

I 1 Kurzfassung der Nutzenbewertung

Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der Nutzenbewertung des Wirkstoffs Efgartigimod alfa gemäß § 35a Sozialgesetzbuch (SGB) V beauftragt. Die Bewertung erfolgt auf Basis eines Dossiers des pharmazeutischen Unternehmers (pU). Das Dossier wurde dem IQWiG am 02.04.2024 übermittelt.

Fragestellung

Das Ziel des vorliegenden Berichts ist die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie im Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie bei erwachsenen Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die anti-Acetylcholinrezeptor(AChR)-Antikörper-positiv sind.

Aus der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA ergibt sich die in Tabelle 2 dargestellte Fragestellung.

Tabelle 2: Fragestellung der Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}
a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie. b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden. c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.	
AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss	

Der pU folgt der Festlegung der zweckmäßigen Vergleichstherapie des G-BA und benennt Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab als zweckmäßige Vergleichstherapie.

Die Bewertung wird anhand patientenrelevanter Endpunkte auf Basis der vom pU im Dossier vorgelegten Daten vorgenommen. Für die Ableitung des Zusatznutzens werden randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) mit einer Mindestdauer von 24 Wochen herangezogen.

Ergebnisse

In Übereinstimmung mit dem pU wurde durch die Überprüfung der Vollständigkeit des Studienpools keine Studie zum direkten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie identifiziert.

Der pU legt daher 2 separate adjustierte indirekte Vergleich nach Bucher für die Bewertung von Efgartigimod alfa gegenüber Ravulizumab bzw. Eculizumab vor. Er identifiziert für beide indirekte Vergleiche aufseiten der Intervention die Studie ARGX-113-1704 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT genannt). Für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab identifiziert der pU auf Vergleichsseite die Studie ALXN1210-MG-306 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung CHAMPION genannt) und für den indirekten Vergleich gegenüber Eculizumab die Studie ECU-MG-301 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung REGAIN genannt).

Die vom pU vorgelegten Daten eignen sich nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie. Dies wird nachfolgend erläutert.

Vom pU vorgelegte Evidenz

Studie ADAPT

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine doppelblinde, randomisierte, multizentrische Studie zur Behandlung mit Efgartigimod alfa über 26 Wochen. In der Studie wurde der Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo jeweils zusätzlich zur Standardtherapie untersucht.

In die Studie ADAPT wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA)-Klassifizierung II bis IV aufwiesen. Zudem mussten die Patientinnen und Patienten einen Myasthenia Gravis – Activities of Daily Living (MG-ADL)-Score ≥ 5 zum Screening und bei Studienbeginn aufweisen, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten.

In die Studie wurden insgesamt 167 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 zufällig einer Behandlung mit Efgartigimod alfa + Standardtherapie oder Placebo + Standardtherapie zugeteilt. Patientinnen und Patienten, die keine Anti-AChR-Antikörper aufweisen sind nicht vom vorliegenden Anwendungsgebiet umfasst. Der pU legt im Dossier Auswertungen zur Teilpopulation der Patientinnen und Patienten mit positivem Anti-AChR-Antikörperstatus vor, die 65 Patientinnen und Patienten im Efgartigimod alfa-Arm und 64 Patientinnen und Patienten im Placeboarm umfasst.

Die Behandlung mit Efgartigimod alfa erfolgte weitgehend gemäß Fachinformation. In die Studie eingeschlossene Patientinnen und Patienten mussten vor dem Screening eine

Standardtherapie erhalten und diese während der Studie stabil fortführen. Die Standardtherapie war auf Cholinesterase-Inhibitoren, Kortikosteroide und nicht steroidale Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Ciclosporin, Tacrolimus, Mycophenolat Mofetil, und Cyclophosphamid) beschränkt. Eine Anpassung der Dosierung oder des Regimes im Studienverlauf war nicht erlaubt und führte zum Abbruch der Studienmedikation. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie zwar möglich, führte jedoch ebenfalls zum Abbruch der Studienmedikation.

