

**von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V**

**Bewertung von Arzneimitteln für seltene Leiden nach § 35a  
Absatz 1 Satz 11 i. V. m. Kapitel 5 § 12 Nr. 1 Satz 2 Verfo**

**Wirkstoff: Efgartigimod alfa**

Datum der Veröffentlichung: 1. Dezember 2022

## Inhaltsverzeichnis

|                                                                             |    |
|-----------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabellenverzeichnis .....                                                   | 3  |
| Abbildungsverzeichnis .....                                                 | 4  |
| Abkürzungsverzeichnis .....                                                 | 5  |
| Hintergrund .....                                                           | 7  |
| 1 Fragestellung .....                                                       | 8  |
| 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien .....                         | 9  |
| 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung .....                              | 9  |
| 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie .....                          | 9  |
| 2.3 Endpunkte .....                                                         | 15 |
| 2.3.1 Mortalität .....                                                      | 15 |
| 2.3.2 Morbidität .....                                                      | 16 |
| 2.3.3 Lebensqualität .....                                                  | 19 |
| 2.3.4 Sicherheit .....                                                      | 20 |
| 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte .....                               | 23 |
| 2.4 Statistische Methoden .....                                             | 24 |
| 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene .....               | 27 |
| 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie .....                              | 29 |
| 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation .....                      | 29 |
| 3.2 Mortalität .....                                                        | 31 |
| 3.3 Morbidität .....                                                        | 32 |
| 3.3.1 Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL .....    | 32 |
| 3.3.2 Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-5L-VAS ..... | 33 |
| 3.4 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r ..... | 34 |
| 3.5 Sicherheit .....                                                        | 35 |
| 3.6 Subgruppenanalysen .....                                                | 38 |
| 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse .....                              | 39 |
| 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Efgartigimod alfa .....   | 39 |
| 4.2 Design und Methodik der Studie .....                                    | 40 |
| 4.3 Mortalität .....                                                        | 41 |
| 4.4 Morbidität .....                                                        | 41 |
| 4.5 Lebensqualität .....                                                    | 42 |
| 4.6 Sicherheit .....                                                        | 43 |
| 5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung .....                   | 44 |
| 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung .....                                 | 45 |
| Referenzen .....                                                            | 47 |
| Anhang .....                                                                | 49 |

## Tabellenverzeichnis

|             |                                                                                                                                                                                                       |    |
|-------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tabelle 1:  | Übersicht über die Studienbasis .....                                                                                                                                                                 | 9  |
| Tabelle 2:  | Charakterisierung der Studie ADAPT .....                                                                                                                                                              | 9  |
| Tabelle 3:  | Charakterisierung der Intervention Efgartigimod alfa .....                                                                                                                                            | 13 |
| Tabelle 4:  | Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ADAPT .....                                                                                                                                          | 15 |
| Tabelle 5:  | Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und<br>ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ADAPT .....                                                                                           | 23 |
| Tabelle 6:  | Verzerrungspotential der Studie ADAPT für die bewertungsrelevante<br>AChR-AK-positive Subpopulation .....                                                                                             | 27 |
| Tabelle 7:  | Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und<br>ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADAPT für die<br>bewertungsrelevante AChR-AK-positive Subpopulation .....        | 27 |
| Tabelle 8:  | Allgemeine Angaben Studie ADAPT für die bewertungsrelevante<br>AChR-AK-positive Subpopulation .....                                                                                                   | 29 |
| Tabelle 9:  | Charakterisierung der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT .....                                                                                                                          | 30 |
| Tabelle 10: | Verbesserung des MG-ADL-Scores um $\geq 4$ Punkte in Behandlungszyklus 1<br>der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT <sup>+</sup> -Population) .....                                 | 32 |
| Tabelle 11: | AUC des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen<br>der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT <sup>+</sup> -Population) .....                                            | 33 |
| Tabelle 12: | Verbesserung der EQ-5D-5L-VAS um $\geq 15$ Punkte in Behandlungszyklus 1<br>der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT <sup>+</sup> -Population) .....                                 | 33 |
| Tabelle 13: | Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um $\geq 5$ Punkte in Behandlungszyklus 1<br>der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT <sup>+</sup> -Population) .....                              | 34 |
| Tabelle 14: | Ergebnisse der Nebenwirkungen in der bewertungsrelevanten Subpopulation<br>der Studie ADAPT – Zusammenfassung der UE über die gesamte Studiendauer<br>(Sicherheitspopulation <sup>+</sup> ) .....     | 35 |
| Tabelle 15: | UE mit Inzidenz $\geq 10$ % in mindestens einem Studienarm in der<br>bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie ADAPT über die gesamte<br>Studiendauer (Sicherheitspopulation <sup>+</sup> ) ..... | 36 |
| Tabelle 16: | UE von besonderem Interesse in der Studie ADAPT in der bewertungsrelevanten<br>Subpopulation über die gesamte Studiendauer (Sicherheitspopulation <sup>+</sup> ) .....                                | 37 |
| Tabelle 17: | Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADAPT .....                                                                                                                                    | 45 |
| Tabelle 18: | Verbesserung des MG-ADL-Scores um $\geq 2$ Punkte in Behandlungszyklus 1<br>der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (mITT-Population) .....                                              | 49 |

## **Abbildungsverzeichnis**

|                                                                                                                                   |    |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Abbildung 1: Veränderung des MG-ADL-Scores (SE) im Studienverlauf im Vergleich<br>zu Baseline (ITT <sup>+</sup> -Population)..... | 32 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|

## Abkürzungsverzeichnis

|              |                                                                       |
|--------------|-----------------------------------------------------------------------|
| AChR-AK      | Acetylcholinrezeptor-Antikörper                                       |
| AChE         | Acetylcholinesterase                                                  |
| AM-NutzenV   | Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung                               |
| ANCOVA       | Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)                             |
| AUC          | Area Under the Curve                                                  |
| ARR          | Absolute Risikoreduktion                                              |
| CTCAE        | Common Terminology Criteria for Adverse Events                        |
| DSM-IV       | Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders                 |
| EPAR         | European Public Assessment Report                                     |
| EQ-5D-5L-VAS | Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level |
| G-BA         | Gemeinsamer Bundesausschuss                                           |
| GKV          | Gesetzliche Krankenversicherung                                       |
| gMG          | generalisierte Myasthenia gravis                                      |
| ITP          | Intertreatment Period                                                 |
| IQWiG        | Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen      |
| IRR          | Infusionsbedingte Reaktionen                                          |
| ITT          | Intention-to-Treat                                                    |
| KI           | Konfidenzintervall                                                    |
| LS-MW        | Least-Square-Mittelwert                                               |
| LS-MWD       | Least-Square-Mittelwertdifferenz                                      |
| MedDRA       | Medical Dictionary for Regulatory Activities                          |
| MG           | Myasthenia gravis                                                     |
| MG-ADL       | Myasthenia Gravis Activities of Daily Living                          |
| MGC          | Myasthenia Gravis Composite                                           |
| MGFA         | Myasthenia Gravis Foundation of America                               |
| MG-QoL15r    | Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised             |
| MW           | Mittelwert                                                            |
| N            | Anzahl                                                                |
| NCI          | National Cancer Institute                                             |
| NSID         | Nichtsteroidale Immunsuppressiva                                      |
| PHQ-9        | Patient Health Questionnaire – 9-item                                 |
| pU           | pharmazeutischer Unternehmer                                          |
| QMG          | Quantitative Myasthenia Gravis Score                                  |

|       |                                        |
|-------|----------------------------------------|
| RR    | Relatives Risiko                       |
| SAP   | Statistischer Analyseplan              |
| SGB   | Sozialgesetzbuch                       |
| SUE   | Schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis |
| TEAE  | Treatment-Emergent Adverse Event       |
| UE    | Unerwünschtes Ereignis                 |
| VerfO | Verfahrensordnung des G-BA             |

## Hintergrund

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

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

Bei Orphan Drugs erfolgt eine Beauftragung des IQWiG mit der Durchführung einer Nutzenbewertung bei zuvor festgelegter Vergleichstherapie erst dann, wenn der Umsatz des betreffenden Arzneimittels die Umsatzschwelle gemäß § 35a Absatz 1 Satz 12 SGB V überschritten hat und damit einer uneingeschränkten Nutzenbewertung unterliegt.

Der G-BA bestimmt gemäß Kapitel 5 § 12 Absatz 1 Nummer 1 Satz 2 der Verfahrensordnung des G-BA (VerfO) das Ausmaß des Zusatznutzens für die Anzahl der Patienten und Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Nutzenbewertung). Zur Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens von Efgartigimod alfa zieht der G-BA die Zulassung und Unterlagen zur Zulassung (insbesondere den EPAR), die Studien, auf deren Grundlage die Zulassung des Arzneimittels beruht, sowie das Dossier des pharmazeutischen Unternehmers (pU) heran und bewertet die darin enthaltenen Daten nach Maßgabe der in Kapitel 5 § 5 Absatz 7 Nr. 1 bis 4 VerfO festgelegten Kriterien im Hinblick auf ihre therapeutische Relevanz.

Der Unterausschuss Arzneimittel hat die Nutzenbewertung zum Wirkstoff Efgartigimod alfa in seiner Sitzung am 22. November 2022 zur Kenntnis genommen. Darüber hinaus wurde mit Schreiben vom 31. August 2022 das IQWiG beauftragt, ergänzend eine Bewertung der Angaben des pU in Modul 3 zu folgenden Gesichtspunkten durchzuführen:

- Kosten der Therapie für die gesetzliche Krankenversicherung (GKV)
- Anzahl der GKV-Patientinnen und -Patienten in der Zielpopulation

Die Nutzenbewertung wird am 1. Dezember 2022 zusammen mit der Bewertung der Therapiekosten und Patientenzahlen des IQWiG auf der Internetseite des G-BA (<http://www.g-ba.de>) veröffentlicht und damit das schriftliche Stellungnahmeverfahren eingeleitet. Es wird darüber hinaus eine mündliche Anhörung durchgeführt. Über das Ausmaß des Zusatznutzens beschließt der G-BA innerhalb von drei Monaten nach Veröffentlichung der Nutzenbewertung.

## 1 Fragestellung

Efgartigimod alfa (Vyvgart®) ist ein Arzneimittel mit dem Status „Orphan Drug“. Gemäß § 35a Absatz 1 Satz 11 1. Halbs. SGB V gilt für Orphan Drugs der medizinische Zusatznutzen bereits durch die Zulassung als belegt. Der G-BA bestimmt bei Orphan Drugs, die einen Umsatz von 30 Millionen Euro in den letzten zwölf Kalendermonaten nicht übersteigen, das Ausmaß des Zusatznutzens auf der Grundlage der Zulassung und der die Zulassung begründenden Studien. In die Bewertung werden gemäß Zulassungsstatus Personen in folgender Indikation eingeschlossen [10]:

Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis (gMG) bei erwachsenen Patienten, die Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK)-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie.

Gemäß Fachinformation beträgt die zugelassene Dosierung 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen (1 Zyklus). Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen.

## 2 Auswahl und Methodik der relevanten Studien

### 2.1 Studienbasis für die Nutzenbewertung

Tabelle 1: Übersicht über die Studienbasis

| Studienname (Nummer)                  | Studie mit Dossier vom pU eingereicht | Studie vom pU als relevant für die Ableitung des Zusatznutzens erachtet | Studie relevant für die Nutzenbewertung | Ausschlussgrund |
|---------------------------------------|---------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------|-----------------|
| <b>Studie zum Wirkstoff</b>           |                                       |                                                                         |                                         |                 |
| ARGX-113-1704 (ADAPT) <sup>1)2)</sup> | Ja                                    | Ja                                                                      | Ja                                      | -               |

<sup>1)</sup> Zulassungsrelevante Studie gemäß EPAR.

<sup>2)</sup> ARGX-113-1705 (ADAPT<sup>+</sup>) ist eine, gemäß EPAR, supportive Extensionsstudie zur pivotalen Studie ARGX-113-1704 (ADAPT) mit gepoolten Sicherheitsdaten (AChR-AK-positiv/negativ). In der Studie ADAPT<sup>+</sup> waren Anpassungen der Standardtherapie in der ITP erlaubt. Die tatsächlich durchgeführten Anpassungen sind nicht berichtet.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; EPAR: European Public Assessment Report; ITP: Inter-treatment Period; pU: pharmazeutischer Unternehmer.

#### Zur Nutzenbewertung für Efgartigimod alfa herangezogene Studien und Daten

- Herstellerdossier zu Efgartigimod alfa.
- Unterlagen der Zulassungsbehörde, insbesondere Committee for Medicinal Products for Human Use Assessment Report [15].
- Studienbericht mit Post-hoc-Auswertungen inkl. Studienprotokoll und statistischem Analyseplan (SAP) der Studie ARGX-113-1704 (ADAPT) [6,7,8,9].
- Studienbericht inkl. Studienprotokoll und SAP der Studie ARGX-113-1705 (ADAPT<sup>+</sup>) [3,4,5].
- Publikation zum Wirkstoff [17].

### 2.2 Beschreibung der eingeschlossenen Studie

Die Unterlagen zur Nutzenbewertung für Efgartigimod alfa basieren auf der Zulassungsstudie ARGX-113-1704 (ADAPT). Die Studie und die Intervention werden in den Tabellen 2 und 3 charakterisiert.

Tabelle 2: Charakterisierung der Studie ADAPT

| Charakteristikum                | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|---------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Design und Studienablauf</b> | <b>Design</b><br>Studienorganisation: Multizentrisch<br>Phase: III<br>Studiendesign: Zwei-armig, parallel, Placebo-kontrolliert<br>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)<br>Verblindung: Doppelt-verblindet<br>Die Randomisierung erfolgte stratifiziert für die Merkmale <ul style="list-style-type: none"> <li>• Japaner (ja; nein)</li> <li>• AChR-AK-Status (positiv; negativ)</li> <li>• Standardtherapie der gMG mit NSID (ja; nein).</li> <li>• Maximal 20 % der Studienteilnehmenden durften AChR-AK-negativ sein.</li> </ul> |

| Charakteristikum  | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                   | <p><b>Studienablauf</b></p> <p>Die Gesamtstudiendauer beträgt 26 Wochen + 2 Wochen Screening:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 2-wöchige Screening-Phase.</li> <li>• Initialer 8-wöchiger Behandlungszyklus (3-wöchige Behandlungsperiode und 5-wöchige Follow-up-Periode).</li> <li>• Phase zwischen zwei Behandlungszyklen variabler Länge (ITP).</li> <li>• Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen<sup>1)</sup> der/des Studienteilnehmenden initiiert<sup>2)3)4)</sup>.</li> <li>• Studienteilnehmende, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Extensionsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT<sup>+</sup>) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmende, die eine erneute Behandlung benötigen, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie abschließen konnten (d. h. erneute Behandlung nach Tag 127), frühzeitig in die Extensionsstudie ADAPT<sup>+</sup> übertreten.</li> </ul> <p>Die Studie ist abgeschlossen. Der finale Datenschnitt erfolgte am 06.04.2020.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Population</b> | <p><b>Wesentliche Einschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Männlich oder weiblich im Alter <math>\geq 18</math> Jahre (Nur Japan: <math>\geq 20</math> Jahre).</li> <li>• MG-Diagnose mit generalisierter Muskelschwäche, die die klinischen Kriterien für die Diagnose einer MG der Klassen II, III, IVa und IVb gemäß MGFA-Definition erfüllt. Die Diagnose sollte dokumentiert und durch mindestens einen der folgenden Tests unterstützt sein:             <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Abnormale neuromuskuläre Übertragungen in der medizinischen Vorgeschichte, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Nervenstimulation.</li> <li>2. Positiver Edrophoniumchlorid-Test in der Vorgeschichte.</li> <li>3. Nachgewiesene Besserung der MGFA-MG-Symptome unter der Behandlung mit oralen AChE-Inhibitoren, nach Ermessen der/des behandelnden Ärztin/Arztes.</li> </ol> </li> <li>• MG-ADL-Gesamtscore <math>\geq 5</math> Punkte zum Screening und bei Studienbeginn, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten.</li> <li>• Stabile Dosis der MG-Standardtherapie vor dem Screening. Die begleitende Behandlung der MG war auf AChE-Inhibitoren, Steroide und NSID beschränkt.</li> </ul> <p><b>Wesentliche Ausschlusskriterien</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Patientinnen und Patienten der MGFA-Klassen I und V.</li> <li>• Bekannte Autoimmunerkrankung außer MG (z. B. Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis), die eine akkurate Bewertung der klinischen Symptome beeinträchtigen könnte.</li> <li>• Dokumentation eines fehlenden klinischen Ansprechens auf PLEX.</li> <li>• Intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Verabreichung von Immunglobulinen oder PLEX innerhalb eines Monats vor dem Screening.</li> <li>• Thymektomie, wenn diese <math>&lt; 3</math> Monate vor dem Screening durchgeführt wurde oder während der Studiendauer durchgeführt werden sollte.</li> <li>• Verwendung von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Eculizumab innerhalb von 6 Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation.</li> <li>• Nur Japan: Bekannte Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile von Efgartigimod alfa oder Placebo in der Vorgeschichte.</li> </ul> |

