwendung der intravenösen Darreichungsform [2]. Auch die European Medicines Agency (EMA) bestätigt die therapeutische Äquivalenz der zwei Darreichungsformen im Public Assessment Report [56].

Zilucoplan (Zilbrysq®) wurde von der Europäischen Kommission im Dezember 2023 zugelassen. Der Komplement-Inhibitor ist zugelassen „als Zusatztherapie zur Standardbehandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die AChR-AK-positiv sind“. Die Anwendung dieses Medikaments erfolgt durch eine gewichtsabhängige subkutane Injektion [57; 58].

Rozanolixizumab (Rystiggo®) wurde von der Europäischen Kommission im Januar 2024 zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von gMG bei erwachsenen Patienten, die Anti-AChR-AK-positiv oder Anti-MuSK-AK-positiv sind. Bei Rozanolixizumab handelt es sich um einen neonatalen Fc- Rezeptorantagonist. Wie auch Efgartigimod erfolgt die Gabe zyklisch. Die Anwendung erfolgt einmal wöchentlich über einen Zeitraum von sechs Wochen. Je nach den klinischen Symptomen des Patienten können zusätzliche Behandlungszyklen erforderlich sein. Die Anwendung von Rozanolixizumab erfolgt gewichtsabhängig als subkutane Infusion mit Hilfe einer Pumpe [59].

Saccà *et al.* 2023 haben im Rahmen ihrer Studie eine Meta-Analyse und Netzwerk-Meta-Analyse von randomisierten und placebokontrollierten Studien zu innovativen Therapien bei Myasthenia gravis mit verfügbaren Wirksamkeitsdaten durchgeführt. Die Wirksamkeit der Behandlung wurde für Ravulizumab, Eculizumab, Efgartigimod, Rozanolixizumab, Zilucoplan und Rituximab bewertet. Ihre Analyse zeigte einen Vorteil für Anti-Neonatale Fc-Rezeptoren (FcRn)- im Vergleich zu Anti-Komplement-Behandlungen, insbesondere hinsichtlich ihrer Fähigkeit, den QMG-Score zu verbessern (-4,78 vs. -2,6 Unterschied). Der Ansicht der Autoren nach handelt es sich hierbei um einen nicht zu vernachlässigenden Unterschied. Somit zeigen sie, dass FcRn-Inhibitoren den Komplementinhibitoren in der Behandlung der gMG überlegen sein könnten. Darüber hinaus schlussfolgern die Autoren aus den Ergebnissen, dass in der Netzwerk-Meta-Analyse Efgartigimod die höchste Wahrscheinlichkeit hatte, die beste der untersuchten Therapien zu sein [60].

Krise/Krisenhafte Verschlechterung

Im Fall einer krisenartigen Verschlechterung, bei der manifesten myasthenen Krise und in besonderen Situationen, wie einer instabilen Myasthenie während der Schwangerschaft sowie in einzelnen Fällen bei therapierefraktären, schwer beeinträchtigenden und behindernden Symptomen sind die folgenden therapeutischen Maßnahmen gemäß der aktuellen S2k-Leitlinie empfohlen [13]:

Intravenöse Immunglobuline

Intravenöse Immunglobuline (IVIG) entfalten ihre Wirkung durch verschiedene Mechanismen wie die Neutralisierung von Krankheitserregern, die Modulation des Immunsystems und die Zerstörung pathogener Zellen.

Plasmapherese

Die Plasmapherese (PE) ist ein medizinisches Verfahren, bei dem Blutplasma vom Blut getrennt und durch eine Ersatzlösung bzw. durch Plasmaproteine ersetzt wird. Die Durchführung erfolgt mithilfe von Blutzentrifugen oder Plasmaseparatoren und der Zugang erfolgt mittels großvolumiger, peripherer oder zentraler Venenkatheter. Sie wird in der Behandlung der myasthenen Krise eingesetzt und kann auch bei anderen therapieresistenten Verläufen eingesetzt werden, um labile Zustände vor Operationen oder vor Beginn einer hochdosierten Steroidtherapie bei schwerer Myasthenie zu stabilisieren.

Immunadsorption

Die Immunadsorption (IA) wird heute häufig als Alternative zur herkömmlichen Plasmapherese (PE) eingesetzt und gilt bei der Behandlung von Myasthenie als gleich wirksam. Die logistischen und technischen Anforderungen sind denen der PE ähnlich. Die Vorteile der IA liegen in der Vermeidung der Notwendigkeit zur Substitution von Plasmaproteinen durch Gabe von Fresh Frozen Plasma oder Humanalbumin, der geringen Beeinträchtigung der Gerinnungsfaktoren, der Möglichkeit zu höheren Austauschvolumina ohne kritische Volumenschwankungen und der reduzierten Belastung des Kreislaufs. Im Vergleich zur PE bietet die IA entscheidende Vorteile bei schwangeren Frauen und bei Patienten mit instabilem Kreislauf, und die Behandlungsdauer ist in der Regel kürzer als bei der PE.

Bedarfsdeckung durch Efgartigimod

Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Im Rahmen einer Ergänzung der unspezifischen Standardtherapie sind neben Efgartigimod die monoklonalen AK Eculizumab (für refraktäre Patienten) sowie Ravulizumab für AChR-AK-positive Patienten zugelassen [24; 61]. Diese sind insbesondere bei (hoch-)aktiver, gMG gemäß Leitlinie empfohlen [13]. Seit Ende 2023 und Anfang 2024 sind zwei weitere Therapieoptionen mit Zilucoplan und Rozanolixizumab für die vorliegende Indikation zugelassen.

Die Standardtherapie der gMG kontrolliert die Erkrankung nicht ausreichend, sodass bei bis zu einem Drittel der Patienten kein Behandlungserfolg erzielt wird oder starke Nebenwirkungen auftreten [6; 25; 30; 38; 39]. Erfolgt keine frühzeitige Stabilisierung, kann die Erkrankung einen schweren, krisenartigen Verlauf zeigen und mit psychischen Komorbiditäten einhergehen [15; 25]. Es besteht somit ein Bedarf für effektive, spezifische Therapieoptionen.

Sowohl Eculizumab, Ravulizumab als auch Zilucoplan inhibieren das Komplementsystem. Da diese eine der wichtigsten, unspezifischen Abwehrmechanismen gegen Krankheitserreger darstellt, erhöht eine Inhibition das Risiko von opportunistischen Infektionen [16]. Aufgrund dieses Wirkmechanismus wird die Anfälligkeit der Patienten für Meningokokken-Infektionen erhöht, weshalb eine Therapie mit den Komplement-Inhibitoren eine vorangehende Meningokokken-Impfung mit Meningokokken-ACWY-Konjugat-Impfstoff und Meningokokken-B-Impfstoff und eine Überwachung früher Symptome einer Meningokokken-Infektionen erfordert [16; 24; 61]. Ohne einen aktuellen Impfschutz gegen Meningokokken kann eine Therapie mit Eculizumab, Ravulizumab oder Zilucoplan eingeleitet werden, sofern die Patienten eine geeignete Antibiotikaphylaxe bis zwei Wochen nach den Meningokokken-Impfungen erhalten [24]. Da eine Impfung eine zusätzliche Aktivierung des Komplementsystems hervorrufen kann, kann es hierbei zu einer Verstärkung der Symptome kommen [24]. Aus diesen Gründen wurden als verpflichtender Bestandteil der Zulassung dieser Arzneimittel in Abstimmung mit dem Paul-Ehrlich-Institut Leitfäden zur sicheren Anwendung erstellt. Durch diese soll als zusätzliche risikominimierende Maßnahme sichergestellt werden, dass Patienten mit den Besonderheiten der Anwendung von Komplement-Inhibitoren vertraut sind und dadurch das mögliche Risiko für Meningokokken-Infektionen reduziert wird [62; 63]. Eculizumab ist lediglich für die therapie-refraktäre Teilpopulation zugelassen und steht in Zusammenhang mit teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen [13]. Ravulizumab erhielt im Rahmen der Nutzenbewertung keinen Zusatznutzen [29].

Efgartigimod ist ein Antagonist des neonatalen Fragment crystallizable (Fc)-Rezeptors und in dieser Klasse der erste seiner Art. Mit der Zulassung von Rozanolixizumab steht nun eine weitere Therapie dieser Klasse zur Verfügung. Bei Efgartigimod handelt es sich nicht um einen vollständigen AK, sondern um ein Antikörperfragment. In einer Studie verglichen Brinkhaus *et al.* die biochemischen, strukturellen und *in vivo* Eigenschaften von dem ganzen IgG-AK mit dem entsprechenden Fc-Fragment. So konnte in Zellexperimenten gezeigt werden, dass Fc-Fragmente eine höhere Bindungsaffinität zu FcRn (sowohl auf der Zelloberfläche als auch intrazellulär) aufweisen als IgG-AK mit demselben Fc-Part. Zusätzlich konnte *in vitro* und in Primaten eine effizientere Aufnahme und eine verbesserte Hemmung des FcRn-vermittelten IgG-Recycling durch Fc-Fragmente als durch den vollständigen IgG-AK nachgewiesen werden. Brinkhaus *et al.* begründeten diese Unterschiede durch die sterische Interaktion der Antigenbindenden-Fragmente mit der Zellmembran, die sie mittels kristallografischer Studien darstellten. Diese sterische Interaktion verhindert, dass ein AK mit zwei FcRn interagieren kann, während ein Fc-Fragment ohne sterische Einschränkungen zwei FcRn binden kann. Zusammenfassend überliegt das Fc-Fragment dem vollständigen IgG pharmakodynamisch und kann somit als effizienterer FcRn-Antagonist angesehen werden [64].

Anders als für Efgartigimod spricht die S2k-Leitlinie zum jetzigen Zeitpunkt keine Empfehlung für Rozanolixizumab aus [13]. Der FcRn hat die Funktion, die Halbwertszeit von IgG zu verlängern, indem er dessen lysosomalen Abbau blockiert und es so wieder in den Blutkreislauf zurückbringt. Indem Efgartigimod an den FcRn bindet, blockiert es die Bindung von IgG und senkt so gezielt die IgG-Konzentration [65]. Im Zuge der generellen Reduktion von IgG werden

auch pathogene IgG-Autoantikörper reduziert; Efgartigimod wirkt somit direkt an der Krankheitsursache der MG, ohne die Konzentrationen anderer Immunglobuline zu verändern [65-67]. Potentielle off-target-Effekte können so verringert werden [1; 68].

Zusätzlich zu den anderen pathogenen Autoantikörpern dieses Isotyps wirkt es auch, ohne die anderen Immunglobulinspiegel zu verändern.

Der spezifische pharmakodynamische Effekt von Efgartigimod ging in der Phase-III-Studie ADAPT mit einem signifikanten und klinisch relevanten Ansprechen einher. Die Behandlung mit Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie bewirkte bereits bei 53 % der Responder nach einer Woche und bei 84 % der Responder nach zwei Wochen eine statistisch signifikante Verbesserung der Symptome gegenüber Placebo in Kombination mit der Standardtherapie in Zyklus 1 [67]. Efgartigimod zeigt somit einen raschen Wirkungseintritt im Vergleich zu Ravulizumab, welches erst nach 26 Wochen eine Verbesserung im MG-ADL zeigte [55]. In der aktuellen S2k-Leitlinie wird Efgartigimod im Rahmen einer Zusatztherapie für gMG-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere als ein Mittel der 1. Wahl aufgeführt [13].

Ein weiterer Vorteil von Efgartigimod stellt sein flexibles Dosierungsschema dar, welches eine patientenindividuelle Behandlungsstrategie ermöglicht. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann abhängig von der Dauer des Ansprechens individuell gestaltet werden. Auf diese Weise werden bei anhaltender Wirkung längere Therapiepausen zwischen den Behandlungszyklen ermöglicht und somit der Therapieaufwand für den Patienten reduziert [1]. Zudem ist das Risiko einer opportunistischen Meningokokken-Infektion bei einer Efgartigimod-Behandlung nicht erhöht, weshalb auch eine Meningokokken-Impfung oder Antibiotikaprophylaxe keine Voraussetzung für den Start oder die Weiterführung einer Therapie mit Efgartigimod ist. Eine Therapie mit Komplementinhibitoren kann erst mindestens 2 Wochen nach der Impfung begonnen werden, wodurch die Linderung der Myasthenia gravis-Symptome weiter verzögert wird.

In der ADAPT-Studie wurden weniger unerwünschte Ereignisse (UE) im Efgartigimod-Behandlungsarm berichtet als im Vergleichsarm (75 % vs. 84 %) [69]. Die Mehrzahl der beobachteten UE war leicht- oder moderat. Der Anteil an Patienten, der ein Ereignis des Schweregrades Grad ≥ 3 aufwies, war in beiden Studienarmen ähnlich verteilt (9 % im Efgartigimod-Behandlungsarm und 11 % im Vergleichsarm) [69]. Im Rahmen des indirekten Vergleichs von Efgartigimod vs. Ravulizumab in Modul 4 des vorliegenden Dossiers wurde eine bessere Verträglichkeit von Efgartigimod gegenüber Ravulizumab beobachtet, da sowohl die Anzahl der Patienten mit mindestens einem UE Grad < 3 (Relatives Risiko [RR]: 0,78 [0,648; 0,944], $p = 0,0105$) als auch die Anzahl der Patienten mit ≥ 1 UE Grad < 3 in der System Organ Klasse nach MedDRA (System Organ Class; SOC)-Klasse „Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen“ (RR: 0,10 [0,016; 0,651], $p = 0,0157$) im Efgartigimod-Arm signifikant geringer ausfiel (siehe Modul 4 des vorliegenden Dossiers).

Zur Behandlung der gMG bei AChR-AK-positiven Patienten fehlen bis heute gezielt an der Krankheitsursache der pathologische Autoantikörper wirkende Therapien, die die Erkrankung in der Gesamtheit der Patientenpopulation ausreichend und langfristig kontrollieren. Mit Efgartigimod steht den Betroffenen ein an den pathogenen Autoantikörpern wirkendes Arzneimittel zur gezielten Behandlung der Krankheitsursache zur Verfügung. Efgartigimod stellt eine zielgerichtete, sehr gut verträgliche Therapie der gMG dar, mildert rasch die Symptomlast der Erkrankung und deckt den therapeutischen Bedarf der AChR-AK-positiven Patienten, die unter der Krankheitslast und den unzureichenden sowie nebenwirkungsreichen Therapieoptionen leiden.

3.2.3 Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland

Geben Sie eine Schätzung für die Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung bzw. der Stadien der Erkrankung in Deutschland an, für die das Arzneimittel laut Fachinformation zugelassen ist. Geben Sie dabei jeweils einen üblichen Populationsbezug und zeitlichen Bezug (z. B. Inzidenz pro Jahr, Perioden- oder Punktprävalenz jeweils mit Bezugsjahr) an. Bei Vorliegen alters- oder geschlechtsspezifischer Unterschiede oder von Unterschieden in anderen Gruppen sollen die Angaben auch für Altersgruppen, Geschlecht bzw. andere Gruppen getrennt gemacht werden. Weiterhin sind Angaben zur Unsicherheit der Schätzung erforderlich. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch Angabe von Quellen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2.

Efgartigimod ist gemäß Fachinformation zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG zugelassen, die AChR-AK-positiv sind. Die Zielpopulation von Efgartigimod (Vyvgart[®]) umfasst erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind und die gemäß Leitlinie eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere aufweisen.

Für das identische Anwendungsgebiet ist Ultomiris[®] mit dem Wirkstoff Ravulizumab durch den G-BA im April 2023 bewertet worden. Ravulizumab ist ebenfalls als Zusatztherapie zur Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG zugelassen [70]. Mit ca. 800 bis 1 200 Patienten berücksichtigte der G-BA die im Dossier angegebenen Patientenzahlen als eine Annäherung an die Zielpopulation im Anwendungsgebiet. Die Patientenzahlen beziehen sich jedoch ausschließlich auf refraktäre Patienten mit einer AChR-AK-positiven gMG, sodass der G-BA die im Ravulizumab-Dossier ermittelten Patientenzahlen als unsicher bewertet. Dem G-BA bleibt unklar, in welchem Umfang Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere in den Patientenzahlen des pharmazeutischen Unternehmers umfasst sind [29; 71].

Der Ravulizumab-Beschluss des G-BA macht demnach deutlich, dass es sich bei den im Zuge des Ravulizumab-Verfahrens angegebenen Patientenzahlen, um eine deutliche Unterschätzung handelt, da auf Grundlage der aktuellen Literatur ca. 10 % der Krankheitsverläufe als therapie-refraktär bezeichnet werden können [13; 22; 23]. Um die benannten Unsicherheiten im vorliegenden Dossier zu berücksichtigen und möglichst aktuelle Daten zur Prävalenz und Inzidenz der gMG einzubeziehen, wurde für das vorliegende Dossier ein neuer Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation herangezogen. Dieser empirische Ansatz wird in Abschnitt 3.2.4 vorgestellt und berücksichtigt ebenfalls, die in der S2k-Leitlinie für Myasthene Syndrome im Frühjahr 2023 veröffentlichte Definition der (hoch-)aktiven gMG (inklusive „therapierefraktärer“ MG) [13]. Die Basis dieser empirischen Herleitung bildet eine systematische Literaturrecherche, die aktuelle Angaben zu epidemiologischen Maßzahlen liefert und im Folgenden vorgestellt wird.

Weiterhin liegt mit dem Efgartigimod-Beschluss des G-BA vom 16. Februar 2023 ein älterer Ansatz zur Herleitung der Zielpopulation vor [72]. Dieser Ansatz ist Stand heute aufgrund der Anpassung der Patientenpopulation im Ravulizumab-Verfahren unter Berücksichtigung der aktualisierten S2k-Leitlinie veraltet, wie der G-BA selbst in den Tragenden Gründen zum Ravulizumab-Beschluss anmerkt [29].

Zur Herleitung der Zielpopulation in Deutschland wurde eine systematische Literaturrecherche am 24. Januar 2024 in den Datenbanken M und Cochrane nach epidemiologischen Kennzahlen der Erkrankung durchgeführt. Diese wurde durch eine Handsuche in der MEDLINE-Datenbank, dem Robert-Koch-Institut (RKI) und Fachgesellschaften ergänzt (siehe Abschnitt 3.2.6). Insgesamt wurden 5 Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche eingeschlossen, die Maßzahlen zu der Erkrankungsprävalenz und -inzidenz in Deutschland berichten (Tabelle 3-3).

Tabelle 3-3: Eingeschlossene Publikationen aus der systematischen Literaturrecherche

Autor(en) (Jahr)	Land/ Region	Erhebungs- zeitraum	Datenbasis	Diagnosekri- terium	Prävalenz (N/100 000 Personen)	Inzidenz (N/100 000 Personen)
Antonioni <i>et al.</i> (2024) [73]	Italien; Provinz Ferrara in Nord-Ost Italien	2008 bis 2018; 2019 bis 2022	Retrospektive Studie mit Patientenaktendaten	Klinische und neurophysiologische Merkmale mit Bestätigung durch einen Neurologen sowie das Ansprechen auf eine MG-Therapie	---	2008 – 2018: 2,7 ^{b,e} 2,3 ^f 2,1 ^c 2019 – 2020: 2,1 ^{b,e} 1,8 ^f 0,9 ^c
Antonioni <i>et al.</i> (2023) [74]	Italien	2011 bis 2018	Retrospektive Beobachtungsstudie mit Patientenaktendaten	Krankenhausentlassungsdiagnosen, Verschreibung von Pyridostigmin oder krankheitsspezifische Zahlungsbefreiung für MG	2018 29,3 ^b	---
Mevius <i>et al.</i> (2023) [75]	Deutschland; Sachsen und Thüringen	2015 bis 2019	Retrospektive Kohortenstudie mit Krankenkassendaten der AOK PLUS zur MG	ICD-10 G70.0 ^a	2018: 39,2 ^b 36,0 ^d 2019: 42,2 ^b 39,3 ^d 2014 – 2018 36,0 ^e	2015 – 2019: 5,1 ^b 4,6 ^d
Salort-Campagna <i>et al.</i> (2023) [76]	Frankreich	2008 bis 2020	Retrospektive Studie mit Krankenkassen- und Krankenhausdaten des SNDS	ICD-10 G70.0 ^a	2020: 34,2	2012 – 2020: 2,5
Wartmann <i>et al.</i> (2023) [77]	Deutschland	2010 bis 2020	Retrospektive Studie mit Krankenkassendaten der GWQ Service-Plus AG zur MG	ICD-10 G70.0 ^a	2020: 28,2 ^g 2011 – 2020 22,2 ^g	2020: 1,5 2011 – 2020: 2,1

a: Myasthenia gravis

b: Basierend auf der Studienpopulation

c: Hochrechnung auf die europäische Allgemeinbevölkerung

d: Hochrechnung auf die deutsche Allgemeinbevölkerung

e: Alters- und Geschlecht adjustiert

f: Hochrechnung auf die italienische Allgemeinbevölkerung

g: Behandlungsprävalenz

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Die Ergebnisse der Recherche werden im Folgenden in alphabetischer Reihenfolge dargestellt.