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

Patientenindividuelle Behandlungszyklen in der Studie ADAPT

Die Behandlung der Patientinnen und Patienten in der Studie ADAPT erfolgte in Behandlungszyklen, die sich jeweils aus einer 3-wöchigen Behandlungsphase und einer anschließenden 5-wöchigen Follow-up-Phase mit engmaschiger, wöchentlicher Erhebung der Endpunkte zusammensetzten.

Alle Patientinnen und Patienten erhielten zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie zunächst einen initialen Behandlungszyklus mit Efgartigimod alfa oder Placebo. Weitere Zyklen waren unter bestimmten Voraussetzungen, u. a. bezüglich der Krankheitsaktivität, patientenindividuell möglich. Ein erneuter Behandlungszyklus musste zusätzlich spätestens an Tag 127 (Woche 18) begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können. Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 benötigten und daher den Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten daher vorzeitig in die Extensionsstudie ARGX-113-1705 (nachfolgend mit der Kurzbezeichnung ADAPT+ genannt) übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. In der Studie ADAPT+ erhielten alle Patientinnen und Patienten Efgartigimod alfa in patientenindividuellen Behandlungszyklen.

Sowohl in der Studie ADAPT als auch in der Studie ADAPT+ waren die gemäß Studienplanung vorgesehenen Auswertungen zum Ansprechen auf die Therapie vorrangig auf Behandlungszyklen ausgelegt. Der Fokus lag hierbei auf der Beurteilung des Ansprechens zum Ende eines Zyklus gegenüber dem zu Beginn des Zyklus und nicht auf der Bewertung des Ansprechens primär zum Studienende (Woche 26). Das primäre Ziel der Studie ADAPT war dabei die Beurteilung der Wirksamkeit von Efgartigimod alfa im Vergleich zu Placebo anhand des Ansprechens im MG-ADL-Score auf den 1. Behandlungszyklus.

Studie CHAMPION

Bei der Studie CHAMPION handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde Phase 3-Studie zur Behandlung mit Ravulizumab. In der 26-wöchigen randomisierten

kontrollierten Phase der Studie wurde der Vergleich von Ravulizumab gegenüber Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie untersucht.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Für den Studieneinschluss musste ein positiver serologischer Test auf Anti-AChR-Antikörper zum Zeitpunkt des Screenings vorliegen.

In die Studie CHAMPION wurden insgesamt 175 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Ravulizumab \pm Standardtherapie oder Placebo \pm Standardtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Ravulizumab durch Gabe einer gewichtsabhängigen Initialdosis an Tag 1, gefolgt von einer gewichtsabhängigen Erhaltungsdosis alle 8 Wochen ab Tag 15. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Ravulizumab entspricht bezüglich des Dosierungsschemas den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Ravulizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung jedoch nicht vorgeschrieben. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Anpassungen dieser Therapien waren während der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich, wobei baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden sollte. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der Prüferin oder des Prüfztes jedoch möglich.

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

Studie REGAIN

Bei der Studie REGAIN handelt es sich um eine randomisierte, kontrollierte, doppelblinde, Phase 3-Studie zum Vergleich von Eculizumab mit Placebo jeweils ggf. zusätzlich zur bestehenden Standardtherapie über 26 Wochen.

In die Studie wurden erwachsene Patientinnen und Patienten mit refraktärer generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen, die eine MGFA-Klassifizierung II bis IV zum Zeitpunkt des Screenings und einen MG-ADL-Score ≥ 6 zu Studienbeginn aufwiesen. Die Diagnose musste

durch einen zum Zeitpunkt des Screenings positiven serologischen Test auf Anti-AChR-Antikörper bestätigt worden sein.