| Charakteristikum                                                                                            | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Intervention und Zahl der Patientinnen und Patienten</b>                                                 | <p>Gescreent gesamt: N = 216<br/> Randomisiert/Eingeschlossen: N = 167<br/> AChR-AK-positiv: N = 129 (77,2 %)<br/> AChR-AK-negativ: N = 38 (22,8 %)</p> <p><u>Wirksamkeits-/Sicherheitsanalyse der AChR-AK-positiven Personen</u><br/> Intervention: N = 65<br/> Placebo: N = 64</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Ort und Zeitraum der Durchführung</b>                                                                    | <p><b>Studienzentren</b><br/> 56 in 15 Ländern (Belgien (2), Kanada (3), Tschechien (3), Deutschland (1), Dänemark (2), Frankreich (1), Georgien (3), Ungarn (1), Italien (3), Japan (10), Niederlande (1), Polen (4), Russland (3), Serbien (1), USA (18)).</p> <p><b>Studienzeitraum</b><br/> Einschluss erste Person: 22.08.2018<br/> Abschluss letzte Person: 06.04.2020<br/> Finaler Datenschnitt: 06.04.2020<br/> Veröffentlichung des Studienberichts: 18.08.2020</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>Primärer Endpunkt, sekundäre Endpunkte und explorative Endpunkte gemäß Studienprotokoll<sup>5)</sup></b> | <p><b>Primärer Endpunkt</b><br/> Prozentualer Anteil an Personen mit einem Rückgang des MG-ADL-Gesamtscores um mindestens 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens 1 Woche nach der letzten Infusion der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1, im Vergleich zum Zyklus-Baseline-Wert.</p> <p><b>Sekundäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil an Personen mit einem Rückgang des QMG-Gesamtscores um mindestens 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1, im Vergleich zum Zyklus-Baseline-Wert.</li> <li>• Prozentualer Anteil der Studiendauer, bis einschließlich Tag 126, in der Patientinnen und Patienten eine klinisch relevante Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores von mindestens 2 Punkten im Vergleich zu Baseline aufwiesen.</li> <li>• Zeit bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus ab Zyklus 1 (Visite 5), bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zum entsprechenden Zyklus-Baseline-Wert.</li> <li>• Prozentualer Anteil an Personen mit einem frühen Ansprechen<sup>6)</sup>.</li> </ul> <p><b>Tertiäre Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Prozentualer Anteil an Personen, die ab dem 2. Behandlungszyklus einen Rückgang von mindestens 2 Punkten im MG-ADL-Gesamtwert (im Vergleich zum entsprechenden Zyklus-Baseline-Wert) in mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen zeigen, wobei die erste dieser Verbesserungen spätestens 1 Woche nach der letzten Dosis liegen muss.</li> <li>• Prozentualer Anteil an Personen, die ab dem 2. Behandlungszyklus einen Rückgang von mindestens 3 Punkten im QMG-Gesamtwert (im Vergleich zum entsprechenden Zyklus-Baseline-Wert) in mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen zeigen, wobei die erste dieser Verbesserungen spätestens 1 Woche nach der letzten Dosis liegen muss.</li> <li>• Veränderung des MG-QoL15r-Gesamtscores zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline (Studienbeginn und entsprechender Zyklus-Baseline-Wert).</li> </ul> |

| Charakteristikum          | Beschreibung                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                           | <p><b>Sicherheit und Verträglichkeit</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• UE.</li> <li>• Bewertung der Suizidalität.</li> </ul> <p><b>ggf. Explorative Endpunkte</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Charakterisierung der MG-ADL-Response<sup>7)</sup> pro Behandlungszyklus.</li> <li>• Charakterisierung der klinisch relevanten Verbesserung anhand des MG-ADL (d. h. Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um <math>\geq 2</math> Punkte).</li> <li>• Überblick zu Respondern bzw. Nicht-Respondern anhand des MG-ADL im ersten sowie den nachfolgenden Behandlungszyklen.</li> <li>• Tatsächliche Werte des MG-ADL-Gesamtscores und den einzelnen Items sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Studienbeginn und entsprechender Zyklus-Baseline-Wert).</li> <li>• Veränderung der EQ-5D-5L-VAS zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und entsprechender Zyklus-Baseline-Wert).</li> </ul> |
| <b>Subgruppenanalysen</b> | <p><u>A priori für die Untersuchung des Ansprechens mit MG-ADL und QMG definierte Subgruppenmerkmale</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Altersgruppe zu Baseline (18–64 Jahre; <math>\geq 65</math> Jahre)</li> <li>• Geschlecht (männlich; weiblich)</li> <li>• MG-ADL-Score zu Baseline (mild: 5–7; moderat: 8–9; schwer: <math>\geq 10</math>)</li> </ul> <p><u>Subgruppen präspezifiziert jedoch post hoc angepasst</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Ethnizität (europäisch; nicht europäisch)<sup>8)</sup></li> <li>• Region (EU; nicht-EU)<sup>8)</sup></li> </ul> <p><u>Subgruppenanalysen post hoc laut Modul 4</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Japaner (ja; nein)</li> <li>• Begleitende Behandlung der gMG mit NSID (ja; nein)</li> <li>• AChR-AK-Status (positiv; negativ)</li> <li>• Anzahl Behandlungszyklen (1; 2; 3)</li> <li>• Thymektomie (ja; nein)</li> </ul>                                    |

<sup>1)</sup> Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores um  $\geq 2$  Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens 1 Woche nach der letzten Infusion der Studienmedikation.

<sup>2)</sup> Patientinnen/Patienten dürfen nicht erneut mit Efgartigimod alfa behandelt werden, wenn sie klinische Anzeichen für eine bakterielle, virale oder Pilzkrankung oder eine andere schwerwiegende Erkrankung haben, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder die Patientinnen/Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen könnte.

<sup>3)</sup> Kriterien für eine erneute Behandlung waren: 1. Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. Abschluss der 3-wöchigen Behandlungsphase und der 5-wöchigen Follow-up-Phase) und 2. MG-ADL-Gesamtscore  $\geq 5$  Punkte, wobei  $> 50$  % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein musste und 3. der nachfolgende Behandlungszyklus in der Studie ADAPT musste spätestens an Tag 127 (Woche 18) begonnen werden, um noch innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden zu können.

<sup>4)</sup> Studienteilnehmende, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus MG-ADL-Responder waren, mussten dieses Ansprechen verloren haben (Verlust des Ansprechens ist definiert als eine Patientin / ein Patient, die/der keine Verminderung von mehr als 2 Punkten auf dem MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zum entsprechenden Baseline-Wert des Behandlungszyklus hat).

<sup>5)</sup> Die Darstellung der Endpunkte erfolgt nur für die bewertungsrelevante AChR-AK-positive Subpopulation.

<sup>6)</sup> Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um  $\geq 2$  Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung nach einer oder spätestens zwei Infusionen der Studienmedikation im ersten Behandlungszyklus.

<sup>7)</sup> Einsetzen (erste Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte in einer Abfolge von 4 Wochen), Dauer in Tagen, Ausmaß (maximale Verbesserung im Vergleich zum Zyklus-Baseline-Wert), Minimaler MG-ADL-Wert innerhalb der Dauer des Ansprechens, Prozentualer Anteil von Studienteilnehmenden mit frühem Ansprechen.

<sup>8)</sup> Nach Angaben in Modul 4 Post-hoc-Anpassung der Subgruppen aufgrund geringer Gruppengröße (< 10 Personen in den jeweiligen Gruppen). Ursprüngliche Subgruppen: Ethnizität (farbig oder afroamerikanisch; asiatisch; europäisch), Region (USA; Japan; Rest der Welt).

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; AChE: Acetylcholinesterase; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; gMG: generalisierte Myasthenia gravis; ITP: Intertreatment Period; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; NSID: Nichtsteroidale Immunsuppressiva; PLEX: Plasmaaustausch; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Protokolländerungen

Es wurden 2 Änderungen des Originalprotokolls vom 15.06.2018 vorgenommen und demnach nach Einschluss der ersten Person (am 22.08.2018) in die Studie ADAPT. Angaben über die Anzahl der eingeschlossenen Personen nach den Protokolländerungen liegen nicht vor. Es wurden keine für die Nutzenbewertung relevanten Protokolländerungen identifiziert.

## Charakterisierung der Intervention

*Tabelle 3: Charakterisierung der Intervention Efgartigimod alfa*

| Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Kontrolle                                                       |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Efgartigimod alfa</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Steriles, farbloses, klares Konzentrat (20 mg/ml) 20 ml in 20-R-Röhrchen.</li> <li>• Das aus einer Durchstechflasche extrahierbare Volumen beträgt 20 ml.</li> <li>• Dosierung: 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1.200 mg bei Personen <math>\geq 120</math> kg, als intravenöse Infusion.</li> <li>• Verdünnung: Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Hierzu wurde eine entsprechende Verdünnung in einer 0,9%-igen Kochsalzlösung vor Ort vorbereitet.</li> <li>• Pro Behandlungszyklus wurden 4 Infusionen (Tag 1, 8, 15 und 22) verabreicht.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                       | <b>Placebo</b><br>Wie Intervention, ohne den aktiven Wirkstoff. |
| <b>Hintergrundtherapie</b><br>Alle Personen erhielten eine immunsuppressive Standardtherapie.<br>Die begleitende Behandlung der MG war auf AChE-Inhibitoren, Steroide und NSID beschränkt. Es galten folgende Bedingungen für eine stabile Dosis: <ol style="list-style-type: none"> <li>1. NSID (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid): Die Behandlung musste mind. 6 Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb von 3 Monaten vor dem Screening nicht verändert worden sein.</li> <li>2. Steroide: Die Behandlung musste mind. 3 Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb eines Monats vor dem Screening nicht verändert worden sein.</li> <li>3. AChE-Inhibitoren<sup>1)</sup>: Es musste eine stabile Dosis, ohne Dosisescalation innerhalb von 2 Wochen vor dem Screening, vorliegen.</li> </ol> |                                                                 |
| <b>Nicht erlaubte Begleitmedikation<sup>2)</sup></b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jegliche IgG-Therapie.</li> <li>• Eine Änderung von Art oder Dosis/Regime der Standardtherapie (Ersetzen, Hinzufügen oder Entfernen oder Anpassung der Dosis und/oder Häufigkeit), auch wenn sie für andere Indikationen als MG verwendet werden.</li> <li>• Alle monoklonalen Antikörper zur Immunmodulation.</li> <li>• Lebendimpfstoffe / Abgeschwächte Lebendimpfstoffe.</li> <li>• Notfalltherapie bei Personen, die die Kriterien für eine Notfalltherapie erfüllen<sup>3)</sup>.</li> <li>• Mehr als einmalige Anwendung von PLEX oder Immunadsorption während des Studienzeitraums.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                        |                                                                 |

| Intervention                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Kontrolle |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <p><b>Notfalltherapie</b></p> <p>Eine Notfalltherapie ist bei Personen mit einer im Protokoll festgelegten klinischen Verschlechterung der MG zulässig und wenn die/der behandelnde Ärztin/Arzt außerdem der Ansicht ist, dass der Gesundheitszustand der/des Studienteilnehmenden gefährdet ist<sup>3)</sup>.</p> <p>Die Notfalltherapie beschränkt sich auf PLEX, IVIg, Immunadsorption oder die Verwendung einer neuen Sorte von Kortikosteroiden oder eine erhöhte Dosis der derzeitigen Kortikosteroiden, die als Einzeltherapie oder in Kombination eingesetzt werden können.</p> <p>In Situationen, in denen die hier genannten Behandlungen im Rahmen der im Protokoll festgelegten Notfallkriterien durchgeführt werden, werden die Patientinnen/Patienten vorzeitig aus der randomisierten Behandlungsphase ausgeschlossen.</p> <p><b>Erlaubte Begleitmedikation</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Klinisch relevante frühere Behandlungen, die die Patientin / der Patient erhalten hat, einschl. (1) früherer MG-Behandlungen (einschl. Standardtherapie) mit dem Ansprechen der Patientin / des Patienten und dem Grund für den Wechsel der Behandlung/Dosis in den letzten 12 Monaten und (2) Nicht-MG-Behandlungen in den letzten 6 Monaten, müssen im eCRF aufgezeichnet werden.</li> <li>• Impfstoffe (mit Ausnahme von lebenden/abgeschwächten Impfstoffen) sind während der Studie erlaubt, wenn sie mind. 48 Stunden vor oder nach der Infusion verabreicht werden.</li> <li>• Alle zugelassenen oder nicht zugelassenen Begleitmedikamente müssen in den eCRF eingetragen werden.</li> </ul> |           |

<sup>1)</sup> Entsprechend der Empfehlung im überarbeiteten Handbuch des QMG-Fragebogens der MGFA, ist die Einnahme eines AChE-Inhibitors mind. 12 Stunden vor der QMG-Bewertung zu pausieren.

<sup>2)</sup> Patientinnen/Patienten wurden vorzeitig aus der randomisierten Behandlungsphase ausgeschlossen.

<sup>3)</sup> Kriterien: Neuauftreten oder Verschlimmerung von respiratorischen/bulbären Symptomen oder mind. 2-Punkte-Zunahme bei einzelnen nicht-okularen MG-ADL-Items.

Abkürzungen: 20-R: DIN-/ISO-Format für Injektionsflaschen 20 ml; AChE: Acetylcholinesterase; eCRF: electronic Case Report Form; IgG: Immunglobulin G; IVIg: Intravenöse Immunglobuline; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; NSID: Nichtsteroidale Immunsuppressiva; PLEX: Plasmaaustausch; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score.

## 2.3 Endpunkte

In diesem Kapitel wird die Eignung der Endpunkte hinsichtlich Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beurteilt. Dazu wurden das Herstellerdossier, der zugehörige Studienbericht, das Studienprotokoll, der SAP und die in diesen Quellen zitierte Literatur herangezogen. Ergänzend wurden eigene Recherchen durchgeführt. Alle Endpunkte der eingeschlossenen Studie (siehe Tabelle 2) wurden einer Prüfung unterzogen. Endpunkte, die in der nachfolgenden Tabelle nicht gelistet sind, wurden weder vom pU noch im Rahmen der Nutzenbewertung als patientenrelevant bzw. bewertungsrelevant eingestuft. Tabelle 4 stellt das Ergebnis dieser Bewertung zusammenfassend dar.

*Tabelle 4: Zusammenfassung der Endpunktbewertung der Studie ADAPT*

| Studie ADAPT<br>Endpunkt | Kategorie      | Berücksichtigung im<br>Dossier des pU | Berücksichtigung in<br>der Nutzenbewertung |
|--------------------------|----------------|---------------------------------------|--------------------------------------------|
| MG-ADL <sup>1)</sup>     | Morbidität     | Ja                                    | Ja                                         |
| QMG                      |                | Ja                                    | Nein                                       |
| MGC                      |                | Ja                                    | Nein                                       |
| EQ-5D-5L-VAS             |                | Ja                                    | Ja                                         |
| MG-QoL15r                | Lebensqualität | Ja                                    | Ja                                         |
| Unerwünschte Ereignisse  | Sicherheit     | Ja                                    | Ja                                         |
| Suizidalität             |                | Ja                                    | Nein                                       |

<sup>1)</sup> Primärer Endpunkt.

Abkürzungen: EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; pU: pharmazeutischer Unternehmer; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score.

### 2.3.1 Mortalität

#### Todesfälle

Die Anzahl an Todesfällen wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die Anzahl der verstorbenen Patientinnen und Patienten wurde in den Studien ADAPT und ADAPT<sup>+</sup> im Rahmen der Sicherheitserfassung erhoben (siehe Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“).

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Todesfälle sind entsprechend § 2 Satz 3 der Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung (AM-NutzenV) ein patientenrelevanter Endpunkt.

### 2.3.2 Morbidität

#### **MG-ADL – Myasthenia Gravis Activities of Daily Living**

Der Endpunkt „MG-ADL“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

##### Operationalisierung

###### *Beschreibung*

Der MG-ADL ist ein 8 Items umfassender, patientenberichteter Fragebogen, der die Symptomatik (6 Items) der Myasthenia Gravis und deren Auswirkungen auf die Aktivitäten des täglichen Lebens (2 Items) erfassen soll. Die einzelnen Items sind in Werten von 0 bis 3 skaliert, 0 stellt dabei keine und 3 eine starke Symptomatik oder Beeinträchtigung dar. Durch Aufsummierung der Einzelitems resultiert ein MG-ADL-Gesamtscore von 0 bis 24, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren. Die erhobenen Items sind: Sprechen; Kauen; Schlucken; Atmen; Haare kämmen oder Zähne putzen; Aufstehen von einem Stuhl; Vorkommen von Doppelbildern; Hängende Augenlider. Für die Erhebung werden keine unterstützenden Instrumente benötigt. Der Bezugszeitraum wird mit 7 bis 30 Tage angegeben [22].

In der Studie ADAPT erfolgt die Beantwortung des Fragebogens durch die Patientinnen und Patienten, während die Dokumentation und das Scoring durch ausgebildetes und zertifiziertes Studienpersonal erfolgt. Als primärer Endpunkt der Studie ADAPT ist der Anteil der Personen mit einer Verringerung des MG-ADL-Scores um  $\geq 2$  Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens 1 Woche nach der letzten Infusion der Studienmedikation im 1. Behandlungszyklus definiert. Im Rahmen der Nutzenbewertung reicht der pU zusätzlich Post-hoc-Responderanalysen mit einem einmaligen Erreichen eines Schwellenwerts von  $\geq 4$  Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus ein.