Antonini et al. (2024) untersuchten die Entwicklung der MG-Inzidenz in der Region Ferrara in Italien sowie den Einfluss der Corona Virus Disease-19-Pandemie auf die MG[73]. In einer retrospektiven Studie wurden Patientenaktendaten für die Jahre 2008 bis 2018 sowie 2019 bis 2022 analysiert. Personen wurden in die Studie eingeschlossen, wenn eine MG-Diagnose auf Grundlage von klinischen und neurophysiologischen Merkmalen, durch einen erfahrenen Neurologen gestellt wurde und der MG-Patient auf die MG-Behandlung ansprach. Inzidenzen wurden sowohl für die Studienpopulation als auch für die italienische und europäische Allgemeinbevölkerung angegeben. Auf dieser Basis zeigte sich zwischen 2008 und 2018 eine populationsbasierte MG-Inzidenz von 2,7 pro 100 000. Hochgerechnet ergab sich eine Inzidenz von 2,3 pro 100 000 für die italienische Allgemeinbevölkerung und 2,3 pro 100 000 für die europäische Bevölkerung. Für die Jahre 2019 bis 2022 konnte eine populationsbasierte Inzidenz von 2,1 pro 100 000 berechnet werden. Bezogen auf die italienische Allgemeinbevölkerung ergab sich eine extrapolierte Inzidenz von 1,8 pro 100 000 und für die europäische Bevölkerung eine Inzidenz von 0,9 pro 100 000.

Antonini et al. (2023) untersuchen die Prävalenz von MG in Italien und beschreiben dazu Krankheitsmerkmale, Behandlungsmuster und Therapiekosten [74]. Patientendaten von ca. 12 Millionen Personen werden für die Jahre 2011 bis 2018 analysiert. Personen wurden dann als MG-Patienten in die retrospektiven Beobachtungsstudie eingeschlossen, wenn mindestens eine Krankenhausentlassungsdiagnose, eine aktive krankheitsspezifische Zuzahlungsbefreiung für MG (basierend auf dem italienischen Code) oder mindestens eine Verschreibung von Pyridostigmin vorlag. Die Schätzung der Prävalenz bezog sich auf alle lebenden Patienten zum Indextag 01.01.2018. Unter Berücksichtigung dieser Kriterien, wiesen 4 397 Personen eine MG auf. Die populationsbasierte MG-Punktprävalenz betrug 29,3 pro 100 000.

Mevius et al. (2023) untersuchten anhand von Therapiemustern die Epidemiologie und Krankheitslast der MG in Deutschland [75]. In einer retrospektiven Kohortenstudie wurden Krankenkassendaten der Allgemeinen Ortskrankenkasse (AOK) Plus für die Jahre 2015 bis 2019 analysiert. Es wurden MG-Patienten (N = 775) aus den Bundesländern Sachsen und Thüringen in die Untersuchung eingeschlossen. Patienten wurden in die Untersuchung aufgenommen, wenn sie auf Grundlage der Internationalen statistischen Klassifikation der Krankheiten und verwandten Gesundheitsprobleme (ICD)-10 Codes G70.0 (Myasthenia gravis) mindestens eine gesicherte primäre oder sekundäre MG-Diagnose im stationären Bereich aufwiesen oder, wenn sie zwei gesicherte MG-Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen aufwiesen. Die Schätzung der Prävalenz bzw. Inzidenz erfolgte, bezogen auf das Bezugsjahr, auf Basis der lebenden und ununterbrochen versicherten Patienten. Die populationsbasierte MG-Punktprävalenz lag im Jahr 2018 bei 39,2 pro 100 000 und die extrapolierte Punktprävalenz für die deutsche Allgemeinbevölkerung bei 36,0 pro 100 000. Bezogen auf das Jahr 2019 konnte eine populationsbasierte MG-Punktprävalenz von 42,2 pro 100 000 sowie 39,3 pro 100 000 für die deutsche Allgemeinbevölkerung ermittelt werden. Für die Jahre 2015 bis 2019 wurde eine mittlere MG-Inzidenzrate von 5,1 pro 100 000 für die AOK Plus Population und 4,6 pro 100 000 für die deutsche Allgemeinbevölkerung berechnet.

Salort-Campana et al. (2023) untersuchten epidemiologische Maßzahlen der MG sowie dessen Krankheitslast und Behandlungsmuster in Frankreich [76]. Retrospektive Daten von Krankenhäusern und Krankenkassen des Système National des Données de Santé (SNDS), welches 99 % der in Frankreich lebenden Bevölkerung erfasst, wurden aus den Jahren 2008 bis 2020 ausgewertet. Patienten wurden auf Grundlage des ICD-10 Codes G70.0 (Myasthenia gravis) in die Auswertung eingeschlossen. Es zeigte sich für das Jahr 2020 eine Prävalenz von 34,2 pro 100 000 und eine Inzidenz von 2,5 pro 100 000 für die Jahre 2012 bis 2020.

Wartmann et al. (2023) berichten Prävalenz- und Inzidenzraten sowie die Hospitalisierungsrate der MG in Deutschland [77]. Retrospektiv wurden Krankenkassendaten der Gesellschaft für Wirtschaftlichkeit und Qualität bei Krankenkassen (GWQ) Service-Plus AG von Versicherten ≥ 18 Jahre für die Jahre 2010 bis 2020 ausgewertet (N = 2 741). Patienten wurden auf Grundlage des ICD-10 Codes G70.0 (Myasthenia gravis) in die Auswertung eingeschlossen, sofern sie im stationären Bereich mindestens eine gesicherte primäre oder sekundäre MG-Diagnose oder im ambulanten Bereich zwei gesicherte MG-Diagnosen in zwei verschiedenen Quartalen aufwiesen. Weiterhin wurden nur Patienten eingeschlossen, die eine MG-bezogene Behandlung erhielten. Patienten wurden unabhängig vom Beginn der initialen MG-Behandlung ab der ersten Diagnose als prävalent betrachtet. Als inzident wurden nur Patienten angesehen, die vor der ersten MG-Diagnose mindestens ein Jahr versichert waren. Die altersstandardisierte MG-Behandlungsprävalenz für die auf Basis der Einschlusskriterien ermittelten Patienten (N = 1 493) lag im Jahr 2020 bei 28,2 pro 100 000, wobei die mittlere MG-Behandlungsprävalenz von 2011 bis 2020 29,6 pro 100 000 (adjustiert) betrug. Es zeigte sich im Jahr 2020 eine MG-Inzidenzrate von 1,5 pro 100 000, während die mittlere MG-Inzidenzrate zwischen 2011 und 2020 bei 2,8 pro 100 000 (adjustiert) lag.

In den Studien zeigen sich unterschiedliche Prävalenzen und Inzidenzen, die der Tabelle 3-3 zu entnehmen sind. Entscheidend für Deutschland berichten zwei Publikationen, spezifische Inzidenz- und Prävalenzraten für die deutsche Allgemeinbevölkerung (Mevius et al. [2023]; Wartmann et al. [2023]). Anzumerken ist, dass die Publikation von Wartmann et al. (2023) MG-Behandlungsprävalenzen und -inzidenzen ausschließlich für Versicherte ≥ 18 Jahre berichtet, während die Publikation von Mevius et al. (2023) allgemeine Krankheitsprävalenzen für die MG aufzeigt und auch Versicherte < 18 Jahre einschloss. Weiterhin könnten Unterschiede unter anderem auf verschiedene Berechnungsmethoden, wie unterschiedliche Adjustierungs- oder Standardisierungsstrategien, zurückgeführt werden. Auch zu erwähnen ist, dass sich die Krankenkassendaten möglicherweise auf eine heterogene Versichertenstruktur der Krankenkassen beziehen und somit eine abweichende Morbiditätsstruktur nicht ausgeschlossen werden kann.

Ausgehend von den oben erläuterten Publikationen zeigt sich für die MG-Prävalenz mit 28,2 bzw. 39,3 pro 100 000 eine absolute Unter- bzw. Obergrenze für Patienten in Deutschland. Dies entspricht auf Basis der Gesamtbevölkerung von 84 242 200 im Jahr 2022 [78] einer absoluten Patientenzahl von 23 757 bis 33 108 Patienten mit MG in Deutschland (siehe Tabelle 3-4).

Bezogen auf die MG-Inzidenz, zeigt sich eine absolute Spanne von 0,9 pro bzw. 4,6 pro 100 000 für die Neuerkrankungsrate in Deutschland. Das ergibt, ebenfalls

auf Basis der Bevölkerungszahlen von 2022, eine absolute Patientenzahl von 759 bis 3 876 MG-bezogenen Neuerkrankungen pro Jahr in Deutschland (siehe Tabelle 3-4).

Tabelle 3-4: Ober- und Untergrenze für die Prävalenz- und Inzidenzrate der MG in Deutschland

	Prävalenz der MG in Deutschland		Inzidenz der MG in Deutschland	
	Untergrenze	Obergrenze	Untergrenze	Obergrenze
Rate pro 100 000	28,2	39,3	0,9	4,6
Erkrankungen pro Jahr gesamt¹	23 757	33 108	759	3 876
1: Basierend auf einer Gesamtbevölkerung von 84 242 200 im Jahr 2022 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quellen: [75; 77; 78]				

Als Ausgangsbasis für die Herleitung der Zielpopulation in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) in Deutschland werden beide in der systematischen Literaturrecherche identifizierten Publikation berücksichtigt, da diese sich auf den deutschen Versorgungskontext beziehen und diese aufgrund ihres Veröffentlichungsdatums als aktuell und damit als relevant eingestuft werden (siehe folgenden Abschnitt 3.2.4).

Geben Sie nachfolgend an, ob und, wenn ja, welche wesentlichen Änderungen hinsichtlich Prävalenz und Inzidenz der Erkrankung in Deutschland innerhalb der nächsten 5 Jahre zu erwarten sind. Verwenden Sie hierzu eine tabellarische Darstellung. Begründen Sie Ihre Aussagen durch die Angabe von Quellen.

Unter Berücksichtigung der identifizierten Literatur wird ersichtlich, dass in jüngster Zeit eine Steigerung der Prävalenz- und Inzidenzrate der MG zu verzeichnen ist [13; 77]. Dies lässt sich möglicherweise auf eine verbesserte Diagnosetechnik sowie die Zunahme des älteren Bevölkerungsanteils zurückführen [13].

Um die voraussichtliche Entwicklung der Prävalenz- und Inzidenzraten für die Jahre 2022 bis 2028 zu bestimmen, wurden Vorausberechnungen auf Grundlage einer Krankenkassendatenanalyse aus dem Jahr 2022 vorgenommen. Ausgewertet wurden anonymisierte Daten für die Jahre 2010 bis 2020 von etwa sechs Millionen Patienten der Datenbank der GWQ Service-Plus AG. Mittels linearer Regression wurden die hierbei ermittelten Prävalenzraten für die Jahre 2010 bis 2020 und die Inzidenzraten für die Jahre 2011 bis 2019 für die nachfolgenden Jahre fortgeschrieben [77; 79; 80]. Unter Anwendung, der in diesen Berechnungen ermittelten Regressionsgleichung, ergeben sich für die Jahre 2022 bis 2028 die, in Tabelle 3-5 und Tabelle 3-6 dargestellten, Inzidenz- bzw. Prävalenzraten für die deutsche GKV-Population.

Tabelle 3-5: Entwicklung der MG-Prävalenzrate in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2022 bis 2028

Jahr	Entwicklung der Bevölkerung ^a	Entwicklung der MG-Prävalenz in der GKV	
		GKV-Prävalenzrate pro 100 000 ^b	GKV-Versicherte ^a
2022	84 242 200	28,7	24 178
2023	84 475 500	29,8	25 174
2024	84 620 800	30,8	26 064
2025	84 756 900	31,9	27 038
2026	84 877 900	33,0	28 010
2027	84 977 400	34,0	28 893
2028	85 055 900	35,1	29 855

^a Angabe basierend auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat])

^b Zugrunde gelegte Prävalenzraten für MG basieren auf Daten für die Jahre 2010 bis 2020, die mittels linearer Regression und der Gleichung $y = 1,0645 x - 2123,7$ berechnet wurden. Diese wurde für die Fortschreibung genutzt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: [77-80]

Tabelle 3-6: Entwicklung der MG-Inzidenzrate in der deutschen GKV-Population für die Jahre 2022 bis 2028

Jahr	Entwicklung der Bevölkerung ^a	Entwicklung der MG-Inzidenz in der GKV	
		GKV-Inzidenzrate pro 100 000 ^b	GKV-Versicherte ^a
2022	84 242 200	2,4	2 022
2023	84 475 500	2,4	2 028
2024	84 620 800	2,4	2 031
2025	84 756 900	2,5	2 119
2026	84 877 900	2,5	2 122
2027	84 977 400	2,5	2 125
2028	85 055 900	2,6	2 212

^a Angabe basierend auf der Vorausberechnung des statistischen Bundesamtes (vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre, Variante G2-L2-W2 [Geburten, Lebenserwartung und Wanderungssaldo moderat])

^b Zugrunde gelegte Inzidenzraten für MG basieren auf Daten für die Jahre 2011 bis 2019, die mittels linearer Regression und der Gleichung $y = 0,0333 x - 64,978$ berechnet wurden. Diese wurde für die Fortschreibung genutzt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quellen: [77-80]

Auf Basis der hier fortgeschriebenen und ermittelten Prävalenz- und Inzidenzraten kann abgeleitet werden, dass der Anteil der MG-Patienten in der deutschen GKV-Population ansteigen wird. Dies bestätigt die in der Literatur geäußerte Annahme, dass die Prävalenz- und Inzidenzraten für die MG in Deutschland ansteigen [13; 77].

3.2.4 Anzahl der Patienten in der Zielpopulation

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-7 die Anzahl der Patienten in der GKV an, für die eine Behandlung mit dem zu bewertenden Arzneimittel in dem Anwendungsgebiet, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, gemäß Zulassung infrage kommt (Zielpopulation). Die Angaben sollen sich auf einen Jahreszeitraum beziehen. Berücksichtigen Sie auch, dass das zu bewertende Arzneimittel ggf. an bisher nicht therapierten Personen zur Anwendung kommen kann; eine lediglich auf die bisherige Behandlung begrenzte Beschreibung der Zielpopulation kann zu einer Unterschätzung der Zielpopulation führen. Bitte beachten Sie hierzu auch die weiteren Hinweise unter Kapitel 3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu.

Generell sollen für die Bestimmung des Anteils der Versicherten in der GKV Kennzahlen der Gesetzlichen Krankenversicherung basierend auf amtlichen Mitgliederstatistiken verwendet werden (www.bundesgesundheitsministerium.de).

Tabelle 3-7: Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Anzahl der Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)	Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation (inklusive Angabe der Unsicherheit)
Vyvgart® wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit gMG angewendet, die AChR-AK-positiv sind.	7 196 – 21 743	6 290 – 19 004
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-7 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie oben angegeben) heran. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel-Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Alle Annahmen und Kalkulationsschritte sind darzustellen und zu begründen. Die Berechnungen müssen auf Basis dieser Angaben nachvollzogen werden können. Machen Sie auch Angaben zur Unsicherheit, z. B. Angabe einer Spanne.

Herleitung Zielpopulation

Die Herleitung der Zielpopulation von Efgartigimod in Deutschland erfolgte auf der Grundlage der in Abschnitt 3.2.3 identifizierten Prävalenzraten für die MG.

Nachfolgende Tabelle 3-8 fasst die einzelnen Berechnungsschritte, die für die Ermittlung der GKV-Zielpopulation von Efgartigimod notwendig sind, zusammen. Die ausführlichen Erläuterungen der einzelnen Herleitungsschritte schließen unten an.

Tabelle 3-8: Herleitung der Prävalenz für erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind und eine Behandlung zusätzlich zur Standardtherapie benötigen

Prävalenz						
Bezugsjahr: 2022						
Gesamtbevölkerung in Deutschland ¹ (N)	84 242 200					
GKV-Versicherte in Deutschland ² (N, [%])	73 629 888 (87,40)					
	Untergrenze			Obergrenze		
	Anteil (%)	Rate ³	Anzahl (N) ⁴	Anteil (%)	Rate ³	Anzahl (N) ⁴
Erwachsene MG-Patienten in Deutschland ^{5,6}	---	28,2	23 757	---	39,3	33 108
Davon Patienten mit gMG ⁷	70	---	16 630	80	---	26 487
Davon Patienten mit AChR-positiven-AK ^{8,9}	71,4	---	11 874	88,4	---	23 415
Davon Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/ -schwere (MGFA-Klasse II-IV) ^{7,8,9}	60,6	---	7 196	92,9	---	21 743
Patienten im Anwendungsgebiet (N): 7 196 – 21 743						
Patienten im Anwendungsgebiet in der GKV² (N)	6 290			19 004		
¹ Statistisches Bundesamt (Destatis) (2023) [78] ² Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) (2023) [81] ³ Angabe pro 100 000 Personen ⁴ Angaben auf ganze Zahlen aufgerundet ⁵ basierend auf Wartmann <i>et al.</i> (2023) [77] ⁶ basierend auf Mevius <i>et al.</i> (2023) [75] ⁷ basierend auf S2k Leitlinie (2023): hinreichende Annäherung an die Definition der Patientenpopulation mit Bedarf an einer Zusatztherapie ⁸ Eigene Berechnung auf Basis von Rath <i>et al.</i> (2020) [23] ⁹ Eigene Berechnung auf Basis von Cortés-Vicente <i>et al.</i> (2022) [22]						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.						

Schritt 1: Patienten mit MG in Deutschland

Ausgangsbasis für die Berechnung absoluter Patientenzahlen im Anwendungsgebiet von Efgartigimod waren die Bevölkerungszahlen für Deutschland für das Bezugsjahr 2022 gemäß Statistischem Bundesamt. Demnach lebten 84 242 200 Personen im Jahr 2022 in der Bundesrepublik Deutschland [78]. Da die in den Publikationen extrapolierten Prävalenzraten sich auf die deutsche Allgemeinbevölkerung beziehen, wurde die Zielpopulation ebenfalls auf dieser Basis berechnet. Außerdem erfolgte die Berechnung unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2022 waren im selben Jahr 73 629 888 Personen (d. h. ein Anteil von 87,4 %) gesetzlich krankenversichert [81].

Um die absolute Patientenanzahl zu bestimmen, die *in Deutschland an einer MG* leidet, wurden die in der Literatur ermittelten aktuellen und sich auf den deutschen Versorgungskontext beziehenden Prävalenzraten herangezogen. Damit ergibt sich eine Prävalenzspanne von **28,2 pro 100 000 bis 39,3 pro 100 000**. Unter Anwendung dieser absoluten Unter- bzw. Obergrenze lässt sich eine absolute Spanne von **23 757 bis 33 108** Patienten berechnen, die in Deutschland an einer MG leiden.