Die Patientinnen und Patienten mussten eine refraktäre Erkrankung aufweisen, die gemäß Studienprotokoll folgendermaßen definiert war:

- fehlgeschlagene Behandlung über ≥ 1 Jahr mit ≥ 2 Immunsuppressiva (entweder in Kombination oder als Monotherapie), d. h. anhaltende Beeinträchtigung der Aktivitäten des täglichen Lebens (anhaltende Schwäche, durchlebte Krisen, oder Intoleranz gegenüber immunsuppressiven Therapien) trotz Immunsuppressiva
oder
- ≥ 1 fehlgeschlagene Behandlung mit Immunsuppressiva und chronische Plasmapherese / chronischer Plasmaaustausch oder chronische Gabe von intravenösen Immunglobulinen war zur Kontrolle der Muskelschwäche erforderlich, d. h. regelmäßige Behandlung mindestens alle 3 Monate innerhalb der letzten 12 Monate.

In die Studie REGAIN wurden insgesamt 126 Patientinnen und Patienten eingeschlossen und im Verhältnis 1:1 randomisiert entweder einer Behandlung mit Eculizumab \pm Standardtherapie oder Placebo \pm Standardtherapie zugeteilt.

Im Interventionsarm erfolgte die Behandlung mit Eculizumab durch Gabe einer Initialdosis, gefolgt von einer Erhaltungsdosis alle 2 Wochen. Zur Aufrechterhaltung der Verblindung erhielten die Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm ein Placebo. Die Therapie mit Eculizumab entspricht den Vorgaben der Fachinformation. Eine Gabe von Eculizumab als Zusatztherapie zu einer Standardtherapie der generalisierten Myasthenia gravis war gemäß Studienplanung nicht vorgeschrieben. Patientinnen und Patienten, die vor Studienbeginn eine Behandlung mit Cholinesterase-Inhibitoren, Immunsuppressiva und / oder oralen Kortikosteroiden erhielten, mussten diese in der Studie stabil fortführen. Anpassungen dieser Therapien waren während der Studie nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich, wobei baldmöglichst zur stabilen Dosierung vor Studienbeginn zurückgekehrt werden sollte. Erlitten die Patientinnen und Patienten im Studienverlauf eine klinische Verschlechterung gemäß Definition im Studienprotokoll, war die Gabe einer Notfalltherapie (z. B. hoch dosierte Kortikosteroide, Plasmaaustausch / Plasmapherese oder intravenöses Immunglobulin) im Ermessen der behandelnden Ärztin oder des behandelnden Arztes erlaubt.

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

Vorgehen des pU

Der pU legt Ergebnisse aus 2 separaten indirekten Vergleichen vor und leitet daraus in einer Gesamtbetrachtung einen Zusatznutzen ab. Bei beiden Vergleichen handelt es sich um adjustierte indirekte Vergleiche nach Bucher über den Brückenkomparator Placebo. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zieht der pU auf Interventionsseite die Teilpopulation der anti-AChR-Antikörper-positiven Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT und auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie CHAMPION heran. Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran, in die Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen wurden. Der pU gibt in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT gebildet zu haben, um eine Vergleichbarkeit der Populationen herzustellen.

Vom pU vorgelegte Daten für die Nutzenbewertung nicht geeignet

Behandlungs- / Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT für das vorliegende Anwendungsgebiet nicht ausreichend

In der Studie ADAPT erfolgte die Behandlung mit der Studienmedikation in Behandlungszyklen, die jeweils eine 3-wöchige Behandlungsphase (4 Infusionen) und eine 5-wöchige Follow-up-Phase enthalten. Der Abstand zwischen aufeinanderfolgenden Behandlungszyklen war dabei patientenindividuell unterschiedlich. Die in die Studie eingeschlossenen Patientinnen und Patienten erhielten zunächst alle einen initialen Behandlungszyklus. Weitere Zyklen waren unter bestimmten Voraussetzungen, u. a. bezüglich der Krankheitsaktivität, patientenindividuell zwar möglich, Patientinnen und Patienten, die eine erneute Behandlung nach Tag 127 (Woche 18) benötigten und daher den 8-wöchigen Behandlungszyklus nicht innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abschließen konnten, mussten jedoch frühzeitig in die Extensionsstudie ADAPT+ übertreten, um einen weiteren Zyklus erhalten zu können. Insgesamt gingen in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation 62/65 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (95 %) und 54/64 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (84 %) in die Extensionsstudie ADAPT+ über.