Als Studieneinschlusskriterium war ein MG-ADL-Gesamtscore  $\geq 5$  Punkte zum Screening und bei Studienbeginn vorgesehen, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Kriterien für einen erneuten Behandlungszyklus waren u. a. ein MG-ADL-Gesamtscore  $\geq 5$  Punkte, wobei ebenfalls  $> 50$  % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Des Weiteren mussten Studienteilnehmende, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus MG-ADL-Responder waren, dieses Ansprechen verloren haben (Verlust des Ansprechens ist definiert als keine Verminderung von mehr als 2 Punkten im MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zum entsprechenden Baseline-Wert des Behandlungszyklus).

###### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist weitestgehend nachvollziehbar. Der MG-ADL wurde teilweise aus dem Quantitative Myasthenia Gravis Score (QMG) abgeleitet, einer aus 13-Items bestehenden, linearen Skala. Für die Erhebung werden keine unterstützenden Instrumente benötigt. Das Scoring sollte durch einen ausgebildeten und zertifizierten Auswerter erfolgen. Der Fragebogen liegt den Studienunterlagen bei. Eine Begründung des pU zur Festlegung des Schwellenwerts von  $\geq 5$  Punkten als Ausgangswert und für eine erneute Behandlung konnte nicht identifiziert werden.

##### Patientenrelevanz

Die einzelnen Items des MG-ADL werden als patientenrelevant betrachtet.

Post hoc definiert der pU den primären Endpunkt mit einem Schwellenwert von 4 Punkten (entsprechend einer 15%-Responseschwelle). Anders als für den präspezifizierten Endpunkt, für den eine Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen definiert war, ist für den post hoc definierten Endpunkt ein einmaliges Ansprechen operationalisiert. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell

möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [10], erscheint der Therapiekontext durch den post hoc definierten Endpunkt nicht ausreichend erfasst; die Patientenrelevanz wird entsprechend als unklar eingestuft.

### Validität

Detaillierte Informationen zur Fragebogenentwicklung liegen nicht vor und die Einbindung von Patientinnen und Patienten in den Entwicklungsprozess ist nicht dokumentiert. Die Inhaltsvalidität des Fragebogens erscheint vor diesem Hintergrund fraglich. Der MG-ADL ist jedoch ein etabliertes Instrument und wird regelhaft in klinischen Studien eingesetzt [16,18,23]. Der MG-ADL weist moderate bis hohe Korrelationen zu weiteren Instrumenten in der Indikation Myasthenia gravis (MG) auf, die jedoch entweder arztbewertet sind oder die Lebensqualität erheben [20]. Zur Festlegung des Schwellenwerts von  $\geq 5$  Punkten als Ausgangswert des MG-ADL führt der pU nicht aus. Darüber hinaus hat der pU für das Ansprechen eine Verringerung um  $\geq 2$  Punkte prädefiniert sowie zusätzlich post hoc eine Verringerung um  $\geq 4$  Punkte (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) festgelegt. Die Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen. Nachfolgend werden die Post-hoc-Auswertungen mit einer einmaligen Veränderung um  $\geq 4$  Punkte berücksichtigt und dargestellt.

### **QMG – Quantitative Myasthenia Gravis Score**

Der Endpunkt „QMG“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund nicht-gegebener Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Beim QMG handelt sich um einen durch Ärztin / Arzt berichteten Fragebogen basierend u. a. auf Untersuchungen mit Spirometer, Dynamometer, Goniometer und anderen Hilfsmitteln zur quantitativen Testung spezifischer Muskelgruppen zur Beurteilung der Gliedmaßen-Funktion [11]. Der QMG wurde im Rahmen einer klinischen Studie zu MG mit 60 Patientinnen und Patienten entwickelt und umfasste ursprünglich 8 Items [21]. Später wurde der QMG für eine Studie [14] mit 20 Patientinnen und Patienten mit MG modifiziert, wodurch sich die Anzahl der Items auf 13 erhöhte. Dieses Maß wurde von Barohn et al. (1998) [12] erneut modifiziert und entspricht der derzeit verwendeten Version. Der QMG enthält mehrere Items zur Messung der Ausdauer bzw. Ermüdbarkeit, die den schwankenden Charakter der Krankheit berücksichtigen. Die Items umfassen: Ptosis; Diplopie; Orbicularis-oculi-Schwäche; Schlucken einer Tasse Wasser; Sprache; Prozentuale prognostizierte forcierte Vitalkapazität; Griffstärke (2 Items); Armausdauer (2 Items); Beinausdauer (2 Items); Nackenbeugeausdauer. Alle Items werden auf einer Skala von 0 bis 3 bewertet, die Gesamtpunktzahl reicht von 0 bis 39; höhere Punktzahlen weisen auf einen höheren Schweregrad der Erkrankung hin. Der Bezugszeitraum entspricht dem gegenwärtigen Zustand bei Erfassung [13]. In der Studie ADAPT wurden Patientinnen/Patienten mit einer Verbesserung des QMG um  $\geq 3$  Punkte, über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen, als Responder definiert. Im Rahmen der Nutzenbewertung reicht der pU zusätzlich Post-hoc-Responderanalysen mit einem Schwellenwert von  $\geq 6$  Punkten (entsprechend 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus ein.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar. Es zeigen sich ähnliche Erhebungen mit dem MG-ADL.

### Patientenrelevanz

Der Fragebogen misst neben Eigenschaften wie Muskelstärke, Vitalkapazität und Ausdauer auch Funktionen wie Schlucken von Wasser und die Sprache. Da der Fragebogen arztbewertet ist, wird er als nicht unmittelbar patientenrelevant betrachtet.

### Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Instruments nicht bewertet.

### **MGC – Myasthenia Gravis Composite**

Der Endpunkt „MGC“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund fehlender Patientenrelevanz nicht berücksichtigt.

### Operationalisierung

#### *Beschreibung*

Der MGC ist ein Instrument bestehend aus 10 Items, deren Einschätzung teilweise patientenberichtet sind (Sprechen; Kauen; Schlucken; Atmen) und teilweise arztberichtet oder auf Grundlage ärztlicher Untersuchungen erfolgen (Hängende Augenlider; Doppelbilder; Augenschließung; Nackenbeugung und -streckung; Schulterabduktion; Hüftbeugung). Jedes Item wird auf einer Skala mit 4 möglichen Kategorien bewertet. Die Items werden gewichtet, wobei Beeinträchtigungen am Auge weniger stark und die Beeinträchtigung beim Atmen am stärksten gewichtet werden. Der MGC-Gesamtscore kann Werte von 0 bis 50 annehmen; höhere Werte stellen dabei eine höhere Symptomatik dar. Angaben zum Bezugszeitraum konnten für das Instrument nicht identifiziert werden. Der Fragebogen wird durch geschultes Personal ausgefüllt, wobei die patientenberichteten Items laut Protokoll auf der medizinischen Vorgeschichte basieren.

Der pU stellt Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von  $\geq 8$  Punkten dar. Dies entspricht Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist teilweise nachvollziehbar. Wie genau der Fragebogen administriert wurde ist nicht beschrieben. Es bleibt unklar, ob die patientenberichteten Fragen selbst berichtet sind oder aus der medizinischen Vorgeschichte und somit retrospektiv erhoben wurden. Die patientenberichteten Items sind darüber hinaus über den primären Endpunkt „MG-ADL“ abgedeckt.

### Patientenrelevanz

Der Fragebogen enthält sowohl arztberichtete als auch patientenberichtete Items. Aufgrund der Unsicherheiten in der Operationalisierung wird der Endpunkt als nicht patientenrelevant bewertet.

### Validität

Aufgrund fehlender Patientenrelevanz wird die Validität des Instruments nicht bewertet.

### **EQ-5D-5L-VAS – Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level**

Der Endpunkt „EQ-5D-5L-VAS“ wird für die Nutzenbewertung herangezogen.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Die EQ-5D-5L-VAS erfasst die Selbsteinschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands. Die/Der Studienteilnehmende bewerteten den Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala, deren Punktwerte von 100 („Denkbar bester Gesundheitszustand“) bis 0 („Denkbar schlechter Gesundheitszustand“) bezeichnet sind.

Für Personen, die nicht lesen und schreiben können, können die Fragen von einer Pflegeperson ausgefüllt werden. In diesem Fall sollte die Pflegeperson die Fragen laut vorlesen (ohne der Patientin / dem Patienten eine persönliche Interpretation oder Erklärung zu geben) und die genaue Antwort der Patientin / des Patienten dokumentieren.

##### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist nachvollziehbar.

#### Patientenrelevanz

Entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels „der patienten-relevante therapeutische Effekt insbesondere hinsichtlich der Verbesserung des Gesundheitszustandes, der Verkürzung der Krankheitsdauer, der Verlängerung des Überlebens, der Verringerung von Nebenwirkungen oder einer Verbesserung der Lebensqualität“.

#### Validität

Die EQ-5D-5L-VAS wird als valide und reliabel zur Einschätzung des allgemeinen Gesundheitszustands angesehen. Eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen.

### **2.3.3 Lebensqualität**

#### **MG-QoL15r – Myasthenia Gravis Quality of Life 15**

Der Endpunkt „MG-QoL15r“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

Der MG-QoL15r dient der Erhebung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in der Indikation Myasthenia gravis. Beim MG-QoL15r handelt sich um eine verkürzte Version des Myasthenia Gravis Quality Of Life (MG-QOL), um eine schnellere und leichter interpretierbare Erfassung zu ermöglichen. Der MG-QoL15r erfasst/umfasst das psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität der Patientinnen und Patienten. Mithilfe des MGQoL15r informieren sich Ärztin oder Arzt über die Wahrnehmung der Patientin / des Patienten hinsichtlich des Ausmaßes und der Unzufriedenheit bezüglich MG-bedingter Funktionsstörungen. Das Instrument ist patienten-berichtet und verfügt über 15 Items, die mit einer Ausprägung zwischen 0 und 2 (3 Antwortmöglichkeiten) bewertet werden können. Der Gesamtwert kann zwischen 0 und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den 4 Themengebieten „Mobilität“ (9 Items), „Symptome“ (3 Items), „Allgemeines Wohlbefinden“ (1 Item) und „Emotionales Wohlbefinden“ (2 Items) zugeordnet. Für Personen, die nicht lesen und schreiben können, können die Fragen von einer Pflegeperson ausgefüllt werden. In diesem Fall sollte die Pflegeperson die Fragen laut vorlesen (ohne der Patientin / dem Patienten eine persönliche Interpretation oder Erklärung zu geben) und die genaue Antwort der Patientin / des Patienten dokumentieren. Der Fragebogen

erhebt die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die letzten Wochen. Der pU stellt für die Nutzenbewertung Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von  $\geq 5$  Punkten dar, was 15 % der Skalenspannweite entspricht.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung erscheint plausibel. Es ist unklar, ob die/der Studienteilnehmende den Zeitraum seit der letzten Visite bewertet oder einen größeren Zeitraum, da das Instrument die gesundheitsbezogene Lebensqualität über die letzten Wochen erfasst.

#### Patientenrelevanz

Beim MG-QoL15r handelt es sich um einen krankheitsspezifischen Fragebogen für Personen mit generalisierter Myasthenia gravis zur Erhebung der krankheitsspezifischen Lebensqualität. Der Endpunkt wird in der vorliegenden Operationalisierung als patientenrelevanter Endpunkt entsprechend § 2 Satz 3 AM-NutzenV angesehen.

#### Validität

In einer Studie von Luo et al. (2021) wurden die psychometrischen Eigenschaften an 872 Personen mit MG (65 % MGFA-Klassen I oder II) untersucht. Die Reliabilitätsuntersuchung zeigte ein Kronbach's alfa von 0,93. Es zeigte sich eine Konstruktvalidität zu QMG ( $r = 0,55$ ), MG-ADL ( $r = 0,70$ ) und MGC ( $r = 0,64$ ) sowie eine Known-groups Validity zu verschiedenen MGFA-Schweregraden jedoch auch zwischen verschiedenen Altersgruppen ( $< 50$  vs.  $> 50$  Jahre) [19].

Der MG-QoL15r wird als valide und reliabel zur Einschätzung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität angesehen. Eine Relevanzschwelle von 15 % der Skalenspannweite wird als adäquat angesehen.

### **2.3.4 Sicherheit**

#### **Unerwünschte Ereignisse**

Der Endpunkt „Unerwünschte Ereignisse“ wird in der Nutzenbewertung berücksichtigt.

#### Operationalisierung

##### *Beschreibung*

In der Studie ADAPT war ein unerwünschtes Ereignis (UE) als jedes neu aufgetretene medizinische Ereignis definiert. Dabei musste nicht notwendigerweise ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation bestehen. Ein UE kann jedes nachteilige und unbeabsichtigte Zeichen (einschließlich eines abnormalen Laborwerts), Symptom oder jede Erkrankung, welche zeitlich mit der Studienbehandlung assoziiert auftritt, jede neue Erkrankung oder Verschlechterung einer bereits bestehenden Krankheit (in Art, Häufigkeit oder Schwere) sein. Abnorme Laborwerte, körperliche Untersuchungsergebnisse und andere abnorme Untersuchungsergebnisse (z. B. EKG) sollten nur als UE gemeldet werden, wenn sie klinisch bedeutsam waren und eine Therapie erforderten (z. B. hämatologische Anomalien, die eine Transfusion oder hämatologische Stammzellunterstützung erforderten) oder zum Abbruch der Behandlung führten.

Eine Verschlechterung der MG konnte als UE gemeldet werden, wenn sie vom Prüfpersonal als klinisch relevant erachtet wurde und eine klinisch relevante Veränderung des MG-ADL-Gesamtscores (im Vergleich zu Baseline) gegeben war.

UE wurden nach Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), Version 23.0, kodiert und nach den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0, des National Cancer Institute (NCI) klassifiziert. Sofern der Schweregrad eines UE nicht durch den Leitfaden eingestuft wurde, sollte die Prüffärztin / der Prüfarzt die allgemeine NCI-CTCAE-Definition von Grad 1 bis 5 nach bestmöglichem medizinischem Urteilsvermögen anwenden.

Alle UE wurden ab der Unterzeichnung der Einwilligungserklärung bis zum Studienende erhoben. Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden im Sicherheits-Follow-up monatlich bis Tag 182 nachbeobachtet. Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Abschluss der letzten Visite einer Patientin / eines Patienten aufgetreten sind (Treatment-Emergent Adverse Event (TEAE)). Jedes UE wurde nur einmal in einer der Zyklusphase mit zugehöriger Intertreatment Period (ITP) in der es auftrat gemeldet.

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) war definiert als jedes UE, das

- tödlich ist,
- lebensbedrohend ist,
- eine stationäre Behandlung oder eine Verlängerung der stationären Behandlung erforderlich macht,
- zu bleibender oder schwerwiegender Behinderung oder Invalidität führt,
- mit kongenitalen Anomalien oder Geburtsfehlern einhergeht oder
- ein anderes wichtiges medizinisches Ereignis ist, das die Patientin / den Patienten gefährdet oder Maßnahmen zur Vermeidung eines der genannten Vorfälle erforderlich macht.

In der Studie war die Systemorganklasse „Infektion und parasitäre Erkrankungen“ als UE von besonderem Interesse im SAP präspezifiziert. Diese wurden mit Protokollversion 3.0 vom 11.07.2019 definiert.

Infusionsbedingte Reaktionen (IRR), die innerhalb von 48 Stunden nach einer Infusion auftraten, werden definiert als alle UE, deren Preferred Terms aus den folgenden Standardised MedDRA Queries (SMQ) stammen:

- Hypersensitivität (breite Auswahl)
- Anaphylaktische Reaktion (breite Auswahl)
- Extravasationsereignisse (breite Auswahl unter Ausschluss von Implantaten)

Wenn kein Startzeitpunkt der IRR dokumentiert war, musste das Ereignis innerhalb von 2 Tagen nach Infusion aufgetreten sein.

#### *Bewertung*

Die Operationalisierung ist im Wesentlichen nachvollziehbar. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist nicht auszuschließen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen. Bei Personen, die nicht in die Extensionsstudie ADAPT<sup>+</sup> übergangen oder die Behandlung vorzeitig abbrachen, fand keine weitere Sicherheitsnachbeobachtung nach Studienende / Tag 182 statt.

#### Patientenrelevanz

Das Auftreten von UE ist patientenrelevant. Die Patientenrelevanz von Laborparametern ist unklar.

#### Validität

Die Erhebung der UE wird als valide bewertet.

**Suizidalität**

Der Endpunkt „Suizidalität“ wird in der Nutzenbewertung aufgrund von Unklarheiten in der Operationalisierung nicht berücksichtigt.

Operationalisierung*Beschreibung*

In der Studie ADAPT wurde nur Frage 9 des Patient Health Questionnaire – 9-item (PHQ-9) zum Erfassen der Suizidalität eingesetzt („Wie oft wurden Sie in den letzten zwei Wochen von dem Gedanken geplagt, dass Sie besser tot wären oder Sie sich auf irgendeine Weise verletzen?“).