Schritt 2: Patienten mit gMG in Deutschland

Da sich das Anwendungsgebiet von Efgartigimod auf Patienten mit gMG bezieht, muss in einem weiteren Schritt der Anteil der Patienten bestimmt werden, der an einer gMG leidet.

Dafür werden Angaben aus der aktuellen S2k-Leitlinie für Myasthene Syndrome herangezogen. In dieser wird angegeben, dass sich die MG im gesamten Krankheitsverlauf bei **70 – 80 %** der MG-Patienten generalisiert [13].

Angewendet als absolute Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 1 ermittelten Patientenzahlen, lässt sich damit für *Deutschland* eine absolute Patientenspanne von **16 630 bis 26 487** Patienten *mit gMG* berechnen.

Schritt 3: Patienten mit AChR-AK-positiver gMG

Um den Anteil der gMG-Patienten zu schätzen, der *eine AChR-AK-positive gMG* aufweist, werden zwei Publikationen herangezogen, die in der Literatur über eine Handsuche in der MEDLINE Datenbank, dem RKI und den Fachgesellschaften identifiziert werden konnten. Diese beziehen sich auf eine europäische Studienpopulationen und geben für Patienten mit MG und gMG Informationen an, unter anderem zu dem AChR-AK-Status. Folgende Tabelle 3-9 fasst die Studienmerkmale sowie die Angaben zum Antikörperstatus überblicksartig zusammen.

Tabelle 3-9: Studienmerkmale und Angaben zum Antikörperstatus der mittels Handsuche identifizierten Publikationen

Autor(en) (Jahr)	Cortés-Vicente et al. (2022) [22]	Rath et al. (2020) [23]
Land/ Region	Spanien	Österreich
Erhebungs- zeitraum	2000 bis 2017	2000 bis 2016
Datenbasis	Retrospektive Querschnittstudie mit Registerdaten des TREAT-NMD-ES-Registers (multizentrisch)	Retrospektive Beobachtungsstudie (monozentrisch) mit Daten vom Neuromuskulärem Zentrum des Instituts für Neurologie am Universitätsklinikums Wien
Studienziel	Bestimmung immunologischer und therapeutischer Merkmale bei Patienten mit refraktärer MG	Bewertung der Häufigkeit von therapierefraktären Krankheitsverläufen bei gMG-Patienten

Autor(en) (Jahr)	Cortés-Vicente <i>et al.</i> (2022) [22]	Rath <i>et al.</i> (2020) [23]
Population/ Diagnose- kriterium	N = 990 MG-Patienten Bestätigte MG-Diagnose mittels klinischer Befunde/Autoantikörpernachweis/elektrophysiologische Untersuchungen	N = 126 gMG-Patienten Diagnose mittels typischer MG-Symptome/Autoantikörpernachweis
Angaben zum Antikörper- status	<u>Refraktäre MG:</u> N = 84 Anteil AChR-AK-positiv (n [%]): 68 (81 %) Anteil AChR-AK-positiv / MuSK (n [%]): 1 (1,2 %) <u>Nicht-refraktäre MG:</u> N = 906 Anteil AChR-AK-positiv (n [%]): 774 (85,4 %) Anteil AChR-AK-positiv / MuSK (n [%]): 1 (0,1 %)	<u>Refraktäre gMG:</u> N = 14 Anteil AChR-AK-positiv (n [%]): 10 (71,4 %) <u>Nicht-refraktäre gMG:</u> N = 112 Anteil AChR-AK-positiv (n [%]): 99 (88,4 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Folgenden werden die zwei identifizierten Studien kurz vorgestellt und die Herleitung des Anteils der **AChR-AK-positiven gMG-Patienten** erläutert.

Cortés-Vicente *et al.* (2022) untersuchten immunologische und therapeutische Merkmale bei Patienten mit refraktärer MG [22]. Dabei handelte es sich um eine multizentrische Querschnittstudie, bei der retrospektiv Registerdaten des spanischen Registers für Neuromuskuläre Erkrankungen (NMD-ES) ausgewertet wurden. Betrachtet wurden N = 990 MG-Patienten, die zwischen 2000 und 2017 in das Register aufgenommen wurden. Es wurden nur Patienten in die Analyse eingeschlossen, die eine bestätigte MG-Diagnose aufwiesen. Für die Bestätigung wurden klinische Befunde, Autoantikörpernachweise und elektrophysiologische Untersuchungen herangezogen. Aus den, in Tabelle 3-9 aufgeführten, Angaben zum Antikörperstatus geht hervor, dass 69 (82 %) von 84 Patienten mit refraktärer MG und 775 (85,5 %) von 906 Patienten mit nicht refraktärer MG AChR-AK-positiv sind (eigene Berechnungen).

Im Rahmen einer retrospektiven Beobachtungsstudie bewerten **Rath *et al.* (2020)** die Häufigkeit von therapierefraktären sowie therapieansprechenden Krankheitsverläufen bei gMG-Patienten [23]. Dabei führten sie eine monozentrische Studie am Neuromuskulären Zentrum des Instituts für Neurologie am Universitätsklinikum Wien durch. Im Zeitraum von 2000 bis 2016 wurden ausschließlich gMG-Patienten (N = 126) betrachtet, deren Erkrankung sich innerhalb des ersten Jahres nach Krankheitsbeginn generalisierte und zu denen Follow-up-Daten von mindestens 2 Jahren zur Verfügung standen. Weiterhin wurden sie in die Analyse miteingeschlossen, sofern sie typische Symptome und AK aufwiesen. Aus den, in Tabelle 3-9 aufgeführten,

Angaben zum Antikörperstatus geht hervor, dass 10 (71,4 %) von 14 Patienten mit refraktärer gMG und 99 (88,4 %) von 112 Patienten mit nicht refraktärer gMG AChR-AK-positiv sind.

Die Spanne für den AChR-AK-Status der gMG-Patienten, die sich aus der Studie von Rath *et al.* (2020) ergibt, schließt die Patientenspanne aus der Studie von Cortés-Vicente *et al.* (2022) mit ein. Damit ergibt sich eine absolute Gesamtspanne von **71,4 % bis 88,4 %** gMG-Patienten, die AChR-AK-positiv sind.

Angewendet als absolute Ober- bzw. Untergrenze auf die in Schritt 2 ermittelten Patientenzahlen, lässt sich damit für **Deutschland** eine absolute Patientenspanne von **11 874 bis 23 415** Patienten **mit einer AChR-AK-positiven gMG** berechnen.

Schritt 4: Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere in Deutschland

Mit der ausschließlichen Betrachtung der AChR-AK-positiven gMG-Patienten könnte die Zielpopulation überschätzt sein, da der Patientenanteil, der trotz Standardbehandlung eine zusätzliche Therapie benötigt, nicht berücksichtigt würde. Die aktuelle S2k-Leitlinie für Myasthene Syndrome liefert eine hinreichende Annäherung an die Definition der Patienten mit Bedarf an einer Zusatztherapie. Um denjenigen Anteil der AChR-AK-positiven gMG-Patienten zu schätzen, der **eine hohe Krankheitsaktivität/-schwere** aufweist, wird die folgende Definition herangezogen.

Die (hoch-)aktive gMG (inklusive „therapierefraktärer“ MG) wird wie folgt definiert:

1. Moderater/hocher MGFA-Status (\geq MGFA IIb) und/oder mindestens zwei rezidivierende schwere Exazerbationen/myasthene Krisen mit Notwendigkeit der therapeutischen Intervention (IVIg, PE, IA) innerhalb eines Jahres nach Diagnosestellung trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
2. Anhaltende, alltagsrelevante Symptomatik (\geq MGFA IIa) und schwere Exazerbation/myasthene Krise innerhalb des letzten Jahres trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie, oder
3. Anhaltende, alltagsrelevante auch milde/moderate Symptomatik (\geq MGFA IIa) über mehr als zwei Jahre trotz adäquater verlaufsmodifizierender und symptomatischer Therapie [13].

Das zeigt, dass AChR-AK-positive gMG-Patienten anhand ihrer MGFA-Klasse in die Patientenpopulation der gMG mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere und Bedarf an einer Zusatztherapie eingruppiert werden können. Damit eröffnet sich der Weg, diesen Patientenanteil über die Zuordnung in die MGFA-Klassen II bis IV zu schätzen. Die MGFA-Klasse V umfasst intubationsbedürftige Patienten mit und ohne Beatmung in einer myasthenen Krise, welche gemäß der aktuellen S2k Leitlinie für Myasthene Syndrome nicht für eine Therapie mit Efgartigimod alfa in Frage kommen.

In den Baselinecharakteristika der Studien von Cortés-Vicente *et al.* (2022) und Rath *et al.* (2020) wurden ebenfalls Angaben zu der MGFA-Klasse gemacht (siehe Tabelle 3-10). Damit stehen empirische Daten zu der Verteilung von Patienten innerhalb der Risikoklasse zur Verfügung. In den Studien wurde die MGFA-Klasse für die Patienten sowohl zum Zeitpunkt des individuellen Krankheitsbeginns als auch die individuell jemals höchst erreichte MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum) erhoben. Letztere ermöglicht die Schätzung einer gMG-Patientenanzahl nach Erstdiagnose und der Notwendigkeit einer zusätzlichen Therapie zur Standardtherapie. Das heißt, mit Einbezug dieser Patientenverteilung werden ebenfalls Patienten berücksichtigt, die im Krankheitsverlauf in einer potenziell höheren MGFA-Klasse verordnet sind und Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie benötigen.

Die folgende Tabelle 3-10 fasst die Angaben der beiden Studien zur maximalen MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum) zusammen.

Tabelle 3-10: Angaben der identifizierten Studien zur Risikoklassifizierung (MGFA-Klasse) der maximalen MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum)

Autor(en) (Jahr)	Cortés-Vicente <i>et al.</i> (2022) [22]	Rath <i>et al.</i> (2020) [23]
Population	N = 990 MG-Patienten	N = 126 gMG-Patienten
Maximale MGFA-Klassifikation (im Erhebungszeitraum):	<p><u>Refraktäre MG:</u> N = 84</p> <p>I: 6 (7,1 %) II: 13 (15,5 %) III: 30 (35,7 %) IV: 20 (23,8 %) V: 9 (10,7 %) Unbekannt: 6 (7,1%)</p> <p><u>Nicht-refraktäre MG:</u> N = 906</p> <p>I: 247 (27,3 %) II: 260 (28,7 %) III: 213 (23,5 %) IV: 76 (8,4 %) V: 61 (6,7 %) Unbekannt: 49 (5,4 %)</p>	<p><u>Refraktäre gMG:</u> N = 14</p> <p>I: --- II: --- III: 9 (64,3 %) IV: 4 (28,6 %) V: 1 (7,1 %)</p> <p><u>Nicht-refraktäre gMG:</u> N = 112</p> <p>I: --- II: 68 (60,7 %) III: 22 (19,6 %) IV: 14 (12,5 %) V: 8 (7,1%)</p>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Im Folgenden wird die Herleitung des Anteils der Patienten, die in eine MGFA-Klasse II bis IV eingeordnet werden können, erläutert.

Bei der individuell jemals höchst erreichten MGFA-Klasse (im Erhebungszeitraum) hatten bei Cortés-Vicente *et al.* (2022) 63 (75,0 %) von den 84 refraktären MG-Patienten und

549 (60,6 %) von den 906 nicht-refraktären MG-Patienten eine MGFA-Klasse II bis IV. Hingegen wurden bei Rath *et al.* (2020) 13 (92,9 %) von 14 refraktären gMG-Patienten und 104 (92,9 %) von 112 nicht-refraktären gMG-Patienten in diese Klassen eingruppiert.

Auf Grundlage der berechneten Anteile für Patienten mit einer individuell jemals höchst erreichten MGFA-Klasse II bis IV aus den Studien von Cortés-Vicente *et al.* (2022) und Rath *et al.* (2020) lässt sich eine absolute Ober- und Untergrenze bilden. Diese liegt damit bei **60,6 % bis 92,9 %** für den Anteil der AChR-AK-positiven gMG-Patienten **mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere (MGFA-Klasse II bis IV)**. Angewendet auf die ermittelten Patientenzahlen aus Schritt 3 ergibt sich für Deutschland eine absolute Spanne von **7 196 bis 21 743** gMG-Patienten, die AChR-AK-positiv sind, an einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere (MGFA-Klasse II bis IV) leiden.

Schritt 5: Patienten in der GKV-Zielpopulation

Die Berechnung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation erfolgte außerdem unter Berücksichtigung des Anteils der Patienten in der GKV im Anwendungsgebiet. Im Jahr 2022 lebten laut statistischem Bundesamt 84 242 200 Personen in Deutschland. Laut GKV-Jahresdurchschnitt 2022 waren im selben Jahr 73 629 888 Personen (d. h. ein Anteil von 87,4 %) gesetzlich krankenversichert. Unter Anwendung dieses Anteils ergibt sich in der **GKV-Zielpopulation** für das Bezugsjahr 2022 eine absolute Patientenspanne von **6 290 bis 19 004** Patienten, die **eine AChR-AK-positive gMG mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere** aufweisen.

Alle Berechnungen sind der beigefügten Excel-Tabelle zu entnehmen [80].

Diskussion der methodischen und sonstigen Limitationen der Herleitung

Die hier abgeleitete absolute Patientenspanne von **6 290 bis 19 004** für das Anwendungsgebiet in der **GKV-Zielpopulation**, ist deutlich breiter und höher als die verabschiedeten Patientenzahlen im Ravulizumab-Beschluss. Bei der hier vorliegenden Herleitung der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation handelt es sich um eine validere Schätzung, da die empirische Herleitungsstrategie nicht ausschließlich refraktäre Patienten berücksichtigt, sondern die in der S2k-Leitlinie im Frühjahr 2023 veröffentlichte Definition der (hoch-)aktiven gMG (inklusive „therapierefraktärer“ MG) anhand von europäischen Daten operationalisiert. Dieser Ansatz orientiert sich eng an der Definition der S2k-Leitlinie, in der die MGFA-Klassifizierung als Ausgangspunkt herangezogen wird, um Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere zu identifizieren. Des Weiteren werden in der vorliegenden Herleitung die aktuellsten in der Literatur berichteten Prävalenzangaben aus den Studien von Mevius *et al.* (2023) und Wartmann *et al.* (2023) berücksichtigt. Diese beziehen sich auf Deutschland, so dass die Angaben auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar sind.

Die hier durchgeführten Berechnungen basieren auf Prävalenzangaben, die auf die deutsche Allgemeinbevölkerung extrapoliert sind. Um Berechnungen basierend auf gleicher Ausgangsbasis durchzuführen, wurden im ersten Herleitungsschritt ebenfalls Bevölkerungszahlen für die deutsche Allgemeinbevölkerung herangezogen. Dabei werden sowohl Erwachsene als auch

Kinder in die Bestimmung der MG-Prävalenz für Deutschland miteinbezogen. Bei etwa 10 % der MG-Patienten handelt es sich um Kinder im Alter unter 17 Jahren [13]. Da sich das Anwendungsgebiet allerdings ausschließlich auf erwachsene Patienten bezieht, ist die Angabe mit Unsicherheit verbunden und überschätzt möglicherweise die Prävalenz von erwachsenen MG-Patienten in Deutschland.

Des Weiteren wurden für die Berechnungen in Herleitungsschritt 4 zwei Studien herangezogen, aus denen mittels der Baselinecharakteristika hervorgeht, welcher Anteil auf Patienten der jeweils höchst erreichten MGFA-Klasse II bis IV entfällt. Es ist anzumerken, dass es sich bei der Schätzung der Zielpopulation um eine Hochrechnung auf den **Patientenanteil mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere** mittels der, in den Studien angegebenen, Patientenanteile der MGFA-Klassen II bis IV handelt und dies mit Unsicherheiten verbunden ist. Es wurde eine absolute Unter- und Obergrenze der Risikoklasse der „maximal höchst erreichten MGFA-Klasse II bis IV (im Erhebungszeitraum)“ gebildet. Die Berechnung der Zielpopulation berücksichtigt demnach denjenigen Patientenanteil, der aufgrund einer hohen Krankheitsaktivität/-schwere trotz Standardbehandlung Efgartigimod als Zusatztherapie benötigt.

3.2.5 Angabe der Anzahl der Patienten mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-11 die Anzahl der Patienten an, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, und zwar innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht. Die hier dargestellten Patientengruppen sollen sich unmittelbar aus der Nutzenbewertung in Modul 4 ergeben. Ziehen Sie hierzu die Angaben aus Modul 4, Abschnitt 4.4.3 heran und differenzieren Sie ggf. zwischen Patientengruppen mit unterschiedlichem Ausmaß des Zusatznutzens. Fügen Sie für jede Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-11: Anzahl der Patienten, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, mit Angabe des Ausmaßes des Zusatznutzens (zu bewertendes Arzneimittel)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel)	Bezeichnung der Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen	Ausmaß des Zusatznutzens	Anzahl der Patienten in der GKV
Efgartigimod (Vyvgart®)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	beträchtlich	6 290 – 19 004
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-11 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zu Prävalenz und Inzidenz (wie im Abschnitt 3.2.3 angegeben) heran.

Für die Zielpopulation, die der in Abschnitt 3.2.4 hergeleiteten Anzahl gesetzlich versicherter Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod alfa (Vyvgart®) entspricht, wird ein beträchtlicher Zusatznutzen im Sinne der Verfahrensordnung des G-BA beansprucht.

3.2.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.2

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Sollten keine offiziellen Quellen verfügbar sein, sind umfassende Informationen zum methodischen Vorgehen bei der Datengewinnung und Auswertung erforderlich (u. a. Konkretisierung der Fragestellung, Operationalisierungen, Beschreibung der Datenbasis [u. a. Umfang und Ursprung der Datenbasis, Erhebungsjahr/e, Ein- und Ausschlusskriterien], Patientenrekrutierung, Methode der Datenauswertung, Repräsentativität), die eine Beurteilung der Qualität und Repräsentativität der epidemiologischen Informationen erlauben. Bitte orientieren Sie sich im Falle einer Sekundärdatenanalyse an den aktuellen Fassungen der Leitlinien Gute Praxis Sekundärdatenanalyse und Guter Epidemiologischer Praxis sowie an STROSA, dem Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Für die Abschnitte 3.2.1 und 3.2.2 wurden relevante Publikationen durch eine orientierende Literaturrecherche identifiziert und für die Beschreibung und Charakterisierung der Myasthenia gravis herangezogen. Darüber hinaus wurden Informationen aus Fachinformationen sowie aus deutschen und internationalen Leitlinien entnommen.

Neben bereits in anderen relevanten Nutzenbewertungsverfahren verwendeten Quellen wie dem Jahresbericht des GKV und des statistischen Bundesamtes wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche mit der zu bewertenden Krankheit bezüglich Angaben zur Prävalenz und Inzidenz in den Datenbanken MEDLINE und der Cochrane Library am 24. Januar 2024 durchgeführt. Für jede Datenbank wurde eine angepasste Suchstrategie verwendet. Auf Einschränkungen der Suchkriterien bezüglich des Publikationszeitraums oder der Sprache wurde verzichtet.

In der nachfolgende Tabelle 3-12 und Tabelle 3-13 ist die Suchstrategie der systematischen Literaturrecherche dargestellt.