Auf Basis der vorliegenden Angaben bleibt unklar, welcher Anteil der Patientinnen und Patienten aufgrund der Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus nach Tag 127 vorzeitig in die Extensionsstudie übergang und welcher Anteil erst nach Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer von 26 Wochen. Aus den Angaben zur Beobachtungsdauer geht jedoch hervor, dass ein Großteil der Patientinnen und Patienten bereits vor Abschluss der maximal vorgesehenen Behandlungs- und Beobachtungsdauer in die Extensionsstudie übergegangen sein muss. So beträgt die Beobachtungsdauer in beiden Studienarmen der Studie ADAPT im Median lediglich 142 Tage (20,3 Wochen). Dies spiegelt

sich auch in den Rücklaufquoten für die Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität wider. Während die Rücklaufquoten zum Erhebungszeitpunkt Woche 20 in beiden Studienarmen für alle Endpunkte noch jeweils bei $\geq 75\%$ liegen, betragen die Rücklaufquoten zum nachfolgenden Erhebungszeitpunkt Woche 22 jeweils konsistent $\leq 36\%$.

Bei der generalisierten Myasthenia gravis handelt es sich um eine chronische Erkrankung mit typischerweise fluktuierendem Krankheitsverlauf, die eine langfristige Therapie benötigt. Im vorliegenden Anwendungsgebiet ist eine Beobachtung über mindestens 24 Wochen erforderlich. Die Studie ADAPT war zwar für eine Dauer von 26 Wochen geplant, de facto liegen aufgrund des zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ für den Großteil der Patientinnen und Patienten jedoch lediglich Daten bis Woche 20 vor. Die Beobachtungsdauer in der Studie ADAPT ist somit nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Der pU betrachtet für seine Ableitung des Zusatznutzens für Endpunkte der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität vorrangig Auswertungen der indirekten Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (insbesondere zu Woche 4) sowie Auswertungen zur ‚besten Ansprechrate‘, bei denen beispielsweise Auswertungen zu Woche 4 für die Behandlung mit Efgartigimod alfa mit Auswertungen zu Woche 26 für die Behandlung mit Ravulizumab verglichen werden. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht. Auch wenn die Therapie mit Efgartigimod alfa in Zyklen je nach Notwendigkeit für eine erneute Behandlung verabreicht wird, wäre eine kontinuierliche Beobachtung des Ansprechens bis mindestens Woche 24 möglich und im vorliegenden Anwendungsgebiet, in dem eine langfristige Therapie benötigt wird, erforderlich. Die Betrachtung von unterschiedlichen Zeitpunkten je Arm ist zudem grundsätzlich nicht sachgerecht, ebenso sind Vergleiche zu frühen Erhebungszeitpunkten (z. B. Woche 4) nicht aussagekräftig.

Zudem ist die Studie ADAPT aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas verbunden mit dem frühzeitigen Übertritt der Patientinnen und Patienten in die Extensionsstudie ADAPT+ mit den Studien CHAMPION und REGAIN, die auf eine kontinuierliche Behandlung mit festgelegten Dosierungsintervallen und Beobachtung des Ansprechens zu Woche 26 ausgelegt waren, nicht vergleichbar. In beiden Studien auf der Vergleichsseite beträgt die mediane Beobachtungsdauer jeweils 26 Wochen. Insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign – Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN – und der Notwendigkeit einer Dauertherapie lässt sich bei einem Unterschied von 6 Wochen (23 %) in der medianen Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den beiden indirekten Vergleichen vorliegt.