Der PHQ-9 ist das Depressionsmodul des PHQ und dient als Screening-Instrument zur Diagnostik von Depressivität. Es wurde für den routinemäßigen Einsatz im somatisch-medizinischen Bereich entwickelt. Der Fragebogen umfasst 9 Items zur Depressivität und mit jeder Frage wird eines der 9 DSM-IV-Kriterien für die Diagnose der "Major Depression" erfasst [1]. Der Bezugszeitraum der Items umfasst die vergangenen 2 Wochen. Die Items werden jeweils auf einer 4-stufigen Likert-Skala (0 = „Überhaupt nicht“; 1 = „An einzelnen Tagen“; 2 = „An mehr als der Hälfte der Tage“; 3 = „Beinahe jeden Tag“) beantwortet. Der Gesamtscore entspricht der Summe der Punktwerte über die 9 Items und liegt zwischen 0 und 27. Höhere Werte weisen auf eine stärkere depressive Symptomatik hin.

Aus dem EPAR geht hervor, dass bei neurologischen Indikationen die Erfassung der Suizidalität empfohlen wird. Es wird angenommen, dass der pU daher die prospektive Erfassung des Suizidgedanken erhob.

*Bewertung*

Die Operationalisierung ist unzureichend nachvollziehbar. Es ist fraglich, ob die Einschätzung zur Suizidalität einer Person mit nur einer (Selbsteinschätzungs-)Frage erfasst werden kann.

Patientenrelevanz

„Suizidalität“ und „Selbstverletzendes Verhalten“ sind patientenrelevante Endpunkte. Die Suizidalität ist kein charakteristisches Symptom der Myasthenia gravis.

Validität

Aufgrund unklarer Patientenrelevanz wird die Validität des Instruments nicht bewertet.

### 2.3.5 Übersicht der Erhebungszeitpunkte

Eine Übersicht der Erhebungszeitpunkte der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte findet sich in Tabelle 5.

*Tabelle 5: Erhebungszeitpunkte der berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte in der Studie ADAPT*

| Phase                                 | Screening      | Behandlungszyklus  |     |     |     |                    | ITP                        | Sicherheits-/Erkrankungsschwere-FU <sup>1)</sup> | EoS/ED <sup>2)/</sup> UNS <sup>3)</sup> |
|---------------------------------------|----------------|--------------------|-----|-----|-----|--------------------|----------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------|
|                                       |                | Behandlungsperiode |     |     |     | Behandlungs-FU 5 W | Zwischen Behandlungszyklen |                                                  |                                         |
| Studienvisite                         |                | V 1 (Base-line)    | V 2 | V 3 | V 4 | wöchentlich        | Alle 2 W                   | Alle 30 T                                        | T 182 ± 3                               |
| Endpunkt                              |                |                    |     |     |     |                    |                            |                                                  |                                         |
| MG-ADL <sup>4)5)</sup>                | x              | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          | x                                                | x                                       |
| QMG <sup>4)</sup>                     |                | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          | x                                                | x                                       |
| MGC <sup>4)</sup>                     |                | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          |                                                  | x                                       |
| EQ-5D-5L-VAS <sup>4)</sup>            |                | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          |                                                  | x                                       |
| MG-QoL15r <sup>4)</sup>               |                | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          |                                                  | x                                       |
| Suizidalität                          | x              | x                  | x   | x   | x   | x                  | x                          |                                                  | x                                       |
| Unerwünschte Ereignisse <sup>6)</sup> | kontinuierlich |                    |     |     |     |                    |                            |                                                  |                                         |

<sup>1)</sup> Nur für Personen, die frühzeitig die randomisierte Behandlung abbrechen: Erfolgte die Entscheidung im Behandlungszyklus, so mussten die verbleibenden Besuche sowie die EoT-Visite im aktuellen Behandlungszyklus absolviert werden, bevor die Studienteilnehmenden in die Nachbeobachtungsphase zur Sicherheit/Erkrankungsschwere eintreten konnten. Die Studienteilnehmenden sollten keine weitere Infusion der Studienmedikation erhalten. Wenn die Behandlung in der ITP abgebrochen wurde, gingen die Studienteilnehmenden nach der EoT-Erhebung direkt in die Nachbeobachtungsphase zur Sicherheit/Erkrankungsschwere über.

<sup>2)</sup> Bei Studienabbruch, definiert als dauerhafte Beendigung der Studienteilnahme vor ihrem geplanten Abschluss.

<sup>3)</sup> Kann auf Wunsch einer/eines Studienteilnehmenden oder der Prüferin / des Prüfers erfolgen.

<sup>4)</sup> Die Bewertungen der Wirksamkeit und der Lebensqualität sollten an jedem Dosierungstag vor der Verabreichung abgeschlossen werden und vor jeder anderen prüfungsspezifischen Bewertung durchgeführt werden, mit Ausnahme der Bewertung des Gewichts, falls zutreffend.

<sup>5)</sup> Die MG-ADL-Skala muss vor allen anderen Bewertungen der Wirksamkeit oder Lebensqualität durchgeführt werden.

<sup>6)</sup> Erfasst ab Unterschrift der Einwilligungserklärung und ausgewertet ab Erhalt der ersten Studienmedikation.

Abkürzungen: ED: Early Discontinuation; EoS: End of Study; EoT: End of Treatment; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; FU: Follow-up; ITP: Intertreatment Period; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGC: Myasthenia Gravis Composite; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; QMG: Quantitative Myasthenia Gravis Score; T: Tag; UNS: Außerplanmäßige Visite; V: Visite; W: Woche.

## 2.4 Statistische Methoden

In der Studie ADAPT liegen 2 SAP-Versionen vor. Änderungen der letzten SAP-Version (08.05.2020) gegenüber Version 1.0 vom 14.04.2020/14.01.2020 fanden nach Datenbankabschluss (06.04.2020) statt. Die erste Version des SAP erfolgte erst ca. 1,5 Jahre nach Einschluss der/des 1. Studienteilnehmenden. Es wurden keine relevanten Änderungen nach Datenbankabschluss identifiziert

### Analysepopulationen

- Intention-to-Treat (ITT)-Population: Alle Personen, die in die Studie randomisiert wurden.
- ITT<sup>+</sup>-Population: Laut Modul 4 die AChR-AK-positive Subpopulation der ITT-Population.
- Modified-ITT (mITT)-Population: Alle randomisierten Studienteilnehmenden mit einem Wert für den MG-ADL-Gesamtwert zu Studienbeginn und zu mindestens einem Zeitpunkt nach Studienbeginn.
- Sicherheitspopulation: Alle Personen, die mindestens eine Teildosis erhalten haben.
- Sicherheitspopulation<sup>+</sup>: Laut Modul 4 die AChR-AK-positive Subpopulation der Sicherheitspopulation.

### Datenschnitte

Entsprechend des Studienprotokolls erfolgte für die Studie ADAPT keine Interimsanalyse. Der finale Datenschnitt erfolgte am 06.04.2020.

### Behandlungszyklus

Die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgte auf Basis des Ansprechens der/des Studienteilnehmenden gemessen anhand des MG-ADL. Ein neuer Behandlungszyklus konnte spätestens an Tag 127 (Woche 18) der Studie begonnen werden, um einen vollständigen Behandlungszyklus innerhalb der Studie zu gewährleisten. Personen, die eine erneute Behandlung benötigen, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie abschließen konnten, konnten vorzeitig in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ADAPT<sup>+</sup> übertreten. Auf diese Weise kommt es nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen, mit einer Rücklaufquote < 70 %.

Weitere Kriterien für die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus waren der Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. Abschluss der 3-wöchigen Behandlungsphase und der 5-wöchigen Follow-up-Phase) und ein MG-ADL-Gesamtscore  $\geq 5$  Punkte, wobei > 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Studienteilnehmende, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus MG-ADL-Responder waren, mussten dieses Ansprechen verloren haben (Verlust des Ansprechens ist definiert als Abnahme von mindestens 2 Punkten des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zum entsprechenden Baseline-Wert des Behandlungszyklus).

### Präspezifizierung geplanter und durchgeführter Analysen

#### MG-ADL

- Präspezifizierte Analyse des primären Endpunkts:  
Prozentualer Anteil AChR-AK-positiver Personen mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um  $\geq 2$  Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 im Vergleich zum Baseline-Wert. Die Auswertung erfolgt durch ein logistisches Regressionsmodell unter Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren mit Baseline-MG-ADL-Gesamtscore als Kovariate.

- Post hoc definierte Analyse des primären Endpunkts:  
Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von  $\geq 4$  Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus dargestellt, ohne Angabe, ob die Auswertung stratifiziert erfolgte. Im Vergleich zur präspezifizierten Analyse handelt es sich hierbei um ein einmaliges Erreichen von 4 Punkten. Der pU stellt Odds Ratio, Relatives Risiko (RR), Absolute Risikoreduktion (ARR) mit 95%-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsgruppen für das Modul 4 dar. Post hoc werden außerdem Auswertungen der „Area Under the Curve“ (AUC) vorgelegt. Dazu wird die Fläche unter der Kurve mithilfe der Trapezregel für jede Person berechnet, um den fluktuierenden Verlauf der Symptomatik zu erfassen. Responsekriterien werden bei dieser Auswertung nicht angewendet. Der pU gibt Least-Square-Mittelwert (LS-MW) und Least-Square-Mittelwertdifferenz (LS-MWD) mit p-Wert an, berechnet mit einer Kovarianzanalyse (ANCOVA) für den Gruppenunterschied.

#### MG-QoL15r

Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von  $\geq 5$  Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus dargestellt. Es werden keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung gemacht.

#### EQ-5D-5L-VAS

Post hoc werden Responderanalysen mit einem Schwellenwert von  $\geq 10$  Punkten (entspricht 15 % der Skalenspannweite) für den 1. und 2. Behandlungszyklus dargestellt. Es werden keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung gemacht.

#### Sicherheit

Für das Modul 4 stellt der pU post hoc OD, RR und ARR dar. Es werden keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung gemacht. Es werden Auswertungen für UE über die gesamte Studienlaufzeit berichtet.

#### **Subgruppenanalysen**

Planungen zu Subgruppenanalysen waren a priori ausschließlich auf Untersuchungen des Ansprechens mit MG-ADL und QMG beschränkt. Interaktionsuntersuchungen erfolgten durch die Untersuchung mit Cochrane-Q-Test. Die Subgruppe „Japaner“ umfasst in einer der resultierende Subgruppen < 10 Personen, weshalb keine Subgruppenanalyse dargestellt wurde. Es wurden Interaktionstests für alle weiteren a priori geplanten Subgruppenmerkmale durchgeführt.

#### **Fehlende Werte und Daten-Imputation**

Fehlender Werte werden wie folgt eingeteilt:

- a) Fehlende Werte aufgrund einer Verschlechterung der MG oder UE.
- b) Fehlende Daten, die nicht auf eine Verschlechterung der MG (z. B. Urlaub) oder UE zurückzuführen sind.
- c) Fehlende Daten, da der Besuch außerhalb des vorgesehenen Zeitfensters stattfand.
- d) Fehlende Daten aufgrund eines oder mehrerer fehlender Werte auf einer Wirksamkeitsskala (Gründe: Technisch, Studienteilnehmende/r ist nicht in der Lage den Test durchzuführen, unabhängig vom MG-Krankheitsstatus, fehlende Antwort auf eine Frage etc.)

Grund a): Daten fehlen nicht zufällig.

Gründe b), c) und d) werden als zufällig fehlende Daten angesehen.

#### Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL-Responderanalyse: Verbesserung MG-ADL-Gesamtscore um $\geq 2$ Punkte)

- Personen, die die Studie abbrechen oder nicht weiterverfolgt werden, werden als Non-Responder behandelt, wenn sie zuvor keine MG-ADL-Response erreicht haben.
- Fehlende Zwischenwerte in nur 1 von 4 aufeinanderfolgenden Analysefenstern nach Eintreten einer Response (O) werden nach dem folgenden Muster behandelt:
  - OXmXX, OmXXX, OXXXmX oder OXXmX gewertet als MG-ADL-Responder, vorausgesetzt, dass die fehlenden Daten 'm' nicht auf Grund a) zurückzuführen sind. (X entspricht einer Reduktion im MG-ADL-Score um mindestens 2 Punkte)
  - Liegt kein solches Muster vor entspricht das einem Nicht-Responder

#### Umgang mit fehlenden Daten (MG-ADL-, EQ-5D-5L-VAS- und MG-QoL15r-Responderanalysen)

Die durchgeführten Responderanalysen wurden post hoc für das Modul 4 durchgeführt. Ein Umgang mit fehlenden Werten wurde nicht beschrieben.

Für die AUC-Analysen wurde die Fläche unter der Kurve mithilfe der Trapezregel unter Verwendung aller nicht fehlenden Werte aus den verfügbaren Visiten für jede Person abgeleitet und der Mittelwert (MW) bestimmt. Fehlende Werte zwischen dem letzten verfügbaren Wert und dem Ende des Analysezeitraums wurden durch den patientenindividuellen, beobachteten Durchschnittsstatus extrapoliert.

#### **Einschätzung der statistischen Auswertungen**

Die prädefinierte Analyse des primären Endpunkts (Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um  $\geq 2$  Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen) wird im Anhang dargestellt. Wünschenswert wäre die analoge Auswertung des präspezifizierten primären Endpunkts mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um  $\geq 4$  Punkte statt  $\geq 2$  Punkte als Responsekriterium für den 1. und 2. Behandlungszyklus. Zusätzlich könnte die Auswertung der Zeit, in der eine klinisch relevante Verbesserung von mindestens 4 Punkten erreicht wird, einen zusätzlichen Informationsgehalt haben. Die einmalige Verbesserung um mindestens 4 Punkte wird in der Nutzenbewertung dargestellt, erscheint jedoch aufgrund des fluktuierenden Verlaufs und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Zyklen zusätzlich zur Standardtherapie allein nicht ausreichend. AUC-Auswertungen scheinen den fluktuierenden Verlauf besser zu erfassen, entbehren jedoch eines Responsekriteriums und können daher lediglich die Robustheit vorgelegter Responderanalysen unterstützen. Da die dargestellten AUC-Mittelwerte nicht auf die Messzeitpunkte standardisiert wurden und sich größere Werte allein durch einen längeren Erhebungszeitpunkt ergeben, werden die LS-MW und LS-MWD als nicht interpretierbar eingestuft. Zusätzlich berechnet der pU das Hedges' g mit 95%-KI. Dieser wird als interpretierbar bewertet und nachfolgend mit dem p-Wert der ANCOVA für die LS-MWD dargestellt. Stratifizierte Auswertungen waren geplant für den primären Endpunkt und die sekundären Endpunkte zu MG-ADL-Analysen sowie für Untersuchungen im 2. Behandlungszyklus. Für post hoc durchgeführte Analysen ist lediglich für das ANCOVA-Modell der AUC-Auswertung eine Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren beschrieben. Ab Woche 20 liegen die Rücklaufquoten des MG-ADL, bedingt durch das Studiendesign, in beiden Studienarmen bei  $< 40\%$ , weshalb die AUC-Auswertungen nur bis Woche 20 berücksichtigt werden können. Responderanalysen für MG-ADL, EQ-5D-5L-VAS und MG-QoL15r werden nachfolgend lediglich für den 1. Behandlungszyklus dargestellt, da es ab dem 2. Behandlungszyklus insbesondere im Placebo-Arm zu einer starken Reduktion der Studienteilnehmenden ( $< 70\%$  der ITT<sup>+</sup>-Population) kam. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht.

## 2.5 Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene

*Tabelle 6: Verzerrungspotential der Studie ADAPT für die bewertungsrelevante AChR-AK-positive Subpopulation*

| Studie | Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz | Verdeckung der Gruppenzuteilung | Verblindung Patientin/Patient | Verblindung Behandlungsperson | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential auf Studienebene |
|--------|-----------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|-------------------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|---------------------------------------|
| ADAPT  | Ja                                            | Ja                              | Ja                            | Ja                            | Nein                                              | Nein <sup>1)</sup>                                       | Niedrig                               |

<sup>1)</sup> Personen, die eine erneute Behandlung benötigten, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie abschließen konnten (d. h. eine erneute Behandlung nach Tag 127 (Woche 18)), hatten die Möglichkeit vorzeitig in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ADAPT<sup>+</sup> überzutreten. Darüber hinaus wurde Patientinnen/Patienten am Ende der Studie (Visite) die Möglichkeit geboten, in die Studie ADAPT<sup>+</sup> zu wechseln.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper.

Das Verzerrungspotential auf Studienebene wird als niedrig eingeschätzt. Das Verzerrungspotential der relevanten Endpunkte wird in Tabelle 7 dargestellt.