Tabelle 3-12: Suchstrategie (MEDLINE)

Datenbankname	MEDLINE	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	24.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"myasthenia gravis"[Mesh] OR "myasthenia gravis"[tiab]	21 184
#2	"goldflam"[tiab] AND ("disease"[tiab] OR "syndrome"[tiab])	23
#3	#1 OR #2	21 184
#4	"Epidemiology"[Mesh] OR "epidemiolog*"[tiab] OR "prevalen*"[tiab] OR "inciden*"[tiab] OR "regist*"[tiab] OR "cohort-stud*"[tiab] OR ("population"[tiab] AND "based"[tiab])	3 333 631
#5	#3 AND #4	1 712
#6	#3 AND #4 Filters: from 2013 - 2023	953
#7	#3 AND #4 Filters: from 2017 - 2023	727

Tabelle 3-13: Suchstrategie (Cochrane)

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	24.01.2024	
Zeitsegment	Keine Einschränkung	
Suchfilter	Nur Cochrane Reviews	
Zeile	Suche	Treffer
#1	MeSH descriptor: [Myasthenia Gravis] explode all trees	338
#2	"myasthenia gravis":ti,ab,kw	884
#3	"goldflam":ti,ab,kw AND ("disease":ti,ab,kw OR "syndrome":ti,ab,kw)	0
#4	#1 OR #2 OR #3	897
#5	epidemiolog*:ti,ab,kw OR prevalen*:ti,ab,kw OR inciden*:ti,ab,kw OR regist*:ti,ab,kw OR (cohort:ti,ab,kw AND stud*:ti,ab,kw) OR (population:ti,ab,kw AND based:ti,ab,kw)	432 649
#6	#4 AND #5	184
	Cochrane Reviews	10
	Cochrane Protocols	
	Trials	174
	Editorials	
	Special Collections	
	Clinical Answers	

Die bibliografische Literaturrecherche nach Publikationen ergab insgesamt 737 Treffer wie in

Abbildung 3-2 dargestellt. Die Publikationen wurden anschließend gemäß der in Tabelle 3-14 dargestellten, vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Tabelle 3-14: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach Studien mit epidemiologischen Maßzahlen für die MG in Deutschland)

Kriterium	Nummer	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	A1	Berichterstattung bezieht sich auf eine Studienpopulation in Deutschland oder Europa	Daten nicht für Deutschland oder Europa	Identifikation relevanter epidemiologischer Maßzahlen mit Bezug auf eine deutsche oder europäische Population
Outcome	A2	Berichterstattung liefert Inzidenz- oder Prävalenzraten zur MG oder gMG	Keine Angaben zur Inzidenz/Prävalenz der gMG/MG oder Angaben nicht extrahierbar	Identifikation relevanter Maßzahlen, auf Grundlage dessen Hochrechnungen angestellt werden können
Publikationstyp	A3	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Datengenerierung unklar (Methodik nicht/unvollständig berichtet)	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
Weiteres	A4	Berichterstattung kann als Volltext eingesehen werden	Keine Vollpublikation/Publication nicht auffindbar	Identifikation von epidemiologischen Maßzahlen und genauen Informationen zu der Studiendurchführung und Methodik
	A5	Berichterstattung ist auf Deutsch oder Englisch	Artikel nicht auf Deutsch oder englisch	Identifikation von Publikationen in relevanten Sprachen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Unter Berücksichtigung der oben erwähnten Ein- und Ausschlusskriterien wurden die in Tabelle 3-15 dargestellten Publikationen bei dem Volltextscreening ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 3-15: Liste der Publikationen, die bei dem Volltextscreening im Zuge der systematischen Literaturrecherche ein-/ ausgeschlossen wurden

Nr.	Erstautor	Titel	Jahr	Ausschlussgrund
1	Antonini, G., <i>et al.</i> [74]	Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy	2023	eingeschlossen
2	Antonioni, A., <i>et al.</i> [73]	The Incidence of Myasthenia Gravis in the Province of Ferrara, Italy, in the Period of 2008-2022: An Update on a 40-Year Observation and the Influence of the COVID-19 Pandemic	2024	eingeschlossen
3	Bubuioc, A.M., <i>et al.</i> [82]	The epidemiology of myasthenia gravis	2021	A1
4	Dresser, L., <i>et al.</i> [83]	Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations	2021	A1
5	Herr, K.J., <i>et al.</i> [84]	The growing burden of generalized myasthenia gravis: a population-based retrospective cohort study in Taiwan	2023	A1
6	Mevius, A., <i>et al.</i> [75]	Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany	2023	eingeschlossen
7	Pascuzzi, R.M., <i>et al.</i> [85]	Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: New Developments in Diagnosis and Treatment	2022	A2
8	Rodrigues, E., <i>et al.</i> [86]	Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis	2024	A1
9	Salari, N., <i>et al.</i> [87]	Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis	2021	A1
10	Salort-Campana, E., <i>et al.</i> [76]	Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA)	2023	eingeschlossen
11	Shen, J., <i>et al.</i> [88]	Inter-relationship among myasthenia gravis, WHO histology, and Masaoka clinical stage and effect on surgical methods in patients with thymoma: a retrospective cohort study	2018	A1
12	Stascheit, F., <i>et al.</i> [89]	Risk and course of COVID-19 in immunosuppressed patients with myasthenia gravis	2023	A2
13	Wartmann, H., <i>et al.</i> [77]	Incidence, prevalence, hospitalization rates and treatment patterns in myasthenia gravis: A 10-year real-world data analysis of German claims data	2023	eingeschlossen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

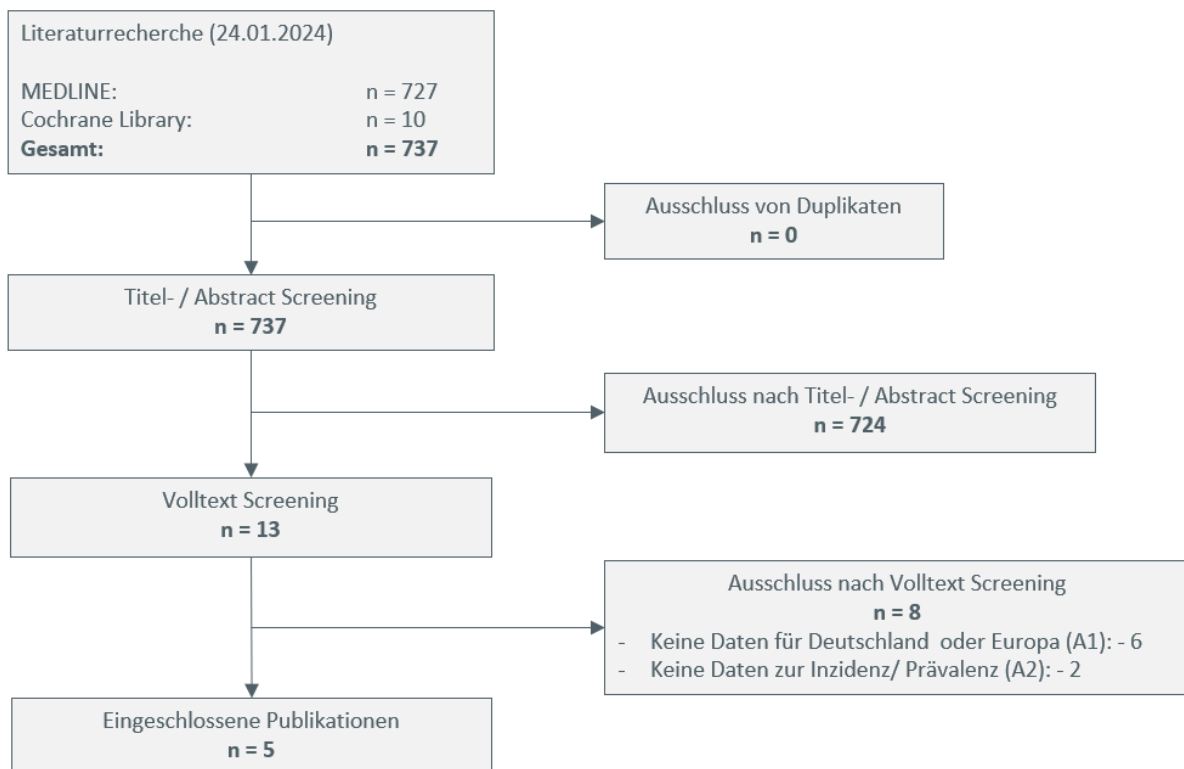


Abbildung 3-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche

Die Angaben zum Bevölkerungsstand in Deutschland und zur Anzahl der GKV-Versicherten wurden den veröffentlichten Statistiken auf den Internetseiten des Statistischen Bundesamts (DESTATIS) und dem Bericht zu den gesetzlich Versicherten in Deutschland entnommen [78; 81]. Weitere für die Herleitung verwendete Publikationen stammen aus einer ergänzende Hand- suchte in der MEDLINE Datenbank, dem RKI und den Fachgesellschaften. Für die Abschätzung des Anteils von AChR-AK-positiven gMG-Patienten mit hoher Krankheitsaktivität/-schwere wurden die Publikationen von Rath *et al.* (2020) und Cortés-Vicente *et al.* (2022) verwendet.

3.2.7 Referenzliste für Abschnitt 3.2

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.2.1 bis 3.2.6 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. argenx BV 2023. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023).
2. argenx BV 2023. Fachinformation: Vyvgart 1000 mg Injektionslösung (Stand: 12/2023).
3. Keller, C. W., Pawlitzki, M., Wiendl, H. & Lunemann, J. D. 2021. Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis. *Int J Mol Sci*, 22.
4. Grob, D., Brunner, N., Namba, T. & Pagala, M. 2008. Lifetime course of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 37, 141-9.
5. Sieb, J. P. 2014. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*, 175, 408-18.
6. Jacob, S. 2018. Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets. *Eur Neurol Rev*, 13(1), 18-20.
7. Neumann, B., Angstwurm, K., Mergenthaler, P., Kohler, S., Schonenberger, S., Bosel, J., Neumann, U., Vidal, A., Huttner, H. B., Gerner, S. T., 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, H. R. & German Myasthenic Crisis Study, G. 2020. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*, 94, e299-e313.
8. Gilhus, N. E., Skeie, G. O., Romi, F., Lazaridis, K., Zisimopoulou, P. & Tzartos, S. 2016. Myasthenia gravis - autoantibody characteristics and their implications for therapy. *Nat Rev Neurol*, 12, 259-68.
9. Gilhus, N. E., Tzartos, S., Evoli, A., Palace, J., Burns, T. M. & Verschuuren, J. 2019. Myasthenia gravis. *Nat Rev Dis Primers*, 5, 30.
10. Phillips, W. D. & Vincent, A. 2016. Pathogenesis of myasthenia gravis: update on disease types, models, and mechanisms. *F1000Res*, 5.
11. Lindstrom, J. M., Seybold, M. E., Lennon, V. A., Whittingham, S. & Duane, D. D. 1976. Antibody to acetylcholine receptor in myasthenia gravis. Prevalence, clinical correlates, and diagnostic value. *Neurology*, 26, 1054-9.
12. Huda, S., Waters, P., Woodhall, M., Leite, M. I., Jacobson, L., De Rosa, A., Maestri, M., Ricciardi, R., Heckmann, J. M., Maniaol, A., Evoli, A., Cossins, J., Hilton-Jones, D. & Vincent, A. 2017. IgG-specific cell-based assay detects potentially pathogenic MuSK-Abs in seronegative MG. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*, 4, e357.

13. 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*.
14. Balandina, A., Lecart, S., Darteville, P., Saoudi, A. & Berrih-Aknin, S. 2005. Functional defect of regulatory CD4(+)CD25+ T cells in the thymus of patients with autoimmune myasthenia gravis. *Blood*, 105, 735-41.
15. Lehnerer, S., Jacobi, J., Schilling, R., Grittner, U., Marbin, D., Gerischer, L., Stascheit, F., Krause, M., Hoffmann, S. & Meisel, A. 2021. Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective. *J Neurol*.
16. Jacob, S. 2018. Myasthenia Gravis - A Review of Current Therapeutic Options. *Eur Neurol Rev*, 13(2), 86-92.
17. Daha, N. A., Banda, N. K., Roos, A., Beurskens, F. J., Bakker, J. M., Daha, M. R. & Trouw, L. A. 2011. Complement activation by (auto-) antibodies. *Mol Immunol*, 48, 1656-65.
18. Twork, S., Wiesmeth, S., Klewer, J., Pohlau, D. & Kugler, J. 2010. Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients. *Health Qual Life Outcomes*, 8, 129.
19. Juel, V. C. & Massey, J. M. 2007. Myasthenia gravis. *Orphanet J Rare Dis*, 2, 44.
20. Vincent, A., Clover, L., Buckley, C., Grimley Evans, J., Rothwell, P. M. & Survey, U. K. M. G. 2003. Evidence of underdiagnosis of myasthenia gravis in older people. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 74, 1105-8.
21. Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA) 2024. *MGFA Clinical Classification* [Online]. Verfügbar unter: <https://myasthenia.org/Portals/0/MGFA%20Classification.pdf>.
22. Cortés-Vicente, E., Álvarez-Velasco, R., Pla-Junca, F., Rojas-Garcia, R., Paradas, C., Sevilla, T., Casanovas, C., Gómez-Caravaca, M. T., Pardo, J., Ramos-Fransi, A., Pelayo-Negro, A. L., Gutiérrez-Gutiérrez, G., Turon-Sans, J., López de Munain, A., Guerrero-Sola, A., Jericó, I., Martín, M. A., Mendoza, M. D., Morís, G., Vélez-Gómez, B., Garcia-Sobrino, T., Pascual-Goñi, E., Reyes-Leiva, D., Illa, I. & Gallardo, E. 2022. Drug-refractory myasthenia gravis: Clinical characteristics, treatments, and outcome. *Annals of clinical and translational neurology*, 9, 122-31.
23. Rath, J., Brunner, I., Tomschik, M., Zulehner, G., Hilger, E., Krenn, M., Paul, A., Cetin, H. & Zimprich, F. 2020. Frequency and clinical features of treatment-refractory myasthenia gravis. *J Neurol*, 267, 1004-11.
24. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 07/2023).

25. Schneider-Gold, C., Hagenacker, T., Melzer, N. & Ruck, T. 2019. Understanding the burden of refractory myasthenia gravis. *Ther Adv Neurol Disord*, 12, 1756286419832242.
26. Schroeter, M., Berger, B., Blaes, F., Hagenacker, T., Jander, S., Kaiser, J., Kalischewski, P., Lee, D.-H., Ruck, T. & Schara, U. 2021. A Sum Score to Define Therapy-Refractory Myasthenia Gravis: A German Consensus. *Journal of Central Nervous System Disease*, 13, 1179573521989151.
27. Silvestri, N. J. & Wolfe, G. I. 2014. Treatment-refractory myasthenia gravis. *Journal of clinical neuromuscular disease*, 15, 167-78.
28. Mantegazza, R., Bonanno, S., Camera, G. & Antozzi, C. 2011. Current and emerging therapies for the treatment of myasthenia gravis. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 7, 151-60.
29. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
30. Garzon-Orjuela, N., van der Werf, L., Prieto-Pinto, L. C., Lasalvia, P., Castaneda-Cardona, C. & Rosselli, D. 2019. Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature. *Intractable Rare Dis Res*, 8, 231-8.
31. Keesey, J. C. 2004. Clinical evaluation and management of myasthenia gravis. *Muscle Nerve*, 29, 484-505.
32. Ruiter, A. M., Verschuuren, J. & Tannemaat, M. R. 2021. Prevalence and associated factors of fatigue in autoimmune myasthenia gravis. *Neuromuscul Disord*, 31, 612-21.
33. Hoffmann, S., Ramm, J., Grittner, U., Kohler, S., Siedler, J. & Meisel, A. 2016. Fatigue in myasthenia gravis: risk factors and impact on quality of life. *Brain Behav*, 6, e00538.
34. Frost, A., Svendsen, M. L., Rahbek, J., Stapelfeldt, C. M., Nielsen, C. V. & Lund, T. 2016. Labour market participation and sick leave among patients diagnosed with myasthenia gravis in Denmark 1997-2011: a Danish nationwide cohort study. *BMC Neurol*, 16, 224.
35. Guastafierro, E., Tramacere, I., Toppo, C., Leonardi, M., Mantegazza, R., Bonanno, S., Frangiamore, R. & Raggi, A. 2020. Employment in Myasthenia Gravis: A Systematic Literature Review and Meta-Analysis. *Neuroepidemiology*, 54, 304-12.
36. Schepelmann, K., Winter, Y., Spottke, A. E., Claus, D., Grothe, C., Schroder, R., Heuss, D., Vielhaber, S., Mylius, V., Kiefer, R., Schrank, B., Oertel, W. H. & Dodel, R. 2010. Socioeconomic burden of amyotrophic lateral sclerosis, myasthenia gravis and facioscapulohumeral muscular dystrophy. *J Neurol*, 257, 15-23.
37. Law, C., Flaherty, C. V. & Bandyopadhyay, S. 2020. A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis. *Cureus*, 12, e9184.

38. Boscoe, A. N., Xin, H., L'Italien, G. J., Harris, L. A. & Cutter, G. R. 2019. Impact of Refractory Myasthenia Gravis on Health-Related Quality of Life. *J Clin Neuromuscul Dis*, 20, 173-81.
39. Harris, L., Graham, S., MacLachlan, S., Exuzides, A. & Jacob, S. 2019. Healthcare resource utilization by patients with treatment-refractory myasthenia gravis in England. *J Med Econ*, 22, 691-7.
40. Sarah, D., Glenn, P., Sandra, P., Jon, B., Silvia, C., Casey, Q., Laura, D., Mark, L., Jacqueline, P., Sonia, B.-A., Kristl, G. C., Srikanth, M., Renato, M., Francesco, S., Andreas, M., Guillaume, B., Hiroyuki, M. & Janssen, M. F. 2023. Patient-reported burden of myasthenia gravis: baseline results of the international prospective, observational, longitudinal real-world digital study MyRealWorld-MG. *BMJ Open*, 13, e066445.
41. Sussman, J., Farrugia, M. E., Maddison, P., Hill, M., Leite, M. I. & Hilton-Jones, D. 2015. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Pract Neurol*, 15, 199-206.
42. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Anlage VI zum Abschnitt K der Arzneimittel-Richtlinie - Verordnungsfähigkeit von zugelassenen Arzneimitteln in nicht zugelassenen Anwendungsgebieten (sog. Off-Label-Use) - letzte Änderung in Kraft getreten am: 24.06.2023.
43. Mehndiratta, M. M., Pandey, S. & Kuntzer, T. 2014. Acetylcholinesterase inhibitor treatment for myasthenia gravis. *Cochrane Database Syst Rev*, CD006986.
44. Farmakidis, C., Pasnoor, M., Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. 2018. Treatment of Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 36, 311-37.
45. Hormosan Pharma GmbH 2023. Fachinformation. Kalymin® 10 N (Stand: Oktober 2023).
46. Tomschik, M., Hilger, E., Rath, J., Mayer, E.-M., Fahrner, M., Cetin, H., Löscher, W. N. & Zimprich, F. 2020. Subgroup stratification and outcome in recently diagnosed generalized myasthenia gravis. *Neurology*, 95, e1426-e36.
47. Yasir, M., Goyal, A., Bansal, P. & Sonthalia, S. 2020. Corticosteroid Adverse Effects. *StatPearls*. Treasure Island (FL, USA): StatPearls Publishing.
48. acis Arzneimittel GmbH 2022. Fachinformation. Prednison acis (Stand: 03/2022).
49. Pharmapol Arzneimittelvertrieb-GmbH 2021. Fachinformation. Okrido® (Stand: 05/2021).
50. Aspen Pharma Trading Limited 2023. Fachinformation. Imurek (Stand: Oktober 2023).
51. Urban, P. P., Jacobi, C. & Jander, S. 2018. Treatment Standards and Individualized Therapy of Myasthenia Gravis. *Neurology International Open*, 2, E84-E92.

52. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
53. Gilhus, N. E. 2017. Eculizumab: a treatment option for myasthenia gravis? *Lancet Neurol*, 16, 947-8.
54. ClinicalTrials.gov 2022. NCT01997229 - Safety and Efficacy of Eculizumab in Refractory Generalized Myasthenia Gravis (REGAIN Study). <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/results/NCT01997229?term=regain&type=Intr&cond=%22Neuromuscular+Diseases%22&phase=2&draw=2&rank=3>.
55. Vu, T., Meisel, A., Mantegazza, R., Annane, D., Katsuno, M., Aguzzi, R., Enayetallah, A., Beasley, K. N., Rampal, N. & Howard, J. F. 2022. Terminal complement inhibitor ravulizumab in generalized myasthenia gravis. *NEJM evidence*, 1, EVIDoa2100066.
56. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Vyvgart, International non-proprietary name: Efgartigimod alfa Procedure No. EMEA/H/C/005849/X/0003.
57. European Medicines Agency (EMA) 2023. ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Zilbrysq 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Zilbrysq 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Zilbrysq 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - 08/12/2023; no update).
58. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Zilbrysq, International non-proprietary name: Zilucoplan Procedure No. EMEA/H/C/005450/0000.
59. Bril, V., Druzdz, A., Grosskreutz, J., Habib, A. A., Mantegazza, R., Sacconi, S., Utsugisawa, K., Vissing, J., Vu, T., Boehnlein, M., Bozorg, A., Gayfieva, M., Greve, B., Woltering, F., Kaminski, H. J. & team, M. G. s. 2023. Safety and efficacy of rozanolixizumab in patients with generalised myasthenia gravis (MycarinG): a randomised, double-blind, placebo-controlled, adaptive phase 3 study. *Lancet Neurol*, 22, 383-94.
60. Sacca, F., Pane, C., Espinosa, P. E., Sormani, M. P. & Signori, A. 2023. Efficacy of innovative therapies in myasthenia gravis: A systematic review, meta-analysis and network meta-analysis. *Eur J Neurol*, 30, 3854-67.
61. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation. Ultomiris 300 mg/1100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023).
62. Alexion Pharma Germany GmbH 2022. Leitfaden für die sichere Anwendung – Patienten (Ultomiris, Ravulizumab).
63. Alexion Pharma Germany GmbH 2019. Wichtige sicherheitsrelevante Informationen für Patienten/Eltern zur Behandlung mit Soliris®.

64. Brinkhaus, M., Pannecoucke, E., van der Kooi, E. J., Bentlage, A. E. H., Derksen, N. I. L., Andries, J., Balbino, B., Sips, M., Ulrichs, P., Verheesen, P., de Haard, H., Rispens, T., Savvides, S. N. & Vidarsson, G. 2022. The Fab region of IgG impairs the internalization pathway of FcRn upon Fc engagement. *Nat Commun*, 13, 6073.
65. Shaikh, O. A., Idrees, R., Aftab, R. M., Shaikh, G., Ochani, S. & Ullah, K. 2023. Efgartigimod: a breakthrough medicine for myasthenia gravis. *IJS Global Health*, 6, e99.
66. Ulrichs, P., Guglietta, A., Dreier, T., van Bragt, T., Hanssens, V., Hofman, E., Vankerckhoven, B., Verheesen, P., Ongenaes, 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. *J Clin Invest*, 128, 4372-86.
67. 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. & Group, A. I. S. 2021. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*, 20, 526-36.
68. European Medicines Agency (EMA) 2023. ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Vyvgart 20 mg/mL concentrate for solution for infusion - Last updated: 20/12/2023.
69. argenx Germany GmbH 2022. Nachberechnungen zu Efgartigimod. Studie ARGX-113-1704 (ADAPT).
70. European Medicines Agency (EMA) 2023. ANNEX I - SUMMARY OF PRODUCT CHARACTERISTICS - Ultomiris 300 mg/3 mL concentrate for solution for infusion - Ultomiris 1 100 mg/11 mL concentrate for solution for infusion - Ultomiris 300 mg/30 mL concentrate for solution for infusion - Last updated: 26/09/2023
71. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
72. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+)
73. Antonioni, A., Raho, E. M., Carlucci, D., Sette, E., De Gennaro, R., Capone, J. G., Govoni, V., Casetta, I., Pugliatti, M. & Granieri, E. 2024. The Incidence of Myasthenia Gravis in the Province of Ferrara, Italy, in the Period of 2008 - 2022: An Update on a

- 40-Year Observation and the Influence of the COVID-19 Pandemic. *Journal of Clinical Medicine*, 13, 236.
74. Antonini, G., Habetswallner, F., Inghilleri, M., Mantegazza, R., Rodolico, C., Saccà, F., Sgarzi, M., deRuyck, F., Paci, S., Phillips, G., Crippa, L., Veronesi, C., Perrone, V. & Degli Esposti, L. 2023. Real world study on prevalence, treatment and economic burden of myasthenia gravis in Italy. *Heliyon*, 9, e16367.
75. Mevius, A., Jöres, L., Biskup, J., Heidbrede, T., Mahic, M., Wilke, T., Maywald, U., Lehnerer, S. & Meisel, A. 2023. Epidemiology and treatment of myasthenia gravis: a retrospective study using a large insurance claims dataset in Germany. *Neuromuscul Disord*, 33, 324-33.
76. Salort-Campana, E., Laforet, P., de Pouvourville, G., Crochard, A., Chollet, G., Nevoret, C., Emery, C., Bouée, S. & Tard, C. 2023. Epidemiology of myasthenia gravis in France: A retrospective claims database study (STAMINA). *Revue neurologique*.
77. Wartmann, H., Hoffmann, S., Ruck, T., Nelke, C., Deiters, B. & Volmer, T. 2023. Incidence, Prevalence, Hospitalization Rates, and Treatment Patterns in Myasthenia Gravis: A 10-Year Real-World Data Analysis of German Claims Data. *Neuroepidemiology*, 57, 121-8.
78. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2022. 12421-0002: Vorausberechneter Bevölkerungsstand: Deutschland, Stichtag, Varianten der Bevölkerungsvorausberechnung, Geschlecht, Altersjahre.
79. SmartStep Data Institute GmbH 2022. Incidence, prevalence, and treatment patterns in myasthenia gravis: A German real-world data analysis.
80. argenx Germany GmbH 2024. Zusatzberechnungen zur Prävalenz und Inzidenz der generalisierten Myasthenia gravis.
81. Gesetzliche Krankenversicherung (GKV) 2023. Mitglieder, mitversicherte Angehörige und Krankenstand. Jahresdurchschnitt 2022. Ergebnisse der GKV-Statistik KM1/14. (Stand: 31. März 2023).
82. Bubuioc, A. M., Kudebayeva, A., Turuspekova, S., Lisnic, V. & Leone, M. A. 2021. The epidemiology of myasthenia gravis. *Journal of medicine and life*, 14, 7-16.
83. Dresser, L., Wlodarski, R., Rezanian, K. & Soliven, B. 2021. Myasthenia Gravis: Epidemiology, Pathophysiology and Clinical Manifestations. *J Clin Med*, 10.
84. Herr, K. J., Shen, S. P., Liu, Y., Yang, C. C. & Tang, C. H. 2023. The growing burden of generalized myasthenia gravis: a population-based retrospective cohort study in Taiwan. *Frontiers in neurology*, 14, 1203679.
85. Pascuzzi, R. M. & Bodkin, C. L. 2022. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome: New Developments in Diagnosis and Treatment. *Neuropsychiatr Dis Treat*, 18, 3001-22.

86. Rodrigues, E., Umeh, E., Aishwarya, Navaratnarajah, N., Cole, A. & Moy, K. 2024. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis. *Muscle Nerve*, 69, 166-71.
87. Salari, N., Fatahi, B., Bartina, Y., Kazeminia, M., Fatahian, R., Mohammadi, P., Shohaimi, S. & Mohammadi, M. 2021. Global prevalence of myasthenia gravis and the effectiveness of common drugs in its treatment: a systematic review and meta-analysis. *Journal of translational medicine*, 19, 516.
88. Shen, J., Tie, H., Xu, A., Chen, D., Ma, D., Zhang, B., Zhu, C. & Wu, Q. 2018. Inter-relationship among myasthenia gravis, WHO histology, and Masaoka clinical stage and effect on surgical methods in patients with thymoma: a retrospective cohort study. *Journal of thoracic disease*, 10, 2981-90.
89. Stascheit, F., Grittner, U., Hoffmann, S., Mergenthaler, P., Schroeter, M., Ruck, T., Pawlitzki, M., Blaes, F., Kaiser, J. & Schara, U. 2023. Risk and course of COVID-19 in immunosuppressed patients with myasthenia gravis. *Journal of Neurology*, 270, 1-12.

3.3 Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung

Im Abschnitt 3.3 wird an mehreren Stellen gefordert, Spannen anzugeben, wenn dies an den entsprechenden Stellen zutrifft. Mit diesen Spannen ist in den nachfolgenden Tabellen konsequent weiterzurechnen, sodass daraus in Tabelle 3-23 Angaben für Jahrestherapiekosten pro Patient mit einer Unter- und Obergrenze resultieren.

Die Kosten sind sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für alle vom Gemeinsamen Bundesausschuss als zweckmäßige Vergleichstherapie bestimmten Therapien anzugeben.

Therapieabbrüche sind in Tabelle 3-7 bis Tabelle 3-23 nicht zu veranschlagen; sie sind im Abschnitt 3.3.6 darzustellen.

3.3.1 Angaben zur Behandlungsdauer

*Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-16 an, nach welchem Behandlungsmodus (z. B. kontinuierlich, in Zyklen, je Episode, bei Bedarf) das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie eingesetzt werden. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation sowie für die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Geben Sie die Anzahl der Behandlungen pro Patient **pro Jahr**, die Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen sowie die daraus resultierenden Behandlungstage **pro Jahr** an. Falls eine Therapie länger als ein Jahr dauert, jedoch zeitlich begrenzt ist, soll zusätzlich die Gesamttherapiedauer angegeben werden. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.*

Zur Ermittlung der Kosten der Therapie müssen Angaben zur Behandlungsdauer auf Grundlage der Fachinformation gemacht werden. Zunächst ist auf Grundlage der Fachinformation zu prüfen, ob es unterschiedliche Behandlungssituationen oder Behandlungsdauern gibt. Mit einer Behandlungssituation ist gemeint, dass für Patienten aufgrund unterschiedlicher Eigenschaften unterschiedliche Behandlungsdauern veranschlagt werden, z. B. 12 Wochen vs. 24 Wochen. Mit Behandlungsdauer ist hier gemeint, dass unabhängig von diesen in der Fachinformation vorgegebenen Patienteneigenschaften eine Spanne der Behandlungsdauer gewählt werden kann, z. B. 12 bis 15 Wochen. Die Angaben sind für jede Behandlungssituation einzeln zu machen. Ist für eine Behandlungssituation keine eindeutige Behandlungsdauer angegeben, sondern eine Zeitspanne, dann ist die jeweilige Unter- und Obergrenze anzugeben und bei den weiteren Berechnungen zu verwenden. Wenn aus der Fachinformation keine maximale Behandlungsdauer hervorgeht, ist die Behandlung grundsätzlich für ein Jahr anzusetzen, ansonsten die zulässige Anzahl an Gaben, z. B. maximal mögliche Anzahl der Zyklen pro Jahr.

Tabelle 3-16: Angaben zum Behandlungsmodus (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Anzahl Behandlungen pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Behandlungsdauer je Behandlung in Tagen (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (10 mg/kg Körpergewicht i.v.)	4,7 ^a	4
Efgartigimod s.c. (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (1 000 mg s.c.; gewichtsunabhängig)	4,7 ^a	4
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG.	<u>Kontinuierliche Therapie:</u> Infusionen alle 8 Wochen	6,5	1
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	<u>Kontinuierliche Therapie:</u> Infusionen alle 12 – 16 Tage	22,8 – 30,4	1
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studie ADAPT.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1-6]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-16 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Efgartigimod wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind angewendet [1; 2]. Die Angaben zu den Behandlungsmodi von Efgartigimod und den Wirkstoffen der zVT in Tabelle 3-16 wurden den entsprechenden Fachinformationen entnommen [1-4]. Dementsprechend erfolgt eine Behandlung mit Efgartigimod in Zyklen aus vier i.v. Infusionen, die im Abstand von jeweils einer Woche verabreicht werden. Die empfohlene Dosis zur i.v. Anwendung von Efgartigimod beträgt 10 mg/kg. Unter Verwendung einer 0,9%igen Natriumchloridlösung wird eine Infusionslösung mit einem Gesamtvolumen von 125 ml hergestellt, die über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht wird. Neben der Darreichung als i.v. Infusion ist auch eine gewichtsabhängige s.c. Darreichungsform zur Injektion verfügbar. Die empfohlene Dosis Efgartigimod beträgt hierbei gewichtsabhängig 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen, analog zur intravenösen Darreichungsform [2].

Die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgt gemäß der Fachinformation patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen und kann aus diesem Grund je nach Patient variieren. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als 7 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen [1; 2; 5].

Basierend auf Erfahrungen aus klinischen Entwicklungsprogramm der ADAPT+ Studie wurden die durchschnittlichen Behandlungszyklen pro Patient und Jahr für die folgende Kostenkalkulation herangezogen [1; 5; 6]. In den Studien erfolgte die klinische Bewertung anhand des MG-ADL-Scores. Nach Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus wurde eine erneute Behandlung eingeleitet, wenn die Patienten eine Verringerung des MG-ADL-Scores von < 2 Punkte im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungszyklus zeigten [5; 7; 8]. Der MG-ADL erhebt den Einfluss der Muskelschwäche auf die Aktivitäten des alltäglichen Lebens und spiegelt somit die Krankheitslast des Patienten wider. Eine Reduktion des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte wird als klinisch signifikante Verbesserung des Zustands des Patienten bewertet [9-12]. Eine Unterschreitung dieser Relevanzschwelle bedeutet für den Patienten das erneute Auftreten von Symptomen und bedingt eine erneute Behandlungsbedürftigkeit. Es liegen keine Informationen zu abweichender Frequenz an Behandlungszyklen vor, daher werden im Folgenden 4,7 Behandlungen pro Patient pro Jahr als Rechengrundlage verwendet [1; 2; 5].

Für die zVT Eculizumab (Soliris[®]) und Ravulizumab (Ultomiris[®]) sind gemäß den entsprechenden Fachinformationen kontinuierliche Therapieschemata zur Behandlung der chronischen gMG angedacht [3; 4]. Ein Absetzen der Therapien ist nicht empfohlen, sofern das Absetzen nicht klinisch angezeigt ist.

Ravulizumab wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG [4]. Gemäß Fachinformation besteht die Behandlung, unabhängig von Art und Umfang der Vorbehandlung der Patienten, aus einer Initialdosis gefolgt von Erhaltungsdosen. Im Folgenden wird auf die Darstellung der Initialdosis verzichtet, in Anlehnung an bisherige G-BA Beschlüsse von Ravulizumab [13]. Die als i.v. Infusion verabreichten Dosen werden auf Basis des Körpergewichts der Patienten ermittelt. Die Verabreichungsdauer für die Erhaltungsdosen beträgt mindestens 30 bis 55 Minuten [4]. Die Erhaltungsdosen werden entsprechend der Fachinformationen im Abstand von 8 Wochen bzw. 56 Tagen verabreicht, wodurch sich rechnerisch 6,5 Behandlungen pro Jahr ergeben ($365 \text{ Tage} / 56 = 6,5 \text{ Behandlungen}$).

Eculizumab wird angewendet zur Behandlung von erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit refraktärer gMG. Eculizumab wird als kontinuierliche Behandlung empfohlen, wenn ein Absetzen nicht klinisch angezeigt ist. Analog zu Ravulizumab werden auch für Eculizumab nur die Erhaltungsdosen dargestellt. Eculizumab wird als i.v. Infusion über mindestens 20 bis 45 Minuten verabreicht [3]. In der Erhaltungsphase werden die Patienten alle 12 – 16 Tage mit Eculizumab behandelt. Daraus ergeben sich zwischen 22,8 Behandlungen ($365 \text{ Tage} / 16 = 22,8 \text{ Behandlungen}$) und 30,4 Behandlungen pro Jahr ($365 \text{ Tage} / 12 = 30,4 \text{ Behandlungen}$).

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-17 die Behandlungstage pro Patient pro Jahr für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie an. Machen Sie diese Angaben getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Die Behandlungstage pro Patient pro Jahr ergeben sich aus der Anzahl der Behandlungen pro Patient pro Jahr und der Behandlungsdauer je Behandlung (siehe Tabelle 3-16). Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-17: Behandlungstage pro Patient pro Jahr (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungsmodus	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)
Zu bewertendes Arzneimittel			
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (10 mg/kg Körpergewicht i.v.)	18,8 ^a
Efgartigimod s.c. (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	<u>in Zyklen:</u> vier Infusionen im Abstand von einer Woche (1 000 mg s. c.; gewichtsunabhängig)	18,8 ^a
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	<u>Kontinuierliche Therapie:</u> Infusionen alle 8 Wochen	6,5
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	<u>Kontinuierliche Therapie:</u> Infusionen alle 12 – 16 Tage	22,8 – 30,4
<p>Wenn eine Behandlung nicht dauerhaft, aber länger als ein Jahr, z. B. bei einer Infektionskrankheit, durchgeführt werden muss, ist dies anzumerken. In den folgenden Tabellen müssen die Kosten dann sowohl für ein Jahr als auch für die gesamte Behandlungsdauer pro Patient und die entsprechende Patientengruppe angegeben werden.</p> <p>a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studie ADAPT+.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quellen: [1-4]</p>			

Bei vier Infusionen Efgartigimod pro Behandlungszyklus, die im Abstand von einer Woche verabreicht werden und 4,7 Behandlungen pro Jahr ergeben sich 18,8 Behandlungstage pro Jahr (4,7 Behandlungszyklen x 4 Behandlungen = 18,8 Behandlungstage pro Jahr). Die Anzahl der Behandlungstage unterscheidet sich nicht zwischen der intravenösen und der subkutanen Anwendung von Efgartigimod.

Für Ravulizumab ergeben sich bei 6,5 Infusionen pro Jahr 6,5 Behandlungstage pro Patient pro Jahr (6,5 Infusionen x 1 Behandlungstag = 6,5 Behandlungstage pro Jahr).

Für Eculizumab ergeben sich bei 22,8 – 30,4 Infusionen pro Jahr 22,8 – 30,4 Behandlungstage pro Jahr pro Patient (22,8 Infusionen x 1 Behandlungstag = 22,8 Behandlungstage pro Jahr bzw. 30,4 Infusionen x 1 Behandlungstag = 30,4 Behandlungstage pro Jahr).

3.3.2 Angaben zum Verbrauch für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-18 den Verbrauch pro Gabe und den Jahresverbrauch pro Patient für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie in gebräuchlichem Maß (z. B. mg) gemäß der Fachinformation falls erforderlich als Spanne an. Falls die zweckmäßige Vergleichstherapie eine nichtmedikamentöse Behandlung ist, geben Sie ein anderes im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchliches Maß für den Jahresdurchschnittsverbrauch der zweckmäßigen Vergleichstherapie an. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-18: Jahresverbrauch pro Patient (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	18,8 ^a	777 mg ^b (10 mg/kg)	15 040 mg
Efgartigimod s.c. (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung)	Erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	18,8 ^a	1 000 mg	18 800 mg

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Behandlungstage pro Patient pro Jahr (ggf. Spanne)	Verbrauch pro Gabe (ggf. Spanne)	Jahresverbrauch pro Patient (ggf. Spanne) (gebräuchliches Maß; im Falle einer nichtmedikamentösen Behandlung Angabe eines anderen im jeweiligen Anwendungsgebiet international gebräuchlichen Maßes)
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	6,5	3 300 mg ^c	21 450 mg
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	22,8 – 30,4	1 200 mg	27 360 mg – 36 480 mg

a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studie ADAPT+.

b: Ein Vial enthält 400 mg Efgartigimod. Bei einer zu verabreichenden Dosis von 10 mg/kg sind somit zwei Vials für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 80 kg ausreichend. Unter der Annahme eines durchschnittlichen Körpergewichts von 77,7 kg gemäß Mikrozensus, werden zwei Vials Efgartigimod pro Behandlung für einen Großteil der Patienten als ausreichend betrachtet, diese Vials werden beim Verbrauch pro Gabe sowie dem Jahresverbrauch berücksichtigt.

c: Ravulizumab wird abhängig vom Körpergewicht dosiert, bei Patienten mit einem Körpergewicht: ≥ 60 kg bis < 100 kg werden 3 300 mg Ravulizumab benötigt. Das durchschnittliche Körpergewicht (77,7 kg) gemäß Mikrozensus liegt innerhalb dieser Spanne.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

Quelle: [1-4; 14]

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-18 unter Nennung der verwendeten Quellen. Nehmen Sie ggf. Bezug auf andere Verbrauchsmaße, die im Anwendungsgebiet gebräuchlich sind (z. B. IU [International Unit], Dosierung je Quadratmeter Körperoberfläche, Dosierung je Kilogramm Körpergewicht).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Efgartigimod wurde anhand der Angaben zur Dosierung und Behandlungshäufigkeit in der Fachinformation ermittelt [1; 2]. Zur Bestimmung des Zeitraums zwischen zwei Behandlungszyklen wurden zudem Daten der kontrollierten, randomisierten Studie ADAPT herangezogen [1; 5; 6].