Fehlende Ähnlichkeit der eingeschlossenen Patientenpopulationen

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

Indirekter Vergleich gegenüber Eculizumab

Für den indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa gegenüber Eculizumab zieht der pU auf Vergleichsseite die Studienpopulation der Studie REGAIN heran. Gemäß Einschlusskriterien umfasst die Studienpopulation der Studie REGAIN ausschließlich Patientinnen und Patienten mit refraktärer, anti-AChR-Antikörper-positiver generalisierter Myasthenia gravis. Um auf Interventionsseite eine Vergleichbarkeit mit der Studienpopulation der Studie REGAIN herzustellen, gibt der pU in Modul 4 A des Dossiers an, unter Orientierung an den Einschlusskriterien der Studie REGAIN eine Teilpopulation refraktärer Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT zu bilden. Die vom pU angewendeten Kriterien zur Bildung der Teilpopulation der Studie ADAPT (N = 40 im Efgartigimod alfa-Arm und N = 41 im Placeboarm) weichen insbesondere dahin gehend von den Einschlusskriterien der Studie REGAIN ab, dass keine Kriterien bezüglich der Dauer der immunsuppressiven Vorbehandlung angelegt wurden.

Die Diskrepanz hinsichtlich der Definition therapierefraktärer Patientinnen und Patienten spiegelt sich in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten wider. Relevante Unterschiede zwischen den Populationen zeigen sich vornehmlich in der Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen sowohl vor als auch im Verlauf der Studien. So erhielten beispielsweise in der vom pU gebildeten Teilpopulation der Studie ADAPT lediglich 5 % bzw. 12 % der Patientinnen und Patienten vor Studienbeginn eine Behandlung mit intravenösen Immunglobulinen, während 82 % der Patientinnen und Patienten im Eculizumab-Arm und 76 % der Patientinnen und Patienten im Placeboarm der Studie REGAIN eine Vortherapie mit intravenösen Immunglobulinen erhielten. In der Studie ADAPT führte die Gabe einer Notfalltherapie im Gegensatz zur Studie REGAIN zum Therapieabbruch. Für die Teilpopulation der refraktären Patientinnen und Patienten liegen für die Studie ADAPT zwar keine Angaben zu Therapieabbrüchen vor, auf Basis der Angaben zur anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation ist jedoch davon auszugehen, dass Notfalltherapien lediglich vereinzelt eingesetzt wurden. So war in der anti-AChR-Antikörper-positiven Teilpopulation die Gabe einer Notfalltherapie nur vereinzelt der Grund für einen Therapieabbruch (2 % vs. 3 %). Im Verlauf der Studie REGAIN erlitten dagegen 6 der Patientinnen und Patienten im Interventionsarm (10 %) und 11 der Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (18 %) eine klinische Verschlechterung, die eine Notfalltherapie erforderlich machte.

Die Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien machen insgesamt deutlich, dass das Vorgehen des pU bei der Bildung der refraktären Teilpopulation dazu führt, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.

Indirekter Vergleich gegenüber Ravulizumab

Auch im indirekten Vergleich von Efgartigimod alfa mit Ravulizumab zeigen sich Unterschiede in den Vor- und Begleitbehandlungen der in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientinnen und Patienten.

Darüber hinaus ist auch für diesen indirekten Vergleich anzumerken, dass die Gabe einer Notfalltherapie in der Studie ADAPT zum Abbruch der Studienmedikation führte, wohingegen dies in der Studie CHAMPION ebenso wie in der Studie REGAIN nicht der Fall war. So brachen im Verlauf der Studie ADAPT 1 Patientin bzw. Patient im Interventionsarm (2 %) und 2 Patientinnen und Patienten im Vergleichsarm (3 %) die Therapie aufgrund der Verabreichung einer Notfalltherapie ab. Demgegenüber erlitten in der Studie CHAMPION 8 (9 %) bzw. 15 (17 %) der Patientinnen und Patienten in den beiden Studienarmen eine klinische Verschlechterung der Myasthenia gravis, die eine Notfalltherapie erforderte.