*Tabelle 7: Verzerrungspotential der in der Nutzenbewertung berücksichtigten und ergänzend dargestellten Endpunkte der Studie ADAPT für die bewertungsrelevante AChR-AK-positive Subpopulation*

| Endpunkt                                    | Verblindung adäquat | ITT adäquat      | Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung | Sonstige, das Verzerrungspotential beeinflussende Punkte | Verzerrungspotential |
|---------------------------------------------|---------------------|------------------|---------------------------------------------------|----------------------------------------------------------|----------------------|
| <b>MG-ADL<sup>1)</sup></b>                  | Ja                  | Ja <sup>2)</sup> | Ja <sup>3)</sup>                                  | Ja <sup>4)</sup>                                         | Hoch                 |
| MG-ADL-AUC <sup>5)</sup>                    | Ja                  | Ja               | Nein                                              | Nein                                                     | Niedrig              |
| <b>EQ-5D-5L-VAS<sup>1)</sup></b>            | Ja                  | Ja <sup>2)</sup> | Nein                                              | Ja <sup>4)</sup>                                         | Unklar               |
| MG-QoL15r <sup>1)</sup>                     | Ja                  | Ja <sup>2)</sup> | Nein                                              | Ja <sup>4)</sup>                                         | Unklar               |
| <b>Unerwünschte Ereignisse<sup>6)</sup></b> | Ja                  | Ja               | Nein                                              | Ja <sup>4)7)8)</sup>                                     | Hoch                 |

<sup>1)</sup> Berücksichtigung des 1. Zyklus (3 Wochen Behandlung + 5 Wochen Follow-up). Ab dem 2. Zyklus werden im Placebo-Arm weniger als 70 % der Studienteilnehmenden behandelt.

<sup>2)</sup> Im Placebo-Arm entspricht das 63 statt ITT<sup>+</sup>: 64 Personen. Es ist unklar, warum dieser Wert fehlt.

<sup>3)</sup> Es handelt sich um einen post hoc definierten Endpunkt des primären Endpunkts mit einem Schwellenwert von 4 Punkten (entsprechend einer 15%-Responseschwelle). Anders als für den präspezifizierten Endpunkt, für den eine Verbesserung um  $\geq 2$  Punkte über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen definiert war, ist für den post hoc definierten Endpunkt ein einmaliges Ansprechen operationalisiert. Aufgrund des fluktuierenden Verlaufs der Erkrankung und der patientenindividuell möglichen Gabe weiterer Behandlungszyklen zusätzlich zur Standardtherapie [10] erscheint der Therapiekontext durch den post hoc definierten Endpunkt nicht ausreichend erfasst. Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist nicht ausgeschlossen.

<sup>4)</sup> Es wurden keine Angaben gemacht, ob in den post hoc durchgeführten Analysen die Stratifizierungsfaktoren der Randomisierung berücksichtigt wurden.

- <sup>5)</sup> Berücksichtigung der Auswertung bis Woche 20, da die Rücklaufquoten nach Woche 20 in beiden Studienarmen bei < 40 % liegen.
- <sup>6)</sup> Berücksichtigung der Auswertung über die gesamte Studiendauer (bis Woche 26).
- <sup>7)</sup> Bedingt durch das Studiendesign unterscheidet sich die Erhebung der UE zwischen Behandlungszyklus (wöchentlich), IPT (alle 2 Wochen) und bei Abbruch der Studienmedikation im Sicherheits-Follow-up (1 x im Monat). Unterschiede in den verabreichten Zyklen zwischen den Behandlungsarmen sind also verbunden mit Unterschieden in der Erhebungshäufigkeit. Ein verzerrender Einfluss kann nicht ausgeschlossen werden.
- <sup>8)</sup> Das Ende der Studie ab Tag 127 bedingt durch die Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus, der innerhalb der Studienlaufzeit der Studie ADAPT nicht durchgeführt werden konnte, kann zu einer verkürzten Erhebung und einer Verzerrung führen.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; AUC: Area Under the Curve; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITP: Intertreatment Period; ITT: Intention-to-Treat; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; UE: Unerwünschtes Ereignis.

### 3 Ergebnisse der eingeschlossenen Studie

Im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Subpopulation der AChR-AK-positiven Personen der Studie ADAPT relevant.

#### 3.1 Studiencharakteristika und Studienmedikation

*Tabelle 8: Allgemeine Angaben Studie ADAPT für die bewertungsrelevante AChR-AK-positive Subpopulation*

| <b>Studie ADAPT<br/>Allgemeine Angaben</b>                         | <b>Efgartigimod<br/>alfa</b> | <b>Placebo</b> |
|--------------------------------------------------------------------|------------------------------|----------------|
| ITT <sup>1</sup> -Population <sup>1</sup> , n                      | 65                           | 64             |
| Sicherheitspopulation, n                                           | 65                           | 64             |
| Abbruch der Studie, n (%)                                          | 2 (3,1)                      | 6 (9,4)        |
| Aufgrund von:                                                      |                              |                |
| UE                                                                 | 1 (1,5)                      | 0              |
| Entscheidung Ärztin/Arzt                                           | 0                            | 1 (1,6)        |
| Entscheidung Sponsor                                               | 1 (1,5)                      | 0              |
| Entzug der Einverständniserklärung                                 | 0                            | 4 (6,3)        |
| Andere                                                             | 0                            | 1 (1,6)        |
| Abbruch <sup>2</sup> der Einnahme der Studienmedikation, n (%)     | 3 (4,6)                      | 9 (14,1)       |
| Aufgrund von:                                                      |                              |                |
| UE                                                                 | 2 (3,1)                      | 2 (3,1)        |
| Krankheitsprogression/Notfalltherapie                              | 1 (1,5)                      | 2 (3,1)        |
| Entscheidung Ärztin/Arzt                                           | 0                            | 1 (1,6)        |
| Lost to Follow-up                                                  | k. A.                        | k. A.          |
| Tod                                                                | k. A.                        | k. A.          |
| Protokollverletzung / Einnahme nicht erlaubter Begleitmedikation   | 0                            | 1 (1,6)        |
| Entzug der Einverständniserklärung                                 | 0                            | 3 (4,7)        |
| <i>Anzahl Zyklen, n (%)<sup>1)</sup></i>                           |                              |                |
| Zyklus 1                                                           |                              |                |
| erhalten                                                           | 65 (100)                     | 64 (100)       |
| abgeschlossen                                                      | 64 (98,5)                    | 59 (92,2)      |
| Zyklus 2                                                           |                              |                |
| erhalten                                                           | 51 (78,5)                    | 43 (67,2)      |
| abgeschlossen                                                      | 50 (76,9)                    | 42 (65,6)      |
| Zyklus 3                                                           |                              |                |
| erhalten                                                           | 7 (10,8)                     | 1 (1,6)        |
| abgeschlossen                                                      | 7 (10,8)                     | 1 (1,6)        |
| Anzahl der Behandlungsdosen, Median (min; max)                     | 8 (4; 12)                    | 8 (1; 12)      |
| Mediane Beobachtungsdauer <sup>3)4)</sup> , Tage (min; max)        | 142 (68; 185)                | 142 (16; 192)  |
| Übergang/Teilnahme Studie ADAPT <sup>+</sup> , n (%) <sup>5)</sup> | 62 (95,4)                    | 54 (84,4)      |

Quelle: [6,8]

<sup>1)</sup> Definition, siehe Kapitel 2.4 Statistische Methoden.

<sup>2)</sup> Abbruchkriterien: Schwangerschaft; Notfalltherapie; lebensbedrohliches SUE oder ein SUE, welches ein ernstzunehmendes Sicherheitsrisiko birgt; Einnahme unzulässiger Medikation laut Protokoll.

<sup>3)</sup> Dauer = Enddatum – Startdatum + 1 Tag. Die Beobachtungsdauer umfasst die Behandlungsphase + Follow-up.

<sup>4)</sup> Daten aus Post-hoc-Nachbewertung für das Dossier (in den originalen Auswertungen fehlen die Angaben zu der AChR-AK-positiven Subpopulation).

<sup>5)</sup> Ab Tag 127 (Woche 18) der Studie ADAPT war ein Übergang in die Studie ADAPT<sup>+</sup> möglich, sofern eine erneute Behandlung angezeigt war, da ein vollständiger Behandlungszyklus innerhalb der Studie ADAPT nicht mehr durchzuführen war (d. h. Beginn des Behandlungszyklus nach Woche 18).

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

Die demographischen und krankheitsspezifischen Patientencharakteristika der Studie ADAPT sind zwischen den Studienarmen zu Studienbeginn ähnlich (siehe Tabelle 9). Die Patientinnen und Patienten waren bei Studieneinschluss im Efgartigimod-alfa-Arm im Median 43 Jahre und im Placebo-Arm 46,5 Jahre alt. Im Placebo-Arm befinden sich mit 24 (37,5 %) mehr männliche Studienteilnehmende als im Efgartigimod-alfa-Arm mit 19 (29,2 %). Eine vorangegangene Thymektomie hatten 45 Personen (69,2 %) im Efgartigimod-alfa-Arm, hingegen nur 30 Personen (46,9 %) im Placebo-Arm. Im Efgartigimod-alfa-Arm hatten etwa 10 % mehr Studienteilnehmende einen MG-ADL-Score  $\geq 10$  Punkte zu Baseline.

*Tabelle 9: Charakterisierung der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT*

| <b>Studie ADAPT<br/>Charakterisierung der AChR-AK-positiven Subpopulation</b>                                                                                        | <b>Efgartigimod alfa<br/>N = 65</b>                         | <b>Placebo<br/>N = 64</b>                            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------|
| <i>Alter (Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)                                                                                                                 | 44,7 (14,97)<br>43,0 (19; 78)                               | 49,2 (15,54)<br>46,5 (19; 81)                        |
| <i>Altersgruppe (Jahre), n (%)</i><br>18 bis < 65 Jahre<br>$\geq 65$ Jahre                                                                                           | 57 (87,7)<br>8 (12,3)                                       | 51 (79,7)<br>13 (20,3)                               |
| <i>Geschlecht, n (%)</i><br>männlich<br>weiblich                                                                                                                     | 19 (29,2)<br>46 (70,8)                                      | 24 (37,5)<br>40 (62,5)                               |
| <i>Abstammung (genetisch), n (%)</i><br>Indigene Völker Amerikas/Alaskas<br>asiatisch<br>farbig oder afroamerikanisch<br>europäisch<br>vielfältig<br>nicht berichtet | 2 (3,1)<br>7 (10,8)<br>1 (1,5)<br>54 (83,1)<br>1 (1,5)<br>0 | 0<br>4 (6,3)<br>3 (4,7)<br>56 (87,5)<br>0<br>1 (1,6) |
| <i>Region, n (%)<sup>1)</sup></i><br>EU<br>Non-EU                                                                                                                    | 25 (38,5)<br>40 (61,5)                                      | 27 (42,2)<br>37 (57,8)                               |
| <i>Japanerin oder Japaner (als Stratifikationsfaktor), n (%)</i><br>Ja<br>Nein                                                                                       | 5 (7,7)<br>60 (92,3)                                        | 4 (6,3)<br>60 (93,8)                                 |
| <i>Begleitende Therapie (SoC als Stratifikationsfaktor), n (%)</i><br>NSID<br>Steroide oder AChE-Inhibitoren                                                         | 38 (58,5)<br>27 (41,5)                                      | 37 (57,8)<br>27 (42,2)                               |
| <i>(Anzahl) Vorthherapie zu Studienbeginn, n (%)</i><br>$\geq 1$<br>$\geq 2$<br>$\geq 3$                                                                             | 65 (100)<br>61 (93,8)<br>49 (75,4)                          | 64 (100)<br>63 (98,4)<br>53 (82,8)                   |
| <i>(Anzahl) Vorthherapie NSID zu Studienbeginn, n (%)</i><br>$\geq 1$<br>$\geq 2$<br>$\geq 3$                                                                        | 47 (72,3)<br>13 (20,0)<br>2 (3,1)                           | 43 (67,2)<br>10 (15,6)<br>4 (6,3)                    |
| <i>Begleitende Therapie zu Studienbeginn, n (%)</i><br>NSID<br>Steroide<br>AChE-Inhibitoren                                                                          | 40 (61,5)<br>46 (70,8)<br>57 (87,7)                         | 37 (57,8)<br>51 (79,7)<br>57 (89,1)                  |

| <b>Studie ADAPT<br/>Charakterisierung der AChR-AK-positiven Subpopulation</b>                                                       | <b>Efgartigimod alfa<br/>N = 65</b>                                    | <b>Placebo<br/>N = 64</b>                                        |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------|
| <i>AChR-AK-Status (als Stratifikationsfaktor und wie derzeit) positiv</i>                                                           | 65 (100)                                                               | 64 (100)                                                         |
| <i>Krankheitsdauer</i><br>Zeit ab Diagnose bis Randomisierung (Jahre)<br>MW (SD)<br>Median (min; max)                               | 9,68 (8,3)<br>7,36 (1,0; 45,3)                                         | 8,93 (8,2)<br>6,15 (0,2; 36,1)                                   |
| <i>Thymektomie aufgrund der MG, n (%)</i><br>Ja<br>Nein                                                                             | 45 (69,2)<br>20 (30,8)                                                 | 30 (46,9)<br>34 (53,1)                                           |
| <i>Zeit seit Thymektomie (Jahre)</i><br>MW (SD)<br>Median (min; max)                                                                | 10,31 (8,3)<br>9,48 (0,5; 42)                                          | 11,56 (8,8)<br>8,48 (0,6; 29,7)                                  |
| <i>Krankheitsschwere (MGFA-Klassifikation bei Screening), n (%)</i><br>II–IIa<br>II–IIb<br>III–IIIa<br>III–IIIb<br>IV–IVa<br>IV–IVb | 14 (21,5)<br>14 (21,5)<br>15 (23,1)<br>20 (30,8)<br>1 (1,5)<br>1 (1,5) | 14 (21,9)<br>11 (17,2)<br>19 (29,7)<br>17 (26,6)<br>3 (4,7)<br>0 |
| <i>Baseline MG-ADL-Score, n (%)</i><br>mild (5–7)<br>moderat (8–9)<br>schwer (≥ 10)                                                 | 16 (24,6)<br>25 (38,5)<br>24 (36,9)                                    | 18 (28,1)<br>29 (45,3)<br>17 (26,6)                              |
| <i>Regelmäßiger Gebrauch einer Beatmungsmaske, n (%)</i><br>Ja<br>Nein                                                              | 1 (1,5)<br>64 (98,5)                                                   | 2 (3,1)<br>62 (96,9)                                             |
| <i>Gebrauch einer Ernährungssonde für die MG, n (%)</i><br>Ja<br>Nein<br>Unbekannt                                                  | 4 (6,2)<br>60 (92,3)<br>1 (1,5)                                        | 6 (9,4)<br>57 (89,1)<br>1 (1,6)                                  |

Quelle: [6,8]

<sup>1)</sup> Post-hoc-Werte. Ursprüngliche Unterteilung: USA, Japan, Rest der Welt.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; AChE: Acetylcholinesterase; MG: Myasthenia gravis; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MGFA: Myasthenia Gravis Foundation of America; MW: Mittelwert; NSID: Nichtsteroidale Immunsuppressiva; SD: Standardabweichung; SoC: Standardtherapie.

### 3.2 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst. Im Studienverlauf traten keine Todesfälle auf.

### 3.3 Morbidität

#### 3.3.1 Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL

##### Anteil der Personen mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores

*Tabelle 10: Verbesserung des MG-ADL-Scores um  $\geq 4$  Punkte in Behandlungszyklus 1 der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT<sup>+</sup>-Population)*

| Studie ADAPT<br>Verbesserung des MG-ADL-Scores um $\geq 4$ Punkte | Efgartigimod alfa<br>N = 65 | Placebo<br>N = 63 <sup>1)</sup> |
|-------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> , n (%)                       | 50 (76,9)                   | 28 (44,4)                       |
| RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>                  | 1,73 [1,27; 2,35]; < 0,001  |                                 |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> Entspricht nicht der ITT<sup>+</sup>, es fehlt eine Person; der pU macht dazu keine Angaben.