Ein Vial (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) enthält 400 mg des Wirkstoffs Efgartigimod. Unter Berücksichtigung einer zu verabreichenden Dosis von 10 mg/kg sind zwei Vials für Patienten mit einem Körpergewicht von bis zu 80 kg ausreichend ($10 \text{ mg/kg} \times 80,0 \text{ kg} = 800,0 \text{ mg}$). Gemäß Mikrozensus beträgt das durchschnittliche Körpergewicht eines Erwachsenen in Deutschland 77,7 kg [14]. Somit kann davon ausgegangen werden, dass zwei Vials Efgartigimod pro Behandlung für einen Großteil der Patienten ausreichend sind ($10 \text{ mg/kg} \times 77,7 \text{ kg} = 777,0 \text{ mg}$). Die benötigten Vials werden bei der Angabe zum Verbrauch pro Gabe sowie dem Jahresverbrauch berücksichtigt. Ein Vial zur s.c. Anwendung (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung) enthält 1 000 mg des Wirkstoffs Efgartigimod. Bei der subkutanen Anwendung von Efgartigimod werden pro Gabe gewichtsunabhängig 1 000 mg benötigt.

Für den Jahresverbrauch pro Patient wurde die Anzahl der Behandlungstage pro Patient pro Jahr mit dem Verbrauch pro Gabe in mg multipliziert. Der errechnete Jahresverbrauch pro Patient beträgt 15 040 mg ($800 \text{ mg} \times 18,8 \text{ Behandlungstage} = 15 040 \text{ mg}$). Für die subkutane Darreichungsform entspricht der Jahresverbrauch demzufolge 18 800 mg ($1 000 \text{ mg} \times 18,8 \text{ Behandlungstage} = 18 800 \text{ mg}$).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Ravulizumab errechnet sich aus den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe, somit ergibt sich ein Jahresverbrauch von 21 450 mg ($3 300 \text{ mg} \times 6,5 \text{ Behandlungstage} = 21 450 \text{ mg}$).

Der durchschnittliche Jahresverbrauch von Eculizumab errechnet sich aus den Behandlungstagen pro Patient pro Jahr und dem Verbrauch pro Gabe, somit ergeben sich Jahresverbräuche zwischen 27 360 mg ($1 200 \text{ mg} \times 22,8 \text{ Behandlungstage} = 27 360 \text{ mg}$) und 36 480 mg ($1 200 \text{ mg} \times 30,4 \text{ Behandlungstage} = 36 480 \text{ mg}$).

3.3.3 Angaben zu Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Geben Sie in Tabelle 3-19 an, wie hoch die Apothekenabgabepreise für das zu bewertende Arzneimittel sowie für die zweckmäßige Vergleichstherapie sind. Generell soll(en) die für die Behandlungsdauer zweckmäßigste(n) und wirtschaftlichste(n) verordnungsfähige(n) Packungsgröße(n) gewählt werden. Sofern Festbeträge vorhanden sind, müssen diese angegeben werden. Sofern keine Festbeträge bestehen, soll das günstigste Arzneimittel gewählt werden. Importarzneimittel sollen nicht berücksichtigt werden. Geben Sie zusätzlich die den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten an. Dazu ist der Apothekenabgabepreis nach Abzug der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte (siehe § 130 und § 130a SGB V mit Ausnahme der in § 130a Absatz 8 SGB V genannten Rabatte) anzugeben. Im Falle einer nichtmedikamentösen zweckmäßigen Vergleichstherapie sind entsprechende Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive zu machen. Fügen Sie für jede Therapie eine neue Zeile ein. Sofern eine Darlegung der Kosten gemessen am Apothekenabgabepreis nicht möglich ist, sind die Kosten auf Basis anderer geeigneter Angaben darzulegen.

Tabelle 3-19: Kosten des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Kosten pro Packung (z.B. Apothekenabgabepreis oder andere geeignete Angaben in Euro nach Wirkstärke, Darreichungsform und Packungsgröße, für nichtmedikamentöse Behandlungen Angaben zu deren Vergütung aus GKV-Perspektive)	Kosten nach Abzug gesetzlich vorgeschriebener Rabatte in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel		
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	8.884,12 € ein Vial à 400 mg	8.378,04 € [2,00 € ^a ; 504,08 € ^b]
Efgartigimod s.c. (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung)	17.710,60 € ein Vial à 1 000 mg	16.700,44 € [2,00 €; 1.008,16 € ^b]
Zweckmäßige Vergleichstherapien		
Ravulizumab (Ultomiris®)	18.004,15 € ein Vial à 1 100 mg	16.974,52 € [2,00 € ^a ; 1.027,63 € ^b]
Eculizumab (Soliris®)	5.877,85 € ein Vial à 300 mg	5.540,76 € [2,00 € ^a ; 335,09 € ^b]
a: Apothekenrabatt nach § 130 SGB V (2,00 € pro Packung) b: Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Stand Lauer-Taxe: 15.02.2024 [15]		

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-19 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Efgartigimod ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem Apothekenverkaufspreis (AVP) inklusive Mehrwertsteuer (MwSt.), abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 Sozialgesetzbuch (SGB) V von 7 % auf den Herstellerabgabepreis (HAP) berücksichtigt. Efgartigimod zur i.v. Anwendung (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) ist in einer Packungsgröße (ein Vial à 400 mg Efgartigimod) im Handel. Die Kosten pro Packung nach AVP betragen 8.884,12 € pro Vial. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 504,08 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 8.378,04 € pro Vial Efgartigimod zur i.v. Anwendung [15]. Die subkutane Darreichungsform (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung) ist ebenfalls in einer Packungsgröße (ein Vial à 1 000 mg Efgartigimod) im Handel. Für die subkutane Darreichungsform ergeben sich nach den Abzügen der zuvor genannten Rabatte von 2,00 € bzw. 1.008,16 € bei einem AVP von 17.710,60 € für die GKV Kosten in Höhe von 16.700,44 € pro Einheit Efgartigimod [15].

Ravulizumab ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem AVP inklusive MwSt., abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den HAP berücksichtigt. Ravulizumab ist in verschiedenen Packungsgrößen erhältlich, im Folgenden ist nur die wirtschaftlichste Packungsgröße dargestellt. Die Kosten pro Packung nach AVP betragen 18.004,15 € pro Vial. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 1.027,63 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 16.974,52 € pro Vial Ravulizumab [15].

Eculizumab ist ein erstattungsfähiges Arzneimittel, das keiner Festbetragsgruppe zugeordnet ist. Aus diesem Grund ergibt sich der angegebene Preis aus dem AVP inklusive MwSt., abzüglich des Herstellerabschlags und des gesetzlich vorgeschriebenen Apothekenrabatts von 2,00 €. Es wurde der gesetzliche Herstellerabschlag nach § 130a Abs. 1 SGB V von 7 % auf den HAP berücksichtigt. Eculizumab ist lediglich in einer Packungsgröße (eine Vial à 300 mg Eculizumab). Die Kosten pro Packung nach AVP betragen 5.877,85 € pro Vial. Nach Abzug des Apothekenrabatts gemäß § 130 SGB V in Höhe von 2,00 € und des Herstellerabschlags gemäß § 130a Abs. 1 SGB V in Höhe von 335,09 € ergeben sich für die GKV Kosten in Höhe von 5.540,76 € pro Vial Eculizumab [15].

3.3.4 Angaben zu Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen

Bestehen bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation regelhaft Unterschiede bei der notwendigen Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder bei der Verordnung sonstiger Leistungen zwischen dem zu bewertenden Arzneimittel und der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sind diese bei den Krankenkassen tatsächlich entstehenden Kosten zu berücksichtigen. Es werden nur direkt mit der Anwendung des Arzneimittels unmittelbar in Zusammenhang stehende Kosten berücksichtigt. Im nachfolgenden Abschnitt werden die Kosten dieser zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen dargestellt.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-20 an, welche zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen (notwendige regelhafte Inanspruchnahme ärztlicher Behandlung oder Verordnung sonstiger Leistungen zulasten der GKV) bei Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels und der zweckmäßigen Vergleichstherapie entsprechend der Fachinformation entstehen. Geben Sie dabei auch an, wie häufig die Verordnung zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen pro Patient erforderlich ist: Wenn die Verordnung abhängig vom Behandlungsmodus (Episode, Zyklus, kontinuierlich) ist, soll dies vermerkt werden. Die Angaben müssen sich aber insgesamt auf einen Jahreszeitraum beziehen. Machen Sie diese Angaben sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen (siehe Abschnitt 3.2). Fügen Sie für jede Therapie, jede Population bzw. Patientengruppe und jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein. Begründen Sie ihre Angaben zu Frequenz und Dauer.

Tabelle 3-20: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation (zu bewertendes Arzneimittel und zweckmäßige Vergleichstherapie)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen und sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zu bewertendes Arzneimittel				
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	4	18,8 ^a
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	4	18,8 ^a

Vergleichstherapie, Patienten mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen, Kosten, qualitätsgesicherte Anwendung

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlichen und sonstigen GKV-Leistung	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen je Episode, Zyklus etc.	Anzahl der zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr
Zweckmäßige Vergleichstherapien				
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	1	6,5
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	1	6,5
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	1	22,8 – 30,4
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)		22,8 – 30,4
<p>a: Ein erneuter Behandlungszyklus mit Efgartigimod erfolgt patientenindividuell auf Basis klinischer Bewertungen. Die angegebenen Behandlungen pro Jahr basieren auf den Beobachtungen der Studie ADAPT+.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: [1-4; 16; 17]</p>				

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-20 unter Nennung der verwendeten Quellen. Ziehen Sie dabei auch die Angaben zur Behandlungsdauer (wie im Abschnitt 3.3.1 angegeben) heran.

Die für das zu bewertende Arzneimittel und die entsprechenden zVT zusätzlich erforderlichen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation sowie der Hilfstaxe und dem Einheitlichen Bewertungsmaßstab (EBM)-Katalog entnommen [1-4; 16; 17]. Efgartigimod ist ein von dem humanen IgG1 abgeleitetes und modifiziertes kristallisierbares Fragment (Fc-Fragment), welches auch i.v. verabreicht werden kann (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung). Da die Herstellung einer parenteralen Efgartigimod-Lösung analog zu der Herstellung einer Lösung mit einem monoklonalen AK erfolgt, ist diese in gleichem Maße abrechnungsfähig. Gemäß den Angaben der Anlage 3 der Hilfstaxe ist die „Zubereitung einer parenteralen Infusionslösungen mit monoklonalen AK“ pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig ist [16; 18]. Zudem ist die Applikation als Infusion nötig, daher ist die GOP 02100 „Infusion: intravenös“ je Behandlungstag berechnungsfähig [17]. Pro Behandlungstag fallen daher die beiden zusätzlichen GKV-Leistung an. Folglich werden zur Berechnung der Jahrestherapiekosten jeweils 18,8 GKV-Leistungen bezüglich der Herstellung der parenteralen Efgartigimod-Lösung und der i.v. Infusion angesetzt. Für die subkutane Darreichungsform (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung) werden keine weiteren GKV-Leistungen benötigt. Eine Testung des AChR-AK-Status erfolgt bereits im Rahmen der Diagnostik der gMG und wird daher nicht zusätzlich angesetzt.

Bei Ravulizumab und Eculizumab handelt es sich jeweils um monoklonale AK, wodurch ebenfalls die nach Anlage 3 der Hilfstaxe „Zubereitung einer parenteralen Infusionslösungen mit monoklonalen AK“ pro applikationsfertiger Einheit mit einem Zuschlag von 100,00 € abrechnungsfähig ist [13; 16]. Zudem ist die Applikation als Infusion nötig, daher ist die GOP 02100 „Infusion: intravenös“ je Behandlungstag berechnungsfähig [17].

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-21 an, wie hoch die Kosten der in Tabelle 3-20 benannten zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen pro Einheit jeweils sind. Geben Sie, so zutreffend, EBM-Ziffern oder OPS Codes an. Fügen Sie für jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-21: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Kosten pro Einheit

Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung	Kosten pro Leistung in Euro
Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK ^a	100,00 €
Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100) ^b	8,00
a: Die Angaben sind der Anlage 3 der Hilfstaxe entnommen sowie aktuellen relevanten G-BA Beschlüssen [16] [13; 18]. b: Die Angaben sind dem (EBM)-Katalog 1. Quartal 2024 der Kassenärztlichen Bundesvereinigung entnommen [17]. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Begründen Sie die Angaben in Tabelle 3-21 unter Nennung der verwendeten Quellen.

Die Angaben zu zusätzlich notwendigen und sonstigen GKV-Leistungen wurden der Fachinformation von Efgartigimod entnommen [1; 2]. Die angegebenen Kosten wurden der Anlage 3 der Hilfstaxe (Stand: 01.03.2022) entnommen [16].

Geben Sie in Tabelle 3-22 an, wie hoch die zusätzlichen Kosten bei Anwendung der Arzneimittel gemäß Fachinformation pro Jahr pro Patient sind. Führen Sie hierzu die Angaben aus Tabelle 3-20 (Anzahl zusätzlich notwendiger GKV-Leistungen) und Tabelle 3-21 (Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen je Einheit) zusammen. Fügen Sie für jede Therapie und Population bzw. Patientengruppe sowie jede zusätzlich notwendige GKV-Leistung eine neue Zeile ein.

Tabelle 3-22: Zusätzlich notwendige GKV-Leistungen – Zusatzkosten für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie pro Jahr (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung / sonstige GKV-Leistungen	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel			
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	1.880,00 € ^a
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100) ^b	150,40 € ^b
Zweckmäßige Vergleichstherapien			
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	650,00 € ^a
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	52,00 € ^b
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	Zubereitung einer parenteralen Infusionslösung mit monoklonalen AK	2.280,00 - 3.040,00 € ^a
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	Verabreichungen i.v. Infusionen (GOP 02100)	182,40 € - 243,20 € ^b

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Bezeichnung der zusätzlich notwendigen GKV-Leistung / sonstige GKV-Leistungen	Zusatzkosten pro Patient pro Jahr in Euro
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [13; 16-19]			

Zur intravenösen Behandlung der Patienten mit Efgartigimod (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) fallen durch die parenterale Zubereitung der Wirkstoffinfusion Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Höhe 1.880,00 € an (100,00 € x 18,8 Behandlungstage = 1.880,00 €). Durch die i.v. Infusionen fallen zusätzliche Kosten in Höhe von 150,40 € an (8,00 € x 18,8 Behandlungstage = 150,40 €). Die jährlichen Kosten für die parenterale Zubereitung und i.v. Infusionen sind in Tabelle 3-22 dargestellt und ergeben sich aus den Kosten pro Patient pro Behandlungstag multipliziert mit den Behandlungstagen im Jahr (18,8 Behandlungen) [19].

Zur Behandlung der Patienten mit Ravulizumab fallen bei beiden Behandlungen durch die parenterale Zubereitung der Wirkstoffinfusion Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Höhe 650,00 € an (100,00 € x 6,5 Behandlungstage = 650,00 €). Durch die i.v. Infusionen fallen zusätzliche Kosten in Höhe von 52,00 € an (8,00 € x 6,5 Behandlungstage = 52,00 €). Die jährlichen Kosten für die parenterale Zubereitung und i.v. Infusionen sind in Tabelle 3-22 dargestellt und ergeben sich aus den Kosten pro Patient pro Behandlungstag multipliziert mit den Behandlungstagen im Jahr (6,5 Behandlungen) [19].

Zur Behandlung der Patienten mit Eculizumab fallen bei beiden Behandlungen durch die parenterale Zubereitung der Wirkstoffinfusion Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Höhe 2.280,00 € (100,00 € x 22,8 Behandlungstage = 2.280,00 €) bis 3.040,00 € (100,00 € x 30,4 Behandlungstage = 3.040,00 €) an. Durch die i.v. Infusionen fallen zusätzliche Kosten in Höhe von 182,40 € (8,00 € x 22,8 Behandlungstage = 182,40 €) bis 243,20 € (8,00 € x 30,4 Behandlungstage = 243,20 €) an. Die jährlichen Kosten für die parenterale Zubereitung und i.v. Infusionen sind in Tabelle 3-22 dargestellt und ergeben sich aus den Kosten pro Patient pro Behandlungstag multipliziert mit den Behandlungstagen im Jahr (22,8 – 30,4 Behandlungen) [19].

3.3.5 Angaben zu Jahrestherapiekosten

Geben Sie in Tabelle 3-23 die Jahrestherapiekosten für die GKV durch Zusammenführung der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.4 entwickelten Daten an, und zwar getrennt für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie sowie getrennt für die Zielpopulation und die Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Weisen sie dabei bitte auch die Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr und Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Jahr sowie Kosten gemäß Hilfstaxe pro Jahr getrennt voneinander aus. Stellen Sie Ihre Berechnungen möglichst in einer Excel Tabelle dar und fügen diese als Quelle hinzu. Fügen Sie für jede Therapie, Behandlungssituation und jede Population bzw. Patientengruppe eine neue Zeile ein. Unsicherheit sowie variierende Behandlungsdauern sollen in Form von Spannen ausgewiesen werden.

Tabelle 3-23: Jahrestherapiekosten für die GKV für das zu bewertende Arzneimittel und die zweckmäßige Vergleichstherapie (pro Patient)

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Zu bewertendes Arzneimittel					
Efgartigimod i.v. (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	315.014,23 € ^a	150,40 €	1.880,00 € ^a	317.044,63 € ^a
Efgartigimod s.c. (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung)	erwachsene Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	313.968,20 €	-	-	313.968,20 €
Zweckmäßige Vergleichstherapien					
Ravulizumab (Ultomiris®)	Ultomiris wird angewendet als Zusatztherapie zu einer Standardbehandlung bei erwachsenen AChR-AK-positiven Patienten mit gMG	331.003,22 €	52,00 €	650,00 €	331.705,22 €

Bezeichnung der Therapie (zu bewertendes Arzneimittel, zweckmäßige Vergleichstherapie)	Bezeichnung der Population bzw. Patientengruppe	Arzneimittelkosten pro Patient pro Jahr in €	Kosten für zusätzlich notwendige GKV-Leistungen pro Patient pro Jahr in €	Kosten für sonstige GKV-Leistungen (gemäß Hilfstaxe) pro Patient pro Jahr in €	Jahrestherapiekosten pro Patient in Euro
Eculizumab (Soliris®)	Soliris wird angewendet zur Behandlung von Erwachsenen mit – Refraktärer gMG bei AChR-AK-positiven Patienten	505.317,31 € - 673.756,42 €	182,40 € - 243,20 €	2.280,00 € - 3.040,00 €	507.779,71 € - 677.039,62 €
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Berechnungsschritte der Kosten: [19]					

Unter Einbezug der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich für Efgartigimod zur i.v. Darreichung (Vyvgart® 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung) Jahrestherapiekosten von 317.044,63 € pro Patient. Bei der subkutanen Darreichungsform von Efgartigimod (Vyvgart® 1 000 mg Injektionslösung) ergeben sich bei gleicher Vorgehensweise Jahrestherapiekosten von 313.968,20 €. [19].