Damit ist auch für den indirekten Vergleich gegenüber Ravulizumab auf Basis der Unterschiede in der Vor- und Begleittherapien davon auszugehen, dass die betrachteten Populationen nicht ausreichend ähnlich für einen indirekten Vergleich sind.

Fazit

Aufgrund des patientenindividuellen, zyklischen Behandlungsschemas in der Studie ADAPT verbunden mit der Möglichkeit des vorzeitigen Übertritts in die Extensionsstudie ADAPT+ ist zum einen die Dauer der Behandlung und Beobachtung in der Studie ADAPT nicht ausreichend, um im vorliegenden Anwendungsgebiet Aussagen zum Zusatznutzen ableiten zu können. Zum anderen lässt sich aufgrund der Unterschiede in der Beobachtungsdauer zwischen den Studien nicht ableiten, dass eine hinreichende Ähnlichkeit der Studien in den indirekten Vergleichen vorliegt – insbesondere vor dem Hintergrund der Unterschiede im Studiendesign (Behandlung in Zyklen und in der Folge stark fluktuierendes Ansprechen im Verlauf der Studie ADAPT gegenüber kontinuierlicher Behandlung in der Studie CHAMPION bzw. REGAIN) und der Notwendigkeit einer Dauertherapie. Zudem sind bei beiden indirekten Vergleichen die in den Studien auf Interventions- und Vergleichsseite eingeschlossenen Patientenpopulationen bezüglich der Vor- und Begleittherapie zur Behandlung von Exazerbationen und myasthenen Krisen nicht hinreichend ähnlich. Die vom pU vorgelegten Daten sind daher nicht für die Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie geeignet.

Ergebnisse zum Zusatznutzen

Da für die Nutzenbewertung keine geeigneten Daten vorliegen, ergibt sich kein Anhaltspunkt für einen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie, ein Zusatznutzen ist damit nicht belegt.

Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 3 zeigt eine Zusammenfassung von Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa.

Tabelle 3: Efgartigimod alfa – Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens

Indikation	Zweckmäßige Vergleichstherapie ^a	Wahrscheinlichkeit und Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit anti-AChR-Antikörperpositiver generalisierter Myasthenia gravis, für die eine Zusatztherapie zu einer Standardtherapie infrage kommt	Eculizumab (für refraktäre Patientinnen und Patienten) oder Ravulizumab ^{b, c}	Zusatznutzen nicht belegt

a. Dargestellt ist die vom G-BA festgelegte zweckmäßige Vergleichstherapie.
b. Gemäß G-BA wird vorausgesetzt, dass die Patientinnen und Patienten, sofern angezeigt, in beiden Studienarmen eine leitliniengerechte Therapie mit Cholinesterase-Inhibitoren sowie eine immunsuppressive Basistherapie erhalten. Zudem wird davon ausgegangen, dass allen Patientinnen und Patienten supportive Maßnahmen zur Verfügung gestellt werden.
c. Für alle Patientinnen und Patienten ist sicherzustellen, dass eine myasthene Krise und / oder krisenhafte Verschlechterungen optimal behandelt wird. Gemäß G-BA wird davon ausgegangen, dass für die Patientinnen und Patienten zum Zeitpunkt der Therapie keine Thymektomie infrage kommt oder sie diese bereits erhalten haben.

AChR: Acetylcholinrezeptor; G-BA: Gemeinsamer Bundesausschuss

Über den Zusatznutzen beschließt der G-BA.

Ergänzender Hinweis

Das Ergebnis der Bewertung weicht vom Ergebnis der Bewertung des G-BA im Rahmen des Marktzugangs 2022 ab. Dort hatte der G-BA einen Anhaltspunkt für einen beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod alfa festgestellt. Bei dieser Bewertung galt der Zusatznutzen jedoch aufgrund der Sondersituation für Orphan Drugs unabhängig von den zugrunde liegenden Daten durch die Zulassung als belegt.