<sup>2)</sup> RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

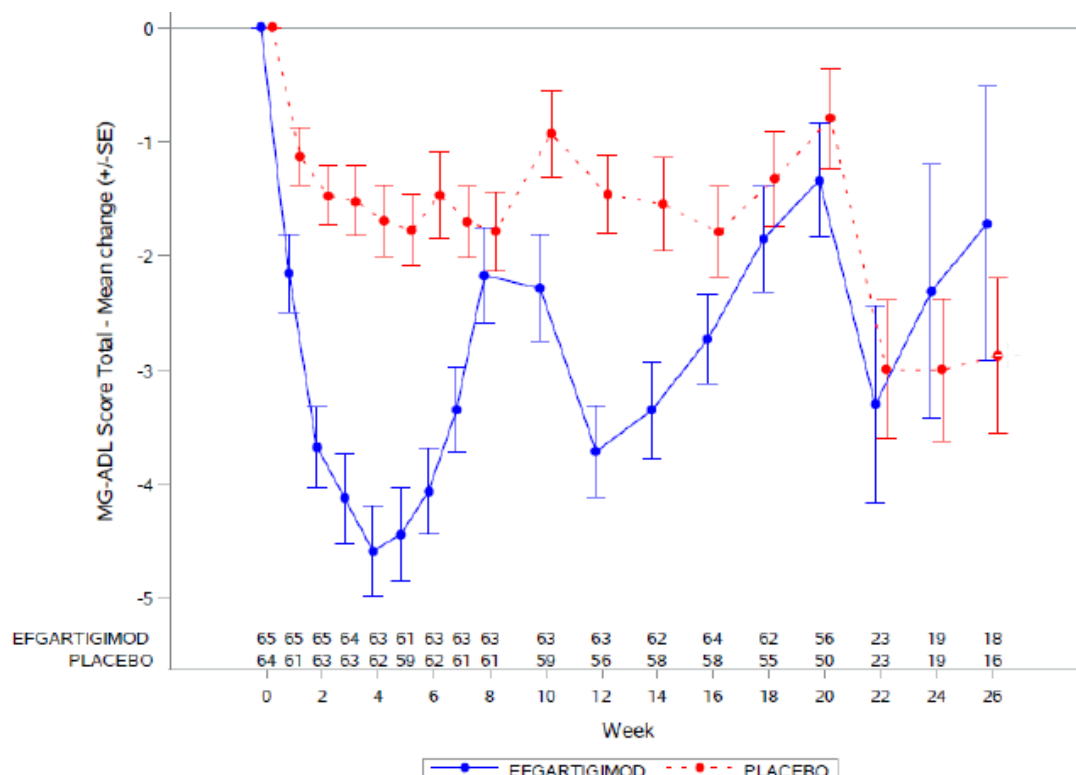
<sup>3)</sup> P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>4)</sup> Entspricht einer einmaligen Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko;

Einen 2. Behandlungszyklus erhielten nur 43 Personen (67 %) des Placebo-Arms und 51 (78 %) des Efgartigimod-alfa-Arms der AChR-AK-positiven Subpopulation. Die Rücklaufquoten liegen damit unter 70 %. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

##### AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen



*Abbildung 1: Veränderung des MG-ADL-Scores (SE) im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline (ITT<sup>+</sup>-Population)*

**Tabelle 11: AUC des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT<sup>+</sup>-Population)**

| Studie ADAPT<br>Veränderung AUC des MG-ADL-Scores                             | Efgartigimod alfa<br>N = 65 | Placebo<br>N = 64          |
|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|----------------------------|
| MG-ADL-Baseline <sup>1)</sup><br>MW (SD)<br>Median (min; max)                 | 9,0 (2,48)<br>9 (5; 15)     | 8,6 (2,14)<br>8 (5; 16)    |
| Veränderung Woche 20 zu Baseline <sup>1)2)</sup><br>LS-MW (SE) [95%-KI]       | – <sup>3)</sup>             | – <sup>3)</sup>            |
| Gruppenunterschied der Veränderung <sup>1)</sup><br>LS-MWD [95%-KI]<br>p-Wert |                             | – <sup>3)</sup><br>< 0,001 |
| Hedges' g [95%-KI]                                                            |                             | -0,68 [-1,035; -0,328]     |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> ANCOVA mit Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja; nein) und begleitende Behandlung der gMg mit NSID (ja; nein) als Kovariaten.

<sup>2)</sup> Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.

<sup>3)</sup> Mittelwerte sind durch fehlende Standardisierung auf die Messzeitpunkte nicht interpretierbar und werden daher nicht dargestellt.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; ANCOVA: Kovarianzanalyse; AUC: Area Under the Curve; gMg: generalisierte Myasthenia gravis; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; LS-MW: Least-Square-Mittelwert; LS-MWD: Least-Square-Mittelwertdifferenz; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MW: Mittelwert; NSID: Nichtsteroidale Immunsuppressiva; pU: pharmazeutischer Unternehmer; SD: Standardabweichung; SE: Standardfehler.

Studienteilnehmende, die eine erneute Behandlung benötigten, konnten protokollbedingt vorzeitig in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ADAPT<sup>+</sup> übertreten, wenn ein vollständiger Behandlungszyklus nicht innerhalb der Studie ADAPT durchzuführen war (d. h. Beginn des Behandlungszyklus nach Woche 18). Auf diese Weise kommt es nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen, mit Rücklaufquoten < 40 %, weshalb die AUC-Auswertungen nur bis Woche 20 berücksichtigt werden können.

### 3.3.2 Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-5L-VAS

#### Anteil der Personen mit einer Verbesserung der EQ-5D-5L-VAS

**Tabelle 12: Verbesserung der EQ-5D-5L-VAS um  $\geq 15$  Punkte in Behandlungszyklus 1 der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT<sup>+</sup>-Population)**

| Studie ADAPT<br>Verbesserung der EQ-5D-5L-VAS $\geq 15$ Punkte | Efgartigimod alfa<br>N = 65 | Placebo<br>N = 63 <sup>1)</sup> |
|----------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Personen mit Ereignis <sup>2)</sup> , n (%)                    | 44 (67,7)                   | 21 (33,3)                       |
| RR [95%-KI] <sup>3)</sup> ; p-Wert <sup>4)</sup>               |                             | 2,03 [1,38; 2,99]; < 0,001      |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> Entspricht nicht der ITT<sup>+</sup>-Population, sondern der Anzahl der Personen mit nicht-fehlenden Werten.

<sup>2)</sup> Entspricht einer einmaligen Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.

<sup>3)</sup> RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>4)</sup> P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Einen 2. Behandlungszyklus erhielten nur 43 Personen (67 %) des Placebo-Arms und 51 (78 %) des Efgartigimod-alfa-Arms der AChR-AK-positiven Subpopulation. Die Rücklaufquoten liegen damit unter 70 %. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

### 3.4 Gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r

#### Anteil der Personen mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores

*Tabelle 13: Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um  $\geq 5$  Punkte in Behandlungszyklus 1 der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (ITT<sup>+</sup>-Population)*

| Studie ADAPT<br>Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um $\geq 5$ Punkte | Efgartigimod alfa<br>N = 65 | Placebo<br>N = 63 <sup>1)</sup> |
|----------------------------------------------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Personen mit Ereignis <sup>4)</sup> , n (%)                          | 43 (66,2)                   | 25 (39,7)                       |
| RR [95%-KI] <sup>2)</sup> ; p-Wert <sup>3)</sup>                     | 1,67 [1,17; 2,37]; 0,004    |                                 |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> Entspricht nicht der ITT<sup>+</sup>-Population, sondern der Anzahl der Personen mit nicht-fehlenden Werten.

<sup>2)</sup> RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>3)</sup> P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>4)</sup> Entspricht einer einmaligen Verbesserung um  $\geq 4$  Punkte. Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Der pU macht keine Angaben zum Imputationsanteil fehlender Werte.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko.

Einen 2. Behandlungszyklus erhielten nur 43 Personen (67 %) des Placebo-Arms und 51 (78 %) des Efgartigimod-alfa-Arms der AChR-AK-positiven Subpopulation. Die Rücklaufquoten liegen damit unter 70 %. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht. Die Ergebnisse können daher nicht berücksichtigt werden.

### 3.5 Sicherheit

Im folgenden Kapitel sind die Ergebnisse der Sicherheitsauswertungen für die Studie ADAPT über die gesamte Studienlaufzeit (26 Wochen) dargestellt.

TEAE wurden ab dem Tag der ersten Studienmedikation bis Tag 182 (Woche 26) ausgewertet und werden im Folgenden als UE bezeichnet. Alle Personen erhielten mindestens einen Behandlungszyklus, die Dosisverabreichung der Studie ADAPT lag in beiden Behandlungsarmen im Median bei 8 (siehe Tabelle 8). Dabei erhielten 51 Personen (78 %) im Efgartigimod-alfa-Arm und 34 Personen (67 %) im Placebo-Arm einen 2. Behandlungszyklus. Einen 3. Behandlungszyklus erhielten 7 Personen (10,8 %) im Efgartigimod-alfa-Arm und 1 Person (1,6 %) im Placebo-Arm. Die Beobachtungsdauer betrug im Median 142 Tage. Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

*Tabelle 14: Ergebnisse der Nebenwirkungen in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie ADAPT – Zusammenfassung der UE über die gesamte Studiendauer (Sicherheitspopulation<sup>+</sup>)*

| <b>Studie ADAPT<br/>Zusammenfassung der UE<sup>1)</sup><br/>Personen mit mindestens einem Ereignis</b> | <b>Efgartigimod alfa<br/>N = 65<br/>n (%)</b> | <b>Placebo<br/>N = 64<br/>n (%)</b> | <b>RR [95%-KI]<sup>2)3)</sup><br/>p-Wert<sup>2)4)</sup></b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|-------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| UE                                                                                                     | 49 (75,4)                                     | 54 (84,4)                           | -                                                           |
| UE CTCAE-Grad $\geq 3$                                                                                 | 6 (9,2)                                       | 7 (10,9)                            | 0,84 [0,30; 2,374]<br>0,778                                 |
| SUE                                                                                                    | 3 (4,6)                                       | 6 (9,4)                             | 0,49 [0,13; 1,88]<br>0,324                                  |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte <sup>5)</sup>                                         | 2 (3,1)                                       | 3 (4,7)                             | 0,66 [0,11; 3,8]<br>0,680                                   |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingingen.

<sup>2)</sup> Post-hoc-Analyse.

<sup>3)</sup> RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>4)</sup> P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>5)</sup> Die Studienteilnehmenden erhielten die Studienmedikation bis zur Notwendigkeit einer Notfalltherapie, Schwangerschaft, lebensbedrohliches SUE oder ein SUE, welches ein ernstzunehmendes Sicherheitsrisiko birgt, oder Beginn der Einnahme einer unzulässiger Medikation laut Protokoll, je nachdem was früher auftrat.

Abkürzungen: CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; KI: Konfidenzintervall; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Unerwünschte Ereignisse

*Tabelle 15: UE mit Inzidenz  $\geq 10$  % in mindestens einem Studienarm in der bewertungsrelevanten Subpopulation der Studie ADAPT über die gesamte Studiendauer (Sicherheitspopulation<sup>2</sup>)*

| <b>Studie ADAPT</b><br><b>UE<sup>1)</sup> mit Inzidenz <math>\geq 10</math> %</b><br><b>MedDRA-Systemorganklasse</b><br><i>Preferred Term</i> | <b>Efgartigimod</b><br><b>alfa</b><br><b>N = 65<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>Placebo</b><br><b>N = 64<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>RR [95%-KI]<sup>3)4)</sup></b><br><b>p-Wert<sup>5)</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------|
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                                                                                                | <b>14 (21,5)</b>                                                                 | <b>15 (23,4)</b>                                             | <b>0,92 [0,48; 1,75]</b><br><b>0,835</b>                        |
| Diarrhö                                                                                                                                       | 5 (7,7)                                                                          | 8 (12,5)                                                     | 0,62 [0,21; 1,78]<br>0,397                                      |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>                                                                           | <b>5 (7,7)</b>                                                                   | <b>10 (15,6)</b>                                             | <b>0,49 [0,18; 1,36]</b><br><b>0,181</b>                        |
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen<sup>6)</sup></b>                                                                                   | <b>29 (44,6)</b>                                                                 | <b>22 (34,4)</b>                                             | <b>1,3 [0,84; 2,00]</b><br><b>0,281</b>                         |
| Nasopharyngitis <sup>6)</sup>                                                                                                                 | 9 (13,8)                                                                         | 11 (17,2)                                                    | 0,81 [0,36; 1,81]<br>0,634                                      |
| Infektion der oberen Atemwege <sup>6)</sup>                                                                                                   | 9 (13,8)                                                                         | 2 (3,1)                                                      | 4,43 [1,0; 19,71]<br>0,054                                      |
| <b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>                                                                     | <b>5 (7,7)</b>                                                                   | <b>7 (10,9)</b>                                              | <b>0,70 [0,24; 2,10]</b><br><b>0,560</b>                        |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen</b>                                                                               | <b>11 (16,9)</b>                                                                 | <b>13 (20,3)</b>                                             | <b>0,83 [0,40; 1,72]</b><br><b>0,657</b>                        |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                                                                                         | <b>20 (30,8)</b>                                                                 | <b>26 (40,6)</b>                                             | <b>0,76 [0,47; 1,21]</b><br><b>0,273</b>                        |
| Kopfschmerzen                                                                                                                                 | 17 (26,2)                                                                        | 17 (26,6)                                                    | 0,99 [0,55; 1,75]<br>1,000                                      |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>                                                                             | <b>6 (9,2)</b>                                                                   | <b>8 (12,5)</b>                                              | <b>0,74 [0,271; 2,01]</b><br><b>0,584</b>                       |

Quelle: [8]

<sup>1)</sup> Der pU legt keine zusätzlichen Auswertungen unter Nichtberücksichtigung von erkrankungsbezogenen Ereignissen bzw. Ereignissen der Grunderkrankung vor. Es ist davon auszugehen, dass Ereignisse der Grunderkrankung mit in die Erfassung der UE eingehen.

<sup>2)</sup> Sicherheitspopulation der bewertungsrelevanten AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</sup> Post-hoc-Analysen.

<sup>4)</sup> RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>5)</sup> P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>6)</sup> UE von besonderem Interesse.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; pU: pharmazeutischer Unternehmer; RR: Relatives Risiko; UE: Unerwünschtes Ereignis.

## Schwere unerwünschte Ereignisse

Bei 6 Personen (9,2 %) aus dem Efgartigimod-alfa-Arm und 7 (10,9 %) aus dem Placebo-Arm traten UE mit Schweregrad  $\geq 3$  auf. In keiner Systemorganklasse wurden Ereignisse bei  $\geq 5$  % verzeichnet.

## Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse

Bei 3 Personen (4,6 %) aus dem Efgartigimod-alfa-Arm und 6 (9,4 %) aus dem Placebo-Arm traten SUE auf. In keiner Systemorganklasse wurden Ereignisse bei  $\geq 5$  % verzeichnet.

## Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse

Zusätzlich werden UE von besonderem Interesse („Nasopharyngitis“ und „Infektion der oberen Atemwege“) bereits in Tabelle 14 aufgeführt, da sie mit einer Häufigkeit von  $> 10$  % auftraten.

*Tabelle 16: UE von besonderem Interesse in der Studie ADAPT in der bewertungsrelevanten Subpopulation über die gesamte Studiendauer (Sicherheitspopulation<sup>+</sup>)<sup>1)</sup>*

| <b>Studie ADAPT</b><br><b>UE von besonderem Interesse</b><br><b>MedDRA-Systemorganklasse</b><br><i>Preferred Term</i> | <b>Efgartigimod</b><br><b>alfa</b><br><b>N = 65<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>Placebo</b><br><b>N = 64<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>RR [95%-KI]<sup>3)4)</sup>; p-Wert<sup>5)</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                                                                        |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 29 (44,6)                                                                        | 22 (34,4)                                                    | 1,3 [0,84; 2,00]; 0,281                                |
| Schwere UE (Grad $\geq 3$ )                                                                                           | 1 (1,5)                                                                          | 1 (1,6)                                                      | 0,99 [0,06; 15,41]; 1,000                              |
| SUE                                                                                                                   | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Akute Otitis media<sup>6)</sup></b>                                                                                |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Augeninfektion<sup>6)</sup></b>                                                                                    |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Atemwegsinfektionen<sup>6)</sup></b>                                                                               |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Infektion der oberen Atemwege</b>                                                                                  |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 9 (13,8)                                                                         | 2 (3,1)                                                      | 3,74 [0,97; 14,44]; 0,054                              |
| Schwere UE (Grad $\geq 3$ )                                                                                           | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| SUE                                                                                                                   | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Bronchitis<sup>6)</sup></b>                                                                                        |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 3 (4,6)                                                                          | 1 (1,6)                                                      | 2,3 [0,35; 15,09]; 0,619                               |
| <b>Chronische Sinusitis<sup>6)</sup></b>                                                                              |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Gastrointestinalinfektion<sup>6)</sup></b>                                                                         |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Gastroenteritis<sup>6)</sup></b>                                                                                   |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Grippe<sup>6)</sup></b>                                                                                            |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 3 (4,6)                                                                          | 3 (4,7)                                                      | 0,99 [0,23; 4,16]; 1,000                               |
| Schwere UE (Grad $\geq 3$ )                                                                                           | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Harnwegsinfektion<sup>6)</sup></b>                                                                                 |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 5 (7,7)                                                                          | 3 (4,7)                                                      | 1,55 [0,42; 5,65]; 0,718                               |

| <b>Studie ADAPT</b><br><b>UE von besonderem Interesse</b><br><b>MedDRA-Systemorganklasse</b><br><i>Preferred Term</i> | <b>Efgartigimod</b><br><b>alfa</b><br><b>N = 65<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>Placebo</b><br><b>N = 64<sup>2)</sup></b><br><i>n (%)</i> | <b>RR [95%-KI]<sup>3)4)</sup>; p-Wert<sup>5)</sup></b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| <b>Oraler Herpes<sup>6)</sup></b>                                                                                     |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Pneumonie<sup>6)</sup></b>                                                                                         |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Rhinitis<sup>6)</sup></b>                                                                                          |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Rotaviren-Infektion<sup>6)</sup></b>                                                                               |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Sinusitis<sup>6)</sup></b>                                                                                         |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 2 (3,1)                                                                          | 0                                                            | 4,92 [0,24; 100,60]; 0,496                             |
| <b>Virale Tracheitis<sup>6)</sup></b>                                                                                 |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |
| <b>Zystitis<sup>6)</sup></b>                                                                                          |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 0                                                                                | 1 (1,6)                                                      | 0,33 [0,01; 7,91]; 0,496                               |
| <b>Vulvovaginale Pilzinfektion<sup>6)</sup></b>                                                                       |                                                                                  |                                                              |                                                        |
| UE (unabhängig vom Schweregrad)                                                                                       | 1 (1,5)                                                                          | 0                                                            | 2,96 [0,12; 71,21]; 1,000                              |

Quelle: [2,6,8]

<sup>1)</sup> Soweit noch nicht in Tabelle 15 aufgeführt: SOC-übergreifende UE-Auswertungen und seltene SOC bzw. PT.