Unter Einbezug der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich für Ravulizumab Jahrestherapiekosten von 331.705,22 € pro Patient [19].

Unter Einbezug der Arzneimittelkosten und der Kosten für zusätzlich notwendige und sonstige GKV-Leistungen gemäß Hilfstaxe ergeben sich für Eculizumab Jahrestherapiekosten von 507.779,71 € bis 677.039,62 € pro Patient [19].

3.3.6 Angaben zu Versorgungsanteilen

Beschreiben Sie unter Bezugnahme auf die in Abschnitt 3.2.3 dargestellten Daten zur aktuellen Prävalenz und Inzidenz, welche Versorgungsanteile für das zu bewertende Arzneimittel innerhalb des Anwendungsgebiets, auf das sich das vorliegende Dokument bezieht, zu erwarten sind. Nehmen Sie bei Ihrer Begründung auch Bezug auf die derzeit gegebene Versorgungssituation mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Beschreiben Sie insbesondere auch, welche Patientengruppen wegen Kontraindikationen nicht mit dem zu bewertenden Arzneimittel behandelt werden sollten. Weiterhin ist zu erläutern, welche Raten an Therapieabbrüchen in den Patientengruppen zu erwarten sind. Im Weiteren sollen bei dieser Abschätzung auch der Versorgungskontext und Patientenpräferenzen berücksichtigt werden. Differenzieren Sie nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die Myasthenia gravis ist eine seltene Erkrankung, für die nur wenige zugelassene Therapieoptionen zur Verfügung stehen. Im Rahmen einer Ergänzung der unspezifischen Standardtherapie insbesondere bei (hoch-)aktiver Myasthenia gravis sind neben Efgartigimod die monoklonalen AK Eculizumab (für refraktäre Patienten), Ravulizumab, Zilucoplan und Rozanolixumab für AChR-AK-positive Patienten zugelassen [3; 4; 20; 21].

Die geschätzte Anzahl der GKV-Patienten in der Zielpopulation von Efgartigimod ist in Abschnitt 3.2.4 mit 6 290 bis 19 004 Patienten angegeben. Aufgrund der beschriebenen zugelassenen Präparate sowie der Verwendung von weiteren nicht zugelassenen Medikamenten ist jedoch davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die in der Versorgungsrealität mit Efgartigimod behandelt werden, unter der Anzahl der Patienten innerhalb der Zielpopulation bleiben wird.

Die Studienergebnisse zeigen, dass Efgartigimod den dennoch bestehenden hohen Bedarf einer schnellen, hochwirksamen Medikation bei gleichzeitig sehr guter Verträglichkeit deckt. Demnach ist mittelfristig von einer relevanten, jedoch nicht eindeutig quantifizierbaren Marktdurchdringung in der Patientenpopulation mit gMG auszugehen. Dies bestätigt auch der G-BA und bestimmt Efgartigimod als zVT für Ravulizumab, nachdem zuvor ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod festgestellt wurde [13; 18].

Patienten mit Kontraindikationen

Gemäß Fachinformation ist die Anwendung von Efgartigimod bei Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff Efgartigimod oder einen der Hilfsstoffe (intravenöse Darreichungsform: Natriumdihydrogenphosphat-Monohydrat, Natriummonohydrogenphosphat, Natriumchlorid, Argininhydrochlorid, Polysorbat 80; subkutane Darreichungsform: Vorhyaluronidase alfa, Histidin, Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Methionin, Polysorbat 20, Natriumchlorid, Saccharose) kontraindiziert [1].

Da keine Angaben über die Häufigkeit der genannten Kontraindikationen vorliegen, können keine Schätzungen über die Verminderung der Größe der Zielpopulation vorgenommen werden. Es wird jedoch von einer kleinen Anzahl an kontraindizierten Patienten ausgegangen.

Therapieabbrüche

Daten zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen unter einer Therapie mit Efgartigimod im Versorgungsalltag liegen nicht vor. Dementsprechend können Therapieabbrüche bei der Einschätzung der Versorgungsanteile nicht berücksichtigt werden.

Patientenpräferenzen

Die Behandlung mit Efgartigimod ist im Allgemeinen für die Patienten sehr gut verträglich und schnell hochwirksam. Im Vergleich zu den Standardtherapien liegt bei Efgartigimod eine deutlich bessere Verträglichkeit vor, sodass davon auszugehen ist, dass viele Patienten die Therapie mit Efgartigimod bevorzugen. Im Vergleich zu den meisten anderen Therapieoptionen, die zusätzlich zu einer Standardtherapie angewendet werden, verfügt Efgartigimod über einen gezielteren Wirkmechanismus. Das Risiko einer opportunistischen Meningokokken-Infektion ist bei einer Efgartigimod-Behandlung nicht erhöht, weshalb auch eine Meningokokken-Impfung oder Antibiotikaphylaxe keine Voraussetzung für den Start oder die Weiterführung einer Therapie mit Efgartigimod ist. Dennoch können keine näheren Angaben zur Patientenpräferenz gemacht werden, da hierzu keine Daten vorliegen.

Differenzierung nach ambulantem und stationärem Versorgungsbereich

Die Behandlung der Myasthenia gravis erfolgt in der Regel ambulant. Hierbei ist davon auszugehen, dass eine ambulante Behandlung mit Efgartigimod, ebenso wie andere Infusionstherapien zur Behandlung der Myasthenia gravis, überwiegend in Expertenzentren durchgeführt wird. Eine stationäre Behandlung von Myasthenia gravis Patienten erfolgt für gewöhnlich nur im Fall einer myasthenen Krise oder schwerer Exazerbationen. Diese treten überwiegend bei Patienten auf, deren Erkrankung durch Standardtherapien nicht adäquat kontrolliert werden kann. Daher spielt die stationäre Behandlung von Patienten mit Efgartigimod nur eine untergeordnete Rolle.

Beschreiben Sie auf Basis der von Ihnen erwarteten Versorgungsanteile, ob und, wenn ja, welche Änderungen sich für die in Abschnitt 3.3.5 beschriebenen Jahrestherapiekosten ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die in Abschnitt 3.3.5 dargelegten Therapiekosten wurden für alle potenziellen erwachsenen Patienten mit gMG, die AChR-AK-positiv sind, berechnet. Wie in diesem Abschnitt zum Versorgungsanteil dargestellt, ist in der Versorgungsrealität davon auszugehen, dass die Anzahl der Patienten, die mit Efgartigimod behandelt werden, unterhalb der Anzahl der Patienten in der Zielpopulation bleiben wird. Somit wäre die Übertragung der Jahrestherapiekosten auf die gesamte Zielpopulation eine Überschätzung der tatsächlichen Kosten für die GKV. Wie hier beschrieben, ist eine umfassende quantitative Einschätzung der Entwicklung der Versorgungsanteile für Efgartigimod zu diesem Zeitpunkt nicht möglich.

3.3.7 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.3

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.6 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Im Allgemeinen sollen deutsche Quellen bzw. Quellen, die über die epidemiologische Situation in Deutschland Aussagen erlauben, herangezogen werden. Weiterhin sind bevorzugt offizielle Quellen zu nutzen. Aktualität und Repräsentativität sind bei der Auswahl zu berücksichtigen und ggf. zu diskutieren. Sofern erforderlich können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen nennen.

Wenn eine Recherche in offiziellen Quellen oder in bibliografischen Datenbanken durchgeführt wurde, sollen Angaben zu den Suchbegriffen, den Datenbanken/ Suchoberflächen, dem Datum der Recherche nach den üblichen Vorgaben gemacht werden. Die Ergebnisse der Recherche sollen dargestellt werden, damit nachvollziehbar ist, welche Daten bzw. Publikationen berücksichtigt bzw. aus- und eingeschlossen wurden. Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Wenn eine (hier optionale) systematische bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde, soll eine vollständige Dokumentation erfolgen. Die entsprechenden Anforderungen an die Informationsbeschaffung sollen nachfolgend analog den Vorgaben in Modul 4 (siehe Abschnitte 4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche, 4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche, Anhang 4-A, 4-C) umgesetzt werden.

Die Angaben zur Dosierung von Efgartigimod in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 sowie die Angaben zu den zusätzlich notwendigen GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Fachinformation entnommen [1]. Für die Angaben der Behandlungsdauer und zum Verbrauch in den Abschnitten 3.3.1 und 3.3.2 wurden neben der Fachinformation zusätzlich die mittlere Dauer der Behandlungszyklen in den Studien ADAPT und ADAPT+ herangezogen [1; 2; 7; 8]. Die Arzneimittelkosten und die Jahrestherapiekosten in den Abschnitten 3.3.3 und 3.3.5 wurden auf Grundlage der gesetzlich vorgeschriebenen Rabatte der Lauer-Taxe (Stand: 15.02.2024) berechnet [15]. Die Kosten zusätzlicher GKV-Leistungen in Abschnitt 3.3.4 wurden der Hilfstaxe entnommen [16].

3.3.8 Referenzliste für Abschnitt 3.3

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.7 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. argenx BV 2023. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023).
2. argenx BV 2023. Fachinformation: Vyvgart 1000 mg Injektionslösung (Stand: 12/2023).
3. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation. Soliris 300mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 07/2023).
4. Alexion Europe SAS 2023. Fachinformation. Ultomiris 300 mg/1100 mg Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: Mai 2023).
5. argenx BVBA 2019. 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).
6. Howard, J. F., Bril, V., Vu, T., Karam, C., Peric, S., De Bleecker, J. L., Murai, H., Meisel, A., Beydoun, S., Pasnoor, M., Guglietta, A., Van Hoorick, B., Steeland, S., T'joen, C., Utsugisawa, K., Verschuuren, J. & Mantegazza, R. 2023. Long-Term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod (ADAPT+): Interim Results From a Phase 3 Open-Label Extension Study in Participants With Generalized Myasthenia Gravis.
7. argenx BV 2020. 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).
8. argenx BV 2021. 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.
9. Muppidi, S., Wolfe, G. I., Conaway, M., Burns, T. M., Mg, C. & Mg-QoL15 Study, G. 2011. MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve*, 44, 727-31.
10. Muppidi, S. 2012. The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile. *Ann N Y Acad Sci*, 1274, 114-9.
11. Barnett, C., Herbelin, L., Dimachkie, M. M. & Barohn, R. J. 2018. Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis. *Neurol Clin*, 36, 339-53.

12. European Medicines Agency (EMA) 2019. Soliris (Eculizumab). EPAR - Medicine Overview. https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/soliris-epar-medicine-overview_en.pdf.
13. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ravulizumab (neues Anwendungsgebiet: Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
14. Statistisches Bundesamt (DESTATIS) 2023. Gesundheitszustand und -relevantes Verhalten - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen - Körpermaße der Bevölkerung nach Altersgruppen 2021 (Endergebnisse) - Ergebnisse des Mikrozensus (Unterstichprobe MZ-LFS)-Bevölkerung nach Hauptwohnsitzhaushalten - Stand 27. März 2023.
15. Lauer-Fischer, G. 2024. *LAUER TAXE® Online 4.0* [Online]. Verfügbar unter: <https://portal.cgmlauer.cgm.com/LF/Seiten/Verwaltung/Kundencenter/1.aspx> [Zugriff am 15.02.2024].
16. GKV Spitzenverband 2022. Anlage 3 zum Vertrag über die Preisbildung für Stoffe und Zubereitungen aus Stoffen: Preisbildung für parenterale Lösungen (Stand: 01.03.2022).
17. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (1. Quartal 2024).
18. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
19. argenx Germany GmbH 2024. Kostenberechnung für Efgartigimod alfa.
20. European Medicines Agency (EMA) 2023. ANHANG I - ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS - Zilbrysq 16,6 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Zilbrysq 23 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - Zilbrysq 32,4 mg Injektionslösung in einer Fertigspritze - 08/12/2023; no update).
21. European Commission (EC) 2024. Union Register of medicinal products - Public health - European Commission - Centralised - Authorisation - 08 Jan 2024.

3.4 Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

3.4.1 Anforderungen aus der Fachinformation

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus der Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Beschreiben Sie insbesondere Anforderungen an die Diagnostik, die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals, die Infrastruktur und die Behandlungsdauer. Geben Sie auch an, ob kurz- oder langfristige Überwachungsmaßnahmen durchgeführt werden müssen, ob die behandelnden Personen oder Einrichtungen für die Durchführung spezieller Notfallmaßnahmen ausgerüstet sein müssen und ob Interaktionen mit anderen Arzneimitteln oder Lebensmitteln zu beachten sind. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die folgenden Angaben zur qualitätsgesicherten Anwendung sind den Fachinformationen (Stand: 12/2023) von Vyvgart[®] entnommen [1; 2].

Anwendungsgebiete

Vyvgart[®] wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) angewendet, die AChR-AK positiv sind.

Anforderungen an die Diagnostik

Die Fachinformation weist keine besonderen Anforderungen an die Diagnostik auf.

Anforderungen an die Qualifikation der Ärzte und Ärztinnen und des weiteren medizinischen Personals

Efgartigimod alfa muss von medizinischem Fachpersonal und unter Aufsicht eines in der Behandlung von Patienten mit neuromuskulären Erkrankungen erfahrenen Arztes angewendet werden.

Anforderungen an die Infrastruktur, Lagerung und Entsorgung

- Dauer der Haltbarkeit: 3 Jahre (Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung), 18 Monate (Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung)
- Aufbewahrung: Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C). Nicht einfrieren. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

- Die chemische und physikalische Stabilität des gebrauchsfertigen Produkts wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C aufgezeigt. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

Ungeöffnete Durchstechflaschen können gegebenenfalls bis zu 3 Tage bei Raumtemperatur (bis zu 30 °C) gelagert werden. Nach der Lagerung bei Raumtemperatur können ungeöffnete Durchstechflaschen wieder in den Kühlschrank gestellt werden. Wenn sie außerhalb des Kühlschranks gelagert und dann wieder in den Kühlschrank gestellt werden, sollte die Gesamtdauer der Lagerung außerhalb des Kühlschranks 3 Tage nicht überschreiten.

Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Methode der Vorbereitung der Spritze schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich.

- Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

Anforderungen an die Dosierung sowie Art und Dauer der Behandlung

Art der Anwendung - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel darf nur als intravenöse Infusion angewendet werden. Nicht als intravenöse Push- oder Bolusinjektion anwenden. Es sollte vor der Anwendung mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung verdünnt werden, wie in Abschnitt 6.6 beschrieben.

Dieses Arzneimittel sollte über einen Zeitraum von einer Stunde hinweg gegeben werden. Vor der Anwendung von Efgartigimod alfa sollte jederzeit eine geeignete Behandlung für infusions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein. Im Falle von Infusionsreaktionen sollte die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation.

Anwendung

- Die Lösung vor der Infusion einer Sichtprüfung auf Partikel unterziehen.
- Die gesamten 125 ml des verdünnten Arzneimittels über 1 Stunde unter Verwendung eines 0,2 µm Filters infundieren. Die gesamte Menge der Lösung infundieren und am Ende den gesamten Schlauch mit Natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) Injektionslösung spülen.
- Vyvgart sollte unmittelbar nach der Verdünnung angewendet werden und die Infusion der verdünnten Lösung sollte innerhalb von 4 Stunden nach der Verdünnung abgeschlossen sein.

- Die chemische und physikalische Stabilität der gebrauchsfertigen Zubereitung wurde für 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden, es sei denn die Verdünnungsmethode schließt das Risiko einer mikrobiellen Kontamination aus. Wenn die gebrauchsfertige Zubereitung nicht sofort verwendet wird, ist der Anwender für die Dauer und die Bedingungen der Aufbewahrung verantwortlich. Nicht einfrieren. Das verdünnte Arzneimittel vor der Anwendung Raumtemperatur annehmen lassen. Die Infusion innerhalb von 4 Stunden nach Entnahme aus dem Kühlschrank abschließen. Das verdünnte Arzneimittel sollte nicht auf andere Weise als durch Stehenlassen bei Raumtemperatur erwärmt werden.
- Im Falle von Infusionsreaktionen sollte die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).
- Es dürfen keine anderen Arzneimittel in seitliche Infusionsports injiziert oder mit Vyvgart gemischt werden.

Hinweise zur Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitte 6.6.

Art der Anwendung - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

Dieses Arzneimittel darf nur als subkutane Injektion angewendet werden. Nicht intravenös anwenden.

Nach der Entnahme der Durchstechflasche aus dem Kühlschrank muss vor der Injektion mindestens 15 Minuten gewartet werden, damit die Lösung Raumtemperatur annehmen kann. Bei der Zubereitung und Verabreichung der Lösung ist eine aseptische Technik anzuwenden. Die Durchstechflasche nicht schütteln.

Die Injektionslösung kann unter Verwendung einer Polypropylenspritze, Transferkanülen aus Edelstahl und eines geflügelten Infusionssets aus Polyvinylchlorid mit einem maximalen Füllvolumen von 0,4 ml verabreicht werden.

- Den gesamten Inhalt der Efgartigimod alfa-Lösung mit einer Transferkanüle aus der Durchstechflasche aufziehen.
- Die Kanüle an der Spritze gegen das geflügelte Infusionsset austauschen.
- Vor der Injektion sollte das Volumen in der Spritze auf 5,6 ml gebracht werden.

Während des ersten Behandlungszyklus und der ersten Anwendung des zweiten Behandlungszyklus von Efgartigimod alfa muss eine geeignete Behandlung für injektions- und überempfindlichkeitsbedingte Reaktionen verfügbar sein (siehe Abschnitt 4.4). Die empfohlenen Injektionsstellen (Abdomen) sollten bei jeder Injektion gewechselt werden, und die Injektion sollte niemals in Muttermale, Narben oder in Bereiche erfolgen, in denen die Haut empfindlich, verletzt, gerötet oder verhärtet ist. Das Volumen von 5,6 ml sollte über einen Zeitraum von 30 bis

90 Sekunden injiziert werden. Sollte der Patient Unbehagen verspüren, kann die Injektion langsamer durchgeführt werden.

Die erste Selbstinjektion muss immer unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden. Nach ausreichender Schulung in die subkutane Injektionstechnik können Patienten oder Pflegepersonen das Arzneimittel zu Hause selbst injizieren, wenn ein Arzt dies für angemessen hält. Patienten oder Pflegepersonen sind anzuweisen, bei der Injektion von Vyvgart die Anweisungen in der Packungsbeilage zu befolgen. Ausführliche Hinweise zur Injektion des Arzneimittels sind den Hinweisen zur Anwendung in der Packungsbeilage zu entnehmen.

Dosierung - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Die empfohlene Dosis beträgt 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus). Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patient variieren (siehe Abschnitt 5.1 der Fachinformation).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als 7 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen.

Bei Patienten mit einem Körpergewicht von 120 kg oder mehr beträgt die empfohlene Dosis 1 200 mg (3 Durchstechflaschen) je Infusion (siehe Abschnitt 6.6 der Fachinformation).

Dosierung - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

Die empfohlene Dosis beträgt 1 000 mg subkutan als einmal wöchentliche Injektion über 4 Wochen (1 Zyklus). Nachfolgende Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patient variieren (siehe Abschnitt 5.1).

Im klinischen Entwicklungsprogramm wurden nachfolgende Behandlungszyklen frühestens 7 Wochen nach der ersten Infusion des vorherigen Zyklus durchgeführt. Die Sicherheit des Beginns von Anschlusszyklen früher als 7 Wochen nach Beginn des vorherigen Behandlungszyklus ist nicht erwiesen.

Bei Patienten, die derzeit Efgartigimod alfa intravenös erhalten, kann alternativ die Lösung zur subkutanen Injektion verwendet werden. Es wird empfohlen, zu Beginn eines neuen Behandlungszyklus auf die andere Darreichungsform umzustellen. Es liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten vor, bei denen während desselben Zyklus die Darreichungsform gewechselt wird.