<sup>2)</sup> 2Sicherheitspopulation der bewertungsrelevanten AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten.

<sup>3)</sup> 3Post-hoc-Analysen.

<sup>4)</sup> 4RR und 95%-KI (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>5)</sup> 5P-Wert berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>6)</sup> 6Kein schweres und/oder schwerwiegendes Ereignis.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; MedDRA: Medical Dictionary for Regulatory Activities; PT: Preferred Term; RR: Relatives Risiko; SOC: Systemorganklasse; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

### 3.6 Subgruppenanalysen

Es zeigt sich keine Interaktion für die definierten Subgruppen über mehrere Endpunkte hinweg. Die Auswertungen erfolgen nur bis Tag 140. Untersuchungen zu der post hoc definierten Subgruppe „Anzahl Behandlungszyklen (1; 2; 3)“ wurden nicht vorgelegt.

## 4 Diskussion der Methodik und Ergebnisse

### 4.1 Zulassungsstatus und Zulassungspopulation von Efgartigimod alfa

Gemäß Fachinformation ist Efgartigimod alfa (Vyvgart®) zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis (gMG) zugelassen, die Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK)-positiv sind. Die Therapie sieht die empfohlene Dosis von 10 mg/kg als einstündige intravenöse Infusion einmal wöchentlich über 4 Wochen (Zyklus) vor. Weitere Behandlungszyklen sind der klinischen Beurteilung entsprechend durchzuführen. Die Häufigkeit der Behandlungszyklen kann je nach Patientin oder Patient variieren [10].

Für die Bewertung liegen Daten der pivotalen Studie ADAPT vor, in die erwachsene Personen mit gMG eingeschlossen waren. In der Studie wurden sowohl Personen mit AChR-AK-positivem als auch AChR-AK-negativem Status untersucht. Im Hinblick auf das vorliegende Anwendungsgebiet sind für die Nutzenbewertung nur die Ergebnisse der Subpopulationen der AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten der Studie ADAPT relevant. Der pU legte mit seinem Dossier Analysen für diese Patientengruppe vor, die Grundlage der Nutzenbewertung ist.

Es wurden keine Patientinnen und Patienten mit einem MGFA I (rein okuläre Symptomatik) und MGFA V, was einer intubationsbedürftigen gMG entspricht, in die Studie eingeschlossen. Ein weiteres Einschlusskriterium war ein MG-ADL-Gesamtscore  $\geq 5$  Punkte zum Screening und bei Studienbeginn, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Die Behandlung mit Efgartigimod alfa erfolgte zusätzlich zur Standardtherapie. Diese musste vor dem Screening stabil sein und war auf Acetylcholinesterase (AChE)-Inhibitoren, Steroide und nichtsteroidale Immunsuppressiva (NSID) beschränkt. Dies führte zum Einschluss ausschließlich symptomatischer Personen mit gMG unter stabiler Standardtherapie.

Die Standardtherapie in beiden Studienarmen bestand aus AChE-Inhibitoren, Steroiden und NSID. Kriterien für die Auswahl der verabreichten Wirkstoffe sind nicht beschrieben. Die in der Studie eingesetzte Dosierung stimmt mit der empfohlenen Efgartigimod-alfa-Dosierung gemäß Fachinformation überein.

Zu beachten ist, dass die Daten für die Altersklasse der  $\geq 65$ -Jährigen mit nur 8 Personen (12,3 %) im Efgartigimod-alfa-Arm und 13 (20,3 %) im Placebo-Arm in der Studie ADAPT sehr limitiert ist. Frauen sind in der vorliegenden Studie mit 70,8 % und 62,5 % überrepräsentiert (siehe Tabelle 9).

An der Studie war auch ein Studienzentrum in Deutschland beteiligt, darüber hinaus 8 weitere in europäischen Ländern. Der europäisch-stämmige Anteil der Patientinnen und Patienten beträgt in der Studie ADAPT etwa 85 %. 40 % der Patientinnen und Patienten wurde in Studienzentren in Europa behandelt. Die Ergebnisse scheinen auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar zu sein.

Die Baseline-Charakteristika waren weitestgehend ausbalanciert zwischen den Behandlungsarmen und vergleichbar mit der Verteilung in der Gesamtstudienpopulation (AChR-AK-positiv und AChR-AK-negativ). > 60 % der Studienteilnehmenden waren weiblich. Es zeigen sich Unterschiede bei der erfolgten Thymektomie aufgrund der MG. Dabei hatten im Efgartigimod-alfa-Arm etwa 22 % mehr Personen eine Thymektomie erhalten. Dies erscheint insbesondere relevant, da die Entfernung des Thymus zeitnah zur Erstdiagnose einen Einfluss auf die Symptomatik und den Medikamentenbedarf hat [23]. Die Operation lag in beiden Studienarmen im Mittel jedoch mehr als 10 Jahre zurück (Efgartigimod-alfa: MW = 10,3 Jahre; Placebo: MW = 11,6 Jahre). Bei der Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL zeigen sich ebenfalls leichte Unterschiede, da etwa 10 % mehr Personen im Efgartigimod-alfa-Arm einen MG-ADL-Score  $\geq 10$  (= schwer) zu Baseline aufwiesen. Bei der Krankheitsschwere nach MGFA-Kriterien zeigten sich hingegen nur geringe

Unterschiede in der Verteilung. Es wird davon ausgegangen, dass das Basisrisiko einer schlechteren Prognose / eines schlechteren Verlaufs der Erkrankung in beiden Armen gleich war.

## 4.2 Design und Methodik der Studie

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine randomisierte, multizentrische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie bei der Behandlung von Erwachsenen mit gMG. Es wurden 167 Personen im Verhältnis 1:1 zu den Behandlungsgruppen randomisiert, wovon 129 AChR-positiv waren. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach „Japaner“ (ja; nein), „AChR-AK-Status“ (positiv; negativ), „Begleitende Standardtherapie der gMG mit NSID“ (ja; nein).

Die Patientinnen und Patienten wurden bis zum Ende der Studie oder bis zum vorzeitigen Behandlungsabbruch beobachtet. Die Behandlung erfolgte in Zyklen, ein 8-wöchiger Behandlungszyklus umfasste eine 3-wöchige Behandlungsperiode und eine 5-wöchige Follow-up-Periode. Im Anschluss folgte eine Intertreatment Period (ITP) variabler Länge, ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen der/des Studienteilnehmenden initiiert. Die Abbrüche der Einnahme der Studienmedikation liegen in der Studie ADAPT mit 14 % im Placebo-Arm über den Abbrüchen im Efgartigimod-alfa-Arm mit 5 %. Der häufigste Grund für den Abbruch der Studienmedikation war im Placebo-Arm der Entzug der Einverständniserklärung (5 %). Die Studie abgebrochen haben im Placebo-Arm vergleichsweise mehr Personen mit 6 (9 %) als im Efgartigimod-alfa-Arm mit 2 (3 %). Der häufigste Grund war hierbei im Placebo-Arm der Entzug der Einwilligungserklärung (6 %).

Studienteilnehmende, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Extensionsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT<sup>+</sup>) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmende, die sich für eine erneute Behandlung qualifizierten, aber den Behandlungszyklus nicht innerhalb des Zeitrahmens der Studie ADAPT abschließen konnten (d. h. eine erneute Behandlung nach Tag 127 (Woche 18)), vorzeitig in die Studie ADAPT<sup>+</sup> übertreten. Im Median wurden die Patientinnen und Patienten dadurch in beiden Armen nur 142 Tage (20,3 Wochen) statt wie geplant 26 Wochen beobachtet. Für das Krankheitsbild der chronischen gMG wäre eine längere Beobachtungszeit wünschenswert gewesen, um einen längerfristigen Therapieeffekt beurteilen zu können.

Die Dauer der Exposition (Behandlungsdauer) lässt sich lediglich an der Anzahl der verabreichten Behandlungsdosen ablesen; diese lag im Median in beiden Studienarmen bei 8 Behandlungsdosen. Die Verabreichung eines weiteren Behandlungszyklus erfolgte patientenindividuell. Bedingung für einen weiteren Zyklus war der Verlust der Response, im Falle einer Response im vorherigen Zyklus, und ein MG-ADL-Gesamtscore von  $\geq 5$  Punkten, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten. Im Efgartigimod-alfa-Arm erhielten 79 % der Studienteilnehmenden einen 2. Behandlungszyklus, im Placebo-Arm waren es 67 %. Einen 3. Behandlungszyklus erhielten 11 % im Efgartigimod-alfa-Arm, hingegen nur 2 % im Placebo-Arm. Die Beobachtungszeit war mit 142 Tagen in beiden Studienarmen vergleichbar. Es ist nicht transparent dargelegt, wann und warum die Initiierung eines weiteren Behandlungszyklus insbesondere bei den Non-Respondern erfolgte und ob die Studienteilnehmenden, die keinen weiteren Zyklus in der Studie ADAPT erhielten, die nötigen Kriterien für einen erneuten Behandlungszyklus (siehe Kapitel 2.4) nicht aufwiesen. Häufigere Zyklen wären, bei einer besseren Wirksamkeit von Efgartigimod alfa, eher im Placebo-Arm zu erwarten. Es wird davon ausgegangen, dass für die Studienteilnehmenden mit Non-Response auch bei Beendigung der Studie ein Übergang in die Studie ADAPT<sup>+</sup> möglich war.

Primärer Endpunkt der Studie war der prozentuale Anteil an Personen mit einem Rückgang des MG-ADL-Gesamtscores um mindestens 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Infusion der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1, im Vergleich zum Zyklus-Baseline-Wert.

Die Studie ist abgeschlossen. Die vorgelegten Ergebnisse sind der finalen Analyse vom 18.08.2020 mit erfolgtem Datenschnitt vom 06.04.2020 entnommen. Die statistische Analyse wurde im SAP geplant. Es bestehen Unklarheiten zur Finalisierung des SAP vor erster Kenntnis der Daten in den Studienarmen (siehe Kapitel 2.4). Ein verzerrender Einfluss wird jedoch nicht angenommen. Für das Dossier legt der pU Nachberechnungen für die Studie ADAPT vor.

Das Verzerrungspotential der Studie ADAPT wird als niedrig eingestuft.

### 4.3 Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserfassung dokumentiert. Im Verlauf der Studie ADAPT ist keine Person verstorben.

### 4.4 Morbidität

Zur Bewertung der Wirksamkeit in der Kategorie „Morbidität“ wurden die Endpunkte „Krankheitsspezifische Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL“ und „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-5L-VAS“ herangezogen. Die detaillierte Bewertung der Endpunkte ist in Kapitel 2.3 abgebildet. Responderanalysen für MG-ADL und EQ-5D-5L-VAS konnten lediglich für den 1. Behandlungszyklus dargestellt werden, da es ab dem 2. Behandlungszyklus insbesondere im Placebo-Arm zu einer starken Reduktion der Studienteilnehmenden (< 70 % der ITT<sup>+</sup>-Population) kam. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht. Ab Woche 20 liegen die Rücklaufquoten des MG-ADL, bedingt durch das Studiendesign, in beiden Studienarmen bei < 40 %, weshalb die AUC-Auswertungen nur bis Woche 20 berücksichtigt werden können. Angaben zu den Anteilen fehlender Werte und den erfolgten Imputationen werden nicht gemacht, weshalb eine abschließende Einschätzung hierzu nicht möglich ist.

Für den post hoc definierten Endpunkt „Anteil der Patientinnen und Patienten mit einer einmaligen Verbesserung des MG-ADL-Scores um mindestens 4 Punkte im Behandlungszyklus 1“ liegt ein signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo vor (RR = 1,73 (95%-KI: [1,27; 2,35]);  $p > 0,001$ ). Berücksichtigt wurden alle Personen mit einem verfügbaren Wert. Es ist unklar, weshalb die Analyse anders als geplant nicht in der ITT<sup>+</sup>-Population erfolgte. Vor dem Hintergrund konnte 1 Person im Placebo-Arm nicht berücksichtigt werden. Der pU macht zudem keine Angaben darüber, ob die Auswertung stratifiziert erfolgte. Darüber hinaus war für die Post-hoc-Auswertung eine einmalige Response definiert und hatte nicht wie für die prä-spezifizierte Responderanalyse über mindestens 4 aufeinanderfolgende Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Infusion vorzuliegen. Da die Anwendung von Efgartigimod alfa individuell variieren kann, aber zusätzlich zur Standardtherapie gegeben wird, ist der Nachweis der Wirksamkeit im Sinne eines Ansprechens über mehr als einen Erhebungszeitpunkt wünschenswert. Eine Bestätigung der Wirksamkeit der Intervention über weitere Behandlungszyklen war nicht möglich, da nur die Auswertung für den 1. Behandlungszyklus berücksichtigt werden konnte. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als hoch eingestuft.

Post hoc legt der pU für das Dossier AUC-Auswertungen über 20 Wochen vor, um den chronisch fluktuierenden Verlauf der Erkrankung besser erfassen zu können. Da die darge-

stellten Mittelwerte nicht standardisiert wurden und größer werden, je länger gemessen wird, lassen sich die Ergebnisse daraus nicht interpretieren und werden in der Nutzenbewertung nicht berichtet. Es zeigt sich ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Efgartigimod alfa. Untersuchungen zur Effektstärke mittels Hedges'  $g$  zeigen mindestens im kleinen Bereich einen relevanten Effekt (-0,68 (95%-KI: [-1,035; -0,328])). Da es nach Woche 20 zu stark verringerten Rücklaufquoten < 70 % kommt, bedingt durch das Studiendesign, werden die Ergebnisse nur bis einschließlich Woche 20 berücksichtigt. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als niedrig eingestuft.

Für den Endpunkt „Allgemeiner Gesundheitszustand gemessen anhand der EQ-5D-5L-VAS“ liegt in der post hoc durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % ( $\geq 15$  Punkte) im 1. Behandlungszyklus ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo vor (RR = 2,03 (95%-KI: [1,38; 2,99]));  $p < 0,001$ ). Ob die Auswertung unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren erfolgte, ist seitens des pU nicht berichtet. Das Verzerrungspotential für diesen Endpunkt wird als unklar eingestuft.

Insgesamt zeigen sich Vorteile in den Responderanalysen des MG-ADL und der EQ-5D-5L-VAS zugunsten von Efgartigimod alfa für den 1. Behandlungszyklus. Es bestehen jedoch Unsicherheiten, ob Stratifizierungsfaktoren in den Analysen berücksichtigt wurden. Aufgrund der Unklarheiten bei der Auswahl der Analysepopulation ist nur eine Berücksichtigung des 1. Behandlungszyklus in der Nutzenbewertung möglich, weshalb Aussagen für weitere Behandlungszyklen nicht möglich sind. Darüber hinaus handelt es sich bei dem Post-hoc-Endpunkt mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um mindestens 4 Punkte um eine einmalige Verbesserung. Ein Nachweis der Wirksamkeit im Sinne eines Ansprechens über mehr als einen Erhebungszeitpunkt wäre wünschenswert. Vor dem Hintergrund des gezeigten Vorteils zugunsten von Efgartigimod alfa in der post hoc dargestellten AUC-Auswertung lässt sich insgesamt jedoch ein Vorteil für Efgartigimod alfa in der Morbidität über 20 Wochen ableiten.

## 4.5 Lebensqualität

Responderanalysen für den MG-QoL15r konnten lediglich für den 1. Behandlungszyklus dargestellt werden, da es ab dem 2. Behandlungszyklus insbesondere im Placebo-Arm zu einer starken Reduktion der Studienteilnehmenden (< 70 % der ITT<sup>+</sup>-Population) kam. Es handelt sich um eine selektive Population, die nicht mehr der randomisierten Population entspricht. Angaben zu den Anteilen fehlender Werte und den erfolgten Imputationen werden nicht gemacht, weshalb eine abschließende Einschätzung hierzu nicht möglich ist. Die Ergebnisse zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität erhoben durch den MG-QoL15r zeigen in der post hoc durchgeführten Responderanalyse mit einer Responderschwelle von 15 % ( $\geq 5$  Punkte) im 1. Behandlungszyklus einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten von Efgartigimod alfa gegenüber Placebo (RR = 1,67 (95%-KI: [1,17; 2,37]));  $p = 0,004$ ). Ob die Auswertung unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren erfolgte ist seitens des pU nicht berichtet. Das Verzerrungspotential für die Endpunktkategorie „Lebensqualität“ wird daher als unklar eingestuft.

Insgesamt zeigen sich Vorteile in der Responderanalyse des MG-QoL15r zugunsten von Efgartigimod alfa für den 1. Behandlungszyklus. Aufgrund der Unklarheiten bei der Auswahl der Analysepopulation für einen 2. Behandlungszyklus ist nur eine Berücksichtigung des 1. Behandlungszyklus in der Nutzenbewertung möglich, weshalb Aussagen für weitere Behandlungszyklen nicht möglich sind.