Versäumte Dosis

Wenn eine geplante Infusion nicht möglich ist, kann die Behandlung bis zu 3 Tage vor oder nach dem geplanten Zeitpunkt durchgeführt werden. Danach sollte das ursprüngliche Dosierungsschema wieder aufgenommen werden, bis der Behandlungszyklus abgeschlossen ist. Wenn eine Dosis um mehr als 3 Tage verschoben werden muss, sollte die Dosis nicht gegeben werden, um sicherzustellen, dass die Gabe von zwei aufeinanderfolgenden Dosen im Abstand von mindestens 3 Tagen stattfindet.

Überdosierung

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

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten ab 65 Jahren ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Nierenfunktionsstörung

Es liegen begrenzte Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung vor, bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei Patienten mit mäßiger Nierenfunktionsstörung sind die Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit sehr begrenzt, und bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung liegen keine Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit vor (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Leberfunktionsstörung

Es liegen keine Daten bei Patienten mit Leberfunktionsstörung vor. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2 der Fachinformation).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa bei Kindern und Jugendlichen ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 der Fachinformation genannten sonstigen Bestandteile.

Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Rückverfolgbarkeit

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

Patienten der Klasse V gemäß der Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)

Die Behandlung von Patienten der MGFA-Klasse V (d. h. myasthene Krise), definiert als Intubation mit oder ohne mechanische Beatmung, außer im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung, mit Efgartigimod alfa wurde nicht untersucht. Es sind die Reihenfolge der Einleitung etablierter Therapien zur Behandlung der MG-Krise und der Gabe von Efgartigimod alfa sowie deren potenzielle Wechselwirkungen zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.5).

Infektionen

Da Efgartigimod alfa eine vorübergehende Verringerung des IgG-Spiegels verursacht, kann sich das Infektionsrisiko erhöhen (siehe Abschnitt 4.8 und Abschnitt 5.1). Die häufigsten in klinischen Studien beobachteten Infektionen waren Infektionen der oberen Atemwege und Harnwegsinfektionen (siehe Abschnitt 4.8). Patienten sollten während der Behandlung mit Vyvgart auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden. Bei Patienten mit einer aktiven Infektion sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer Fortsetzung oder Unterbrechung der Behandlung mit Efgartigimod alfa bis zum Abklingen der Infektion berücksichtigt werden. Beim Auftreten schwerwiegender Infektionen, sollte in Betracht gezogen werden, die Behandlung mit Efgartigimod alfa zu verschieben, bis die Infektion abgeklungen ist.

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Es können Infusionsreaktionen wie Hautausschlag oder Pruritus auftreten. In der klinischen Studie waren Infusionsreaktionen leicht bis mittelschwer und führten nicht zur Unterbrechung oder zum Abbruch der Behandlung. Die Patienten sollten während der Gabe und eine Stunde danach auf klinische Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollte je nach Schweregrad der Reaktion die Infusion langsamer verabreicht, unterbrochen oder abgesetzt werden, und es sollten geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Nach dem vollständigen Abklingen der Reaktion kann die Anwendung vorsichtig und auf Grundlage der klinischen Bewertung fortgesetzt werden. Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen gemeldet. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich beim Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten.

Infusionsreaktionen und Überempfindlichkeitsreaktionen - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

In den klinischen Studien wurden Injektionsreaktionen wie Hautausschlag oder Pruritus berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese waren leicht bis mittelschwer und führten nicht zum Abbruch der Behandlung. Nach der Markteinführung wurden Fälle von anaphylaktischen Reaktionen bei intravenöser Anwendung von Efgartigimod alfa gemeldet. Der erste Behandlungszyklus und die erste Anwendung des zweiten Behandlungszyklus müssen unter Aufsicht eines Arztes durchgeführt werden. Die Patienten sollten nach der Anwendung für 30 Minuten auf klinische Anzeichen und Symptome von Injektionsreaktionen überwacht werden. Im Falle des Auftretens einer Reaktion sollten je nach Schweregrad der Reaktion geeignete unterstützende Maßnahmen eingeleitet werden. Nachfolgende Injektionen können auf Grundlage der klinischen Bewertung vorsichtig durchgeführt werden. Bei Verdacht auf eine anaphylaktische Reaktion ist die Verabreichung von Vyvgart sofort abzubrechen und eine angemessene medizinische Behandlung einzuleiten. Patienten sollten über die Anzeichen und Symptome von Überempfindlichkeitsreaktionen und anaphylaktischen Reaktionen informiert und darauf hingewiesen werden, dass sie sich beim Auftreten solcher Reaktionen unverzüglich an ihren Arzt wenden sollten.

Immunisierungen

Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden. Die Sicherheit der Immunisierung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen und die Reaktion auf die Immunisierung mit diesen Impfstoffen während der Behandlung mit Efgartigimod alfa sind nicht bekannt. Bei Patienten, die mit Efgartigimod alfa behandelt werden, wird im Allgemeinen eine Impfung mit attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden. Andere Impfstoffe können nach Bedarf zu jedem Zeitpunkt während der Behandlung mit Efgartigimod alfa angewendet werden.

Immunogenität - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

In der doppelblinden, placebokontrollierten Studie wurden bei 25/165 Patienten (15 %) mit gMG vorbestehende AK nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 17/83 Patienten (21 %) wurden behandlungsinduzierte AK gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen. Bei 3 dieser 17 Patienten persistierten die behandlungsinduzierten Anti-Drug-Antikörper (ADA) bis zum Ende der Studie. Neutralisierende AK wurden bei 6/83 (7 %) der mit Vyvgart behandelten Patienten nachgewiesen, einschließlich der 3 Patienten mit persistierenden, behandlungsinduzierten ADA. Eine erneute Behandlung führte nicht zu einem Anstieg der Inzidenz oder der Titer von AK gegen Efgartigimod alfa.

Es gab keine offensichtliche Auswirkung von AK gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit oder auf die Pharmakokinetik und pharmakodynamischen Parameter.

Immunogenität - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

In der aktiv kontrollierten Studie ARGX-113-2001 wurden bei 12/110 Patienten (11 %) mit gMG vorbestehende AK nachgewiesen, die an Efgartigimod alfa binden. Bei 19/55 Patienten (35 %), die mit Efgartigimod alfa subkutan behandelt wurden, wurden AK gegen Efgartigimod alfa nachgewiesen, verglichen mit 11/55 Patienten (20 %), welche die intravenöse Darreichungsform erhielten. Neutralisierende AK wurden bei 2 (4 %) der mit Efgartigimod alfa subkutan behandelten Patienten nachgewiesen, und bei 2 Patienten (4 %), welche Efgartigimod alfa intravenös erhielten. In Anbetracht der niedrigen Inzidenz neutralisierender AK kann die Auswirkung von AK gegen Efgartigimod alfa auf die klinische Wirksamkeit oder Sicherheit, Pharmakokinetik und Pharmakodynamik nicht beurteilt werden.

Therapien mit Immunsuppressiva und Cholinesteraseinhibitoren

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

Natriumgehalt - Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Dieses Arzneimittel enthält 67,2 mg Natrium pro Durchstechflasche, entsprechend 3,4 % der von der World Health Organisation (WHO) für einen Erwachsenen empfohlenen maximalen täglichen Natriumaufnahme mit der Nahrung von 2 g.

Natriumgehalt - Vyvgart 1 000 mg Injektionslösung

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Durchstechflasche, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt.

Efgartigimod alfa kann die Konzentration von Substanzen verringern, die an den humanen FcRn binden, d. h. von Immunglobulinprodukten, monoklonalen AK oder AK-Derivaten, welche die humane Fc-Domäne der IgG-Subklasse enthalten. Sofern möglich, wird empfohlen, den Beginn der Behandlung mit diesen Produkten gegebenenfalls bis auf 2 Wochen nach der letzten Dosis eines Behandlungszyklus von Vyvgart[®] zu verschieben. Als Vorsichtsmaßnahme sollten Patienten, die Vyvgart erhalten, während sie mit diesen Produkten behandelt werden, engmaschig auf das beabsichtigte Ansprechen auf diese Produkte überwacht werden.

Plasmaaustausch, IA und PE können die Konzentration von Efgartigimod alfa im Blut verringern. Alle Impfstoffe sind gemäß den Immunisierungsrichtlinien anzuwenden. Die potenzielle Wechselwirkung mit Impfstoffen wurde in einem nichtklinischen Modell unter Verwendung von Keyhole Limpet Hemocyanin (KLH) als Antigen untersucht. Bei wöchentlicher Verabreichung von 100 mg/kg an Affen ergaben sich keine Auswirkungen auf die Immunantwort nach Immunisierung mit KLH. Bei Patienten, die mit Efgartigimod alfa behandelt werden, wird im Allgemeinen eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen nicht empfohlen. Wenn eine Impfung mit Lebendimpfstoffen oder attenuierten Lebendimpfstoffen

erforderlich ist, sollten diese Impfstoffe mindestens 4 Wochen vor der nächsten Behandlung und mindestens 2 Wochen nach der letzten Dosis Efgartigimod alfa gegeben werden (siehe Abschnitt 4.4).

Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

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

Efgartigimod alfa kann von der Mutter auf den sich entwickelnden Fötus übertragen werden. Da davon auszugehen ist, dass Efgartigimod alfa die mütterlichen AK-Spiegel senkt und außerdem die Übertragung mütterlicher AK auf den Fötus hemmt, ist eine Verringerung des passiven Schutzes des Neugeborenen zu erwarten. Daher sind Risiken und Nutzen der Gabe von lebenden/lebend-attenuierten Impfstoffen an Säuglinge, die Efgartigimod alfa *in utero* ausgesetzt waren, abzuwägen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Behandlung schwangerer Frauen mit Vyvgart® sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Stillzeit

Es liegen keine Informationen über das Vorhandensein von Efgartigimod alfa in der Muttermilch, über Auswirkungen auf das gestillte Kind oder über Auswirkungen auf die Milchproduktion vor. Es wurden keine tierexperimentellen Studien zum Übergang von Efgartigimod alfa in die Milch durchgeführt, daher kann eine Ausscheidung in die Muttermilch nicht ausgeschlossen werden. Es ist bekannt, dass maternales IgG in der Muttermilch vorhanden ist. Die Behandlung stillender Frauen mit Efgartigimod alfa sollte nur in Erwägung gezogen werden, wenn der klinische Nutzen die Risiken überwiegt.

Fertilität

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

Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

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

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.2 Bedingungen für das Inverkehrbringen

Benennen Sie Anforderungen, die sich aus Annex IIb (Bedingungen der Genehmigung für das Inverkehrbringen) des European Assessment Reports (EPAR) des zu bewertenden Arzneimittels für eine qualitätsgesicherte Anwendung ergeben. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung.

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.3 Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels

Sofern im zentralen Zulassungsverfahren für das zu bewertende Arzneimittel ein Annex IV (Bedingungen oder Einschränkungen für den sicheren und wirksamen Einsatz des Arzneimittels, die von den Mitgliedsstaaten umzusetzen sind) des EPAR erstellt wurde, benennen Sie die dort genannten Anforderungen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

Risikomanagement-Plan (RMP)

Der MAH führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.4 Informationen zum Risk-Management-Plan

Benennen Sie die vorgeschlagenen Maßnahmen zur Risikominimierung („proposed risk minimization activities“), die in der Zusammenfassung des EU-Risk-Management-Plans beschrieben und im European Public Assessment Report (EPAR) veröffentlicht sind. Machen Sie auch Angaben zur Umsetzung dieser Maßnahmen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Die im RMP aufgeführten Maßnahmen zur Risikominimierung sowie zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten sind in Tabelle 3-24 dargestellt [3].

Tabelle 3-24: EU-RMP - Vorgeschlagene Maßnahmen zur Risikominimierung

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Wichtige identifizierbare Risiken		
keine	-	-
Wichtige potenzielle Risiken		
schwerwiegende Infektionen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.8 • Gebrauchsinformation, Abschnitte 2 und 4 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ARGX-113-1705 (Q4 2023) • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Malignome	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • spezifischer Fragebogen zur Nachbeobachtung von Nebenwirkungen für Malignome <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Verwendung bei schwangeren Frauen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.6 • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u>

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
	<u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Auswirkung auf Wirksamkeit von Impfungen und Anwendung von lebenden oder lebendattemuierten Impfstoffen	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.4 und 4.5 • Gebrauchsinformation, Abschnitt 2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Anwendung von monoklonalen AK	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation bzw. der Gebrauchsinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitt 4.5 • Packungsbeilage, Abschnitt 2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • <u>keine</u> <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Anwendung bei Patienten mit moderater und schwerer Nierenfunktionsstörung	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> folgende Abschnitte der Fachinformation enthalten relevante Hinweise: <ul style="list-style-type: none"> • Fachinformation, Abschnitte 4.2 und 5.2 <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
Langzeitsicherheit der Therapie mit Efgartigimod	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • ARGX-113-1705 (Q4 2023) • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)

Sicherheitsbedenken	Routineaktivitäten zur Risikominimierung	Pharmakovigilanzaktivitäten
Anwendung an immungeschwächten Patienten	<u>routinemäßige Risikominimierungsaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine 	<u>routinemäßige Pharmakovigilanzaktivitäten, die über die Meldung von Nebenwirkungen und die Signalerkennung hinausgehen:</u> <ul style="list-style-type: none"> • keine <u>zusätzliche Pharmakovigilanzaktivitäten:</u> <ul style="list-style-type: none"> • Sicherheitsstudie nach der Zulassung (Q1 2029)
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [3]</p>		

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.5 Weitere Anforderungen an eine qualitätsgesicherte Anwendung

Benennen Sie weitere Anforderungen, die sich aus Ihrer Sicht hinsichtlich einer qualitätsgesicherten Anwendung des zu bewertenden Arzneimittels ergeben, insbesondere bezüglich der Dauer eines Therapieversuchs, des Absetzens der Therapie und ggf. notwendiger Verlaufskontrollen. Benennen Sie die zugrunde gelegten Quellen.

Weitere Anforderungen, die über die oben beschriebenen hinausgehen und die in der Fachinformation, Gebrauchsinformation oder dem RMP beschrieben sind, bestehen nicht.

Beschreiben Sie, ob für Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen abweichende Anforderungen als die zuvor genannten bestehen und, wenn ja, welche dies sind.

Es bestehen keine abweichenden Anforderungen.

3.4.6 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Abschnitt 3.4

Erläutern Sie das Vorgehen zur Identifikation der in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.

Die Informationen in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.5 sind der aktuellen Produkt- und Fachinformation [1; 2] sowie dem RMP [3] des zu bewertenden Arzneimittels Efgartigimod (Vyvgart®) entnommen.

3.4.7 Referenzliste für Abschnitt 3.4

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den Abschnitten 3.4.1 bis 3.4.6 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. argenx BV 2023. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023).
2. argenx BV 2023. Fachinformation: Vyvgart 1000 mg Injektionslösung (Stand: 12/2023).
3. European Medicines Agency (EMA) 2023. Assessment report Vyvgart, International non-proprietary name: Efgartigimod alfa Procedure No. EMEA/H/C/005849/X/0003.

3.5 Angaben zur Prüfung der Erforderlichkeit einer Anpassung des einheitlichen Bewertungsmaßstabes für ärztliche Leistungen (EBM) gemäß § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V

Die Angaben in diesem Abschnitt betreffen die Regelung in § 87 Absatz 5b Satz 5 SGB V, nach der der EBM zeitgleich mit dem Beschluss nach § 35a Absatz 3 Satz 1 SGB V anzupassen ist, sofern die Fachinformation des Arzneimittels zu seiner Anwendung eine zwingend erforderliche Leistung vorsieht, die eine Anpassung des EBM erforderlich macht.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 3-25 zunächst alle ärztlichen Leistungen an, die laut aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind. Berücksichtigen Sie auch solche ärztlichen Leistungen, die ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betreffen oder nur unter bestimmten Voraussetzungen durchzuführen sind. Geben Sie für jede identifizierte ärztliche Leistung durch das entsprechende Zitat aus der Fachinformation den Empfehlungsgrad zur Durchführung der jeweiligen Leistung an. Sofern dieselbe Leistung mehrmals angeführt ist, geben Sie das Zitat mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad an, auch wenn dies ggf. nur bestimmte Patientenpopulationen betrifft. Geben Sie in Tabelle 3-25 zudem für jede ärztliche Leistung an, ob diese aus Ihrer Sicht für die Anwendung des Arzneimittels als zwingend erforderliche und somit verpflichtende Leistung einzustufen ist.

Tabelle 3-25: Alle ärztlichen Leistungen, die gemäß aktuell gültiger Fachinformation des zu bewertenden Arzneimittels zu seiner Anwendung angeführt sind

Nr.	Bezeichnung der ärztlichen Leistung	Zitat(e) aus der Fachinformation mit dem jeweils stärksten Empfehlungsgrad (kann / sollte / soll / muss / ist etc.) und Angabe der genauen Textstelle (Seite, Abschnitt)	Einstufung aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers, ob es sich um eine zwingend erforderliche Leistung handelt (ja/nein)
1	Überwachung auf Infektionen	Patienten sollten während der Behandlung mit Vyvgart auf klinische Anzeichen und Symptome von Infektionen überwacht werden (Seite 1 der Fachinformation, Abschnitt 4.4).	ja
2	Überwachung auf Infusionsreaktionen	Die Patienten sollten während der Gabe und eine Stunde danach auf klinische Anzeichen und Symptome von Infusionsreaktionen überwacht werden (Seite 1 der Fachinformation, Abschnitt 4.4).	ja
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [1; 2]			

Geben Sie den Stand der Information der Fachinformation an.

Stand der Information: 12/2023 [1; 2]

Benennen Sie nachfolgend solche zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen aus Tabelle 3-25, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht oder nicht vollständig im aktuell gültigen EBM abgebildet sind. Begründen Sie jeweils Ihre Einschätzung. Falls es Gebührenordnungspositionen gibt, mittels derer die ärztliche Leistung bei anderen Indikationen und/oder anderer methodischer Durchführung erbracht werden kann, so geben Sie diese bitte an. Behalten Sie bei Ihren Angaben die Nummer und Bezeichnung der ärztlichen Leistung aus Tabelle 3-25 bei.

Nicht zutreffend.

Geben Sie die verwendete EBM-Version (Jahr/Quartal) an.

EBM Stand: 1. Quartal 2024 [3]

Legen Sie nachfolgend für jede der zwingend erforderlichen ärztlichen Leistungen, die Ihrer Einschätzung nach bisher nicht (vollständig) im aktuell gültigen EBM abgebildet sind, detaillierte Informationen zu Art und Umfang der Leistung dar. Benennen Sie Indikationen für die Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die Häufigkeit der Durchführung für die Zeitpunkte vor, während und nach Therapie. Falls die ärztliche Leistung nicht für alle Patienten gleichermaßen erbracht werden muss, benennen und definieren sie abgrenzbare Patientengruppen.

Stellen Sie detailliert Arbeits- und Prozessschritte bei der Durchführung der ärztlichen Leistung sowie die ggf. notwendigen apparativen Anforderungen dar. Falls es verschiedene Verfahren gibt, so geben Sie bitte alle an. Die Angaben sind durch Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen) zu belegen, so dass die detaillierten Arbeits- und Prozessschritte zweifelsfrei verständlich werden.

Nicht zutreffend.

3.5.1 Referenzliste für Abschnitt 3.5

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Methodenvorschriften, Gebrauchsanweisungen), die Sie im Abschnitt 3.5 angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Sämtliche Quellen sind im Volltext beizufügen.

1. argenx BV 2023. Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 12/2023).
2. argenx BV 2023. Fachinformation: Vyvgart 1000 mg Injektionslösung (Stand: 12/2023).
3. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KBV) 2024. Einheitlicher Bewertungsmaßstab EBM (1. Quartal 2024).