## 4.6 Sicherheit

Die vorliegenden Auswertungen zum Auftreten von UE beziehen sich auf UE, die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Abschluss der letzten Visite einer Patientin / eines Patienten aufgetreten sind (TEAE). Personen, die die Behandlung vorzeitig abbrachen, wurden im Sicherheits-Follow-up monatlich bis Tag 182 nachbeobachtet. Die mediane Dosisverabreichung der Studie ADAPT betrug in beiden Behandlungsarmen im Median 8 Behandlungsdosen (siehe Tabelle 9). Die Beobachtungsdauer betrug im Median 142 Tage. Dabei erhielten 51 Personen (78 %) im Efgartigimod-alfa-Arm und 34 (67 %) im Placebo-Arm einen 2. Behandlungszyklus. Einen 3. Behandlungszyklus erhielten 7 Personen (10,8 %) im Efgartigimod-alfa-Arm und 1 Person (1,6 %) im Placebo-Arm.

Bei der Interpretation der UE ist zu beachten, dass die erhobenen und in der Nutzenbewertung dargestellten UE möglicherweise Symptome oder das Fortschreiten der Grunderkrankung umfassen, wie z. B. „Fatigue“ oder den Preferred Term „Myasthenia gravis“ innerhalb der Systemorganklasse „Erkrankungen des Nervensystems“. Ob die Auswertung der Sicherheit unter Berücksichtigung der Stratifizierungsfaktoren erfolgte, ist seitens des pU nicht berichtet.

Vor dem Hintergrund, dass bedingt durch das Studiendesign unterschiedliche Abfragehäufigkeiten der UE entstehen (Behandlungszyklus (wöchentlich), IPT (alle 2 Wochen) und bei Abbruch der Studienmedikation der Sicherheits-Follow-up (1 x im Monat)), ist ein verzerrender Einfluss durch Unterschiede in den verabreichten Zyklen und damit der Abfragehäufigkeit zwischen den Behandlungsarmen möglich. Das Verzerrungspotential wurde mit hoch bewertet.

Für UE (unabhängig vom Schweregrad), schwere UE (CTCAE-Grad  $\geq 3$ ), SUE und UE von besonderem Interesse liegen keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod alfa und Placebo vor. Auffällig erscheint, dass insgesamt häufiger Ereignisse unter Placebo auftraten, die möglicherweise Ereignisse der Grunderkrankung widerspiegeln. Lediglich in dem als UE von besonderem Interesse eingestuften Preferred Term „Infektion der oberen Atemwege“ der Systemorganklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ zeigt sich ein grenzwertiger Effekt zuungunsten von Efgartigimod alfa (RR = 4,43 (95%-KI: [1,0; 19,71]),  $p = 0,054$ ).

Die European Medicines Agency (EMA) stuft das Sicherheitsprofil von Efgartigimod alfa auf Basis der pivotalen Studie und der sportiven Studie insgesamt als gut verträglich ein [15]. Die wichtigsten identifizierten Risiken sind Infektionen. Insbesondere Herpesvirusinfektionen, Candidiasis und vulvovaginale Mykosen wurden während der klinischen Entwicklung nur bei mit Efgartigimod alfa behandelten Personen gemeldet. Dies steht im Einklang mit seinem Wirkmechanismus als Antagonist des neonatalen Fc-Rezeptors (FcRn), der eine vorübergehende Senkung der Immunglobulin-G-Spiegel bewirkt [15].

Insgesamt wurden UE und SUE beobachtet, die auch Ereignisse aus der Kategorie „Morbidity“ enthalten könnten. Es zeigten sich jedoch weder für UE noch für SUE oder UE von besonderem Interesse Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Die Erfassung der Symptome der Grunderkrankung machen zusammen mit einer möglichen Verzerrung (häufigere Visiten innerhalb eines Behandlungszyklus) und einer möglichen verkürzten Erhebung bei vorzeitigem Ende der Studie ab Tag 127, bedingt durch die Notwendigkeit eines erneuten Behandlungszyklus, eine abschließende Interpretation der Daten nicht möglich. Unsicherheiten, ob Stratifizierungsfaktoren in den Analysen berücksichtigt wurden, sind dem untergeordnet.

## **5 Anforderung an eine qualitätsgesicherte Anwendung**

Die Angaben der Fachinformation sind zu berücksichtigen.

## 6 Zusammenfassung der Nutzenbewertung

Efgartigimod alfa ist zugelassen für die Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-AK-positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie [10]. Die Nutzenbewertung von Efgartigimod alfa basiert auf der zulassungsbegründenden Studie ADAPT, einer randomisierten, multizentrischen, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zur Untersuchung der Sicherheit und Wirksamkeit von Efgartigimod alfa im Vergleich zu Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Für die Nutzenbewertung sind nur die Ergebnisse für die AChR-AK-positiven Patientinnen und Patienten relevant.

Die Ergebnisse für die bewertungsrelevante Subpopulation der in der Nutzenbewertung berücksichtigten Endpunkte der Studie werden in der folgenden Tabelle unter Berücksichtigung des Verzerrungspotentials zusammengefasst. Es wird dargestellt, ob unter Efgartigimod alfa ein statistisch signifikant positiver Effekt bei hohem oder unklarem ( $\uparrow$ ) oder niedrigem ( $\uparrow\uparrow$ ) Verzerrungspotential bzw. ein statistisch signifikant negativer Effekt bei hohem oder unklarem ( $\downarrow$ ) oder niedrigem ( $\downarrow\downarrow$ ) Verzerrungspotential bzw. kein Unterschied ( $\leftrightarrow$ ) gezeigt werden konnte.

Weitergehende, über die Angaben in der nachfolgenden zusammenfassenden Tabelle hinausgehende Erläuterungen zur Methodik und den Ergebnissen der Endpunkte, finden sich in den jeweiligen Kapiteln 2.3 bis 2.5 und 3.2 bis 3.5 der Nutzenbewertung.

*Tabelle 17: Zusammenfassende Darstellung der Ergebnisse der Studie ADAPT*

| Studie ADAPT<br>Darstellung der Ergebnisse             | Efgartigimod alfa<br>N = 65 <sup>1)</sup>  |           | Placebo<br>N = 64 <sup>1)</sup> |           | Effekt |
|--------------------------------------------------------|--------------------------------------------|-----------|---------------------------------|-----------|--------|
| Mortalität                                             |                                            |           |                                 |           |        |
| Todesfälle                                             | Keine Ereignisse aufgetreten <sup>2)</sup> |           |                                 |           | n. b.  |
| Morbidität                                             |                                            |           |                                 |           |        |
| Verbesserung des MG-ADL-Scores im 1. Behandlungszyklus |                                            |           |                                 |           |        |
| Personen mit Ereignis, n (%)                           | 65 <sup>3)</sup>                           | 50 (76,9) | 63 <sup>3)</sup>                | 28 (44,4) |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>       | 1,73 [1,27; 2,35]; < 0,001                 |           |                                 |           | ↑      |
| AUC (MG-ADL über 20 Wochen)                            |                                            |           |                                 |           |        |
| Wert zu Baseline                                       |                                            |           |                                 |           |        |
| MW (SD)                                                | 9,0 (2,48)                                 |           | 8,6 (2,14)                      |           |        |
| Median (min; max)                                      | 9 (5; 15)                                  |           | 8 (5; 16)                       |           |        |
| Hedges' g [95%-KI]; p-Wert                             | -0,68 [-1,035; -0,328]; < 0,001            |           |                                 |           | ↑↑     |
| Verbesserung der EQ-5D-5L-VAS im 1. Behandlungszyklus  |                                            |           |                                 |           |        |
| Personen mit Ereignis, n (%)                           | 65 <sup>3)</sup>                           | 44 (67,7) | 63 <sup>3)</sup>                | 21 (33,3) |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>       | 2,03 [1,38; 2,99]; < 0,001                 |           |                                 |           | ↑      |
| Lebensqualität                                         |                                            |           |                                 |           |        |
| Verbesserung des MG-QoL15r im 1. Behandlungszyklus     |                                            |           |                                 |           |        |
| Personen mit Ereignis, n (%)                           | 65 <sup>3)</sup>                           | 43 (66,2) | 63 <sup>3)</sup>                | 25 (39,7) |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>       | 1,67 [1,17; 2,37]; 0,004                   |           |                                 |           | ↑      |

| Studie ADAPT<br>Darstellung der Ergebnisse                         | Efgartigimod alfa<br>N = 65 <sup>1)</sup> |         | Placebo<br>N = 64 <sup>1)</sup> |          | Effekt |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|---------|---------------------------------|----------|--------|
| Sicherheit <sup>6)</sup> über die gesamte Studiendauer (26 Wochen) |                                           |         |                                 |          |        |
| UE CTCAE-Grad ≥ 3                                                  | 65 <sup>6)</sup>                          | 6 (9,2) | 64 <sup>6)</sup>                | 7 (10,9) |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>                   | 0,84 [0,30; 2,37]; 0,778                  |         |                                 |          | ↔      |
| SUE                                                                | 65 <sup>6)</sup>                          | 3 (4,6) | 64 <sup>6)</sup>                | 6 (9,4)  |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>                   | 0,49 [0,13; 1,88]; 0,324                  |         |                                 |          | ↔      |
| UE, das zum Abbruch der Studienmedikation führte                   | 65 <sup>6)</sup>                          | 2 (3,1) | 64 <sup>6)</sup>                | 3 (4,7)  |        |
| RR [95%-KI] <sup>4)</sup> ; p-Wert <sup>5)</sup>                   | 0,66 [0,11; 3,8]; 0,680                   |         |                                 |          | ↔      |

<sup>1)</sup> Entspricht ITT der bewertungsrelevanten AChR-AK-positiven Subpopulation (ITT<sup>+</sup>-Population).

<sup>2)</sup> Todesfälle wurden im Rahmen der Sicherheitserhebungen erfasst.

<sup>3)</sup> Anzahl der Personen mit nicht-fehlenden Werten.

<sup>4)</sup> RR und 95%-KI post hoc (Wald-Methode): Keine Angaben zur Berücksichtigung der Stratifizierung.

<sup>5)</sup> P-Wert post hoc berechnet mit Fisher's exact Test.

<sup>6)</sup> Die Analysen zur Sicherheit wurden auf Basis der Sicherheitspopulation durchgeführt.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; AUC: Area Under the Curve; CTCAE: Common Terminology Criteria for Adverse Events; EQ-5D-5L-VAS: Visuelle Analogskala des European Quality of Life 5-Dimension 5-Level; ITT: Intention-to-Treat; KI: Konfidenzintervall; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; MG-QoL15r: Myasthenia Gravis Quality of Life 15-item Scale – Revised; MW: Mittelwert; n. b.: nicht berechenbar; RR: Relatives Risiko; SD: Standardabweichung; (S)UE: (Schwerwiegendes) Unerwünschtes Ereignis.

## Referenzen

1. **American Psychiatric Association (APA).** Diagnostica and statistical manual of mental disorders; 4th edition, text revision. Arlington: APA; 2000.
2. **Argenx.** Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V, Modul 4 A: Efgartigimod alfa (Vyvgart), Behandlung der generalisierten Myasthenia Gravis bei erwachsenen Patienten, die AChR-Antikörper positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie; medizinischer Nutzen und medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen [unveröffentlicht]. 31.08.2022.
3. **Argenx.** 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+); clinical study protocol, interim analysis 3 [unveröffentlicht]. 19.01.2021.
4. **Argenx.** 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+); clinical study report, interim analysis 3 [unveröffentlicht]. 07.07.2021.
5. **Argenx.** 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+); statistical analysis plan, interim analysis 3 [unveröffentlicht]. 26.02.2021.
6. **Argenx.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ARGX-113 in patients with Myasthenia Gravis having generalized muscle weakness (ADAPT); clinical study report [unveröffentlicht]. 18.08.2020.
7. **Argenx.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ARGX-113 in patients with Myasthenia Gravis having generalized muscle weakness; clinical trial protocol, v3.0 [unveröffentlicht]. 11.07.2019.
8. **Argenx.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis having generalized muscle weakness; Nachberechnungen zu Efgartigimod [unveröffentlicht]. 2022.
9. **Argenx.** A randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter phase 3 trial to evaluate the efficacy, safety and tolerability of ARGX-113 in patients with Myasthenia Gravis having generalized muscle weakness; statistical analysis plan, v2.0 [unveröffentlicht]. 08.05.2020.
10. **Argenx.** Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung [online]. Stand: 08.2022. Berlin: 2022. [Zugriff: 18.10.2022]. (Fachinformation). URL: [www.fachinfo.de](http://www.fachinfo.de).
11. **Barohn RJ, Herbelin L.** The Quantitative Myasthenia Gravis (QMG) test: the manual [online]. Saint Paul (USA): Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA); 2000. [Zugriff: 25.10.2022]. URL: [https://nanopdf.com/downloadFile/the-qmg-myasthenia-gravis-foundation-of-america\\_pdf](https://nanopdf.com/downloadFile/the-qmg-myasthenia-gravis-foundation-of-america_pdf).

12. **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations S, Bryan WW.** Reliability testing of the quantitative Myasthenia Gravis score. *Ann N Y Acad Sci* 1998;841:769-772.
13. **Barohn RJ, McIntire D, Herbelin L, Wolfe GI, Nations SP, Bryan WW.** Quantitative Myasthenia Gravis score (QMG) [online]. In: PROQOLID. Last update August 2022. Lyon (FRA): MAPI Research Trust. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/quantitative-myasthenia-gravis-score>.
14. **Besinger UA, Toyka KV, Homberg M, Heininger K, Hohlfeld R, Fateh-Moghadam A.** Myasthenia Gravis: long-term correlation of binding and bungarotoxin blocking antibodies against acetylcholine receptors with changes in disease severity. *Neurology* 1983;33(10):1316-1321.
15. **European Medicines Agency (EMA).** Vyvgart (International non-proprietary name efgartigimod alfa): European public assessment report EMEA/H/C/005849/0000 [online]. 23.06.2022. Amsterdam (NED): EMA. [Zugriff: 18.10.2022]. URL: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/vyvgart-epar-public-assessment-report_en.pdf).
16. **Hewett K, Sanders DB, Grove RA, Broderick CL, Rudo TJ, Bassiri A, et al.** Randomized study of adjunctive belimumab in participants with generalized Myasthenia Gravis. *Neurology* 2018;90(16):e1425-e1434.
17. **Howard JF, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al.** Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised Myasthenia Gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol* 2021;20(7):526-536.
18. **Howard JF, Utsugisawa K, Benatar M, Murai H, Barohn RJ, Illa I, et al.** Safety and efficacy of eculizumab in anti-acetylcholine receptor antibody-positive refractory generalised Myasthenia Gravis (REGAIN): a phase 3, randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre study. *The Lancet Neurology* 2017;16(12):976-986.
19. **Luo Y, Dong X, Peng Y, Cui B, Yan C, Jin W, et al.** Evaluation of outcome measures for Myasthenia Gravis subgroups. *J Clin Neurosci* 2021;91:270-275.
20. **Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM.** MG-ADL: still a relevant outcome measure. *Muscle Nerve* 2011;44(5):727-731.
21. **Tindall RS, Rollins JA, Phillips JT, Greenlee RG, Wells L, Belendiuk G.** Preliminary results of a double-blind, randomized, placebo-controlled trial of cyclosporine in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 1987;316(12):719-724.
22. **Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Bryan WW, Barohn RJ, Foster B.** Myasthenia Gravis activities of daily living profile (MG-ADL) [online]. In: PROQOLID. Last update August 2022. Lyon (FRA): MAPI Research Trust. [Zugriff: 09.11.2022]. URL: <https://eprovide.mapi-trust.org/instruments/myasthenia-gravis-activities-of-daily-living-profile>.
23. **Wolfe GI, Kaminski HJ, Aban IB, Minisman G, Kuo HC, Marx A, et al.** Randomized trial of thymectomy in Myasthenia Gravis. *N Engl J Med* 2016;375(6):511-522.

## Anhang

### Anteil der Personen mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores

Primärer Endpunkt war „Prozentualer Anteil an Personen mit einem Rückgang des MG-ADL-Gesamtscores um mindestens 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Infusion der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1, im Vergleich zum Zyklus-Baseline-Wert“.

*Tabelle 18: Verbesserung des MG-ADL-Scores um  $\geq 2$  Punkte in Behandlungszyklus 1 der AChR-AK-positiven Subpopulation der Studie ADAPT (mITT-Population)*

| <b>Studie ADAPT<br/>Verbesserung des MG-ADL-Scores um <math>\geq 2</math> Punkte</b> | <b>Efgartigimod alfa<br/>N = 65</b> | <b>Placebo<br/>N = 64</b> |
|--------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|---------------------------|
| Personen mit Ereignis, n (%)                                                         | 44 (67,7)                           | 19 (29,7)                 |
| RR [95%-KI] <sup>1)</sup> ; p-Wert                                                   | k. A.                               |                           |

<sup>1)</sup> Präspezifiziert wird das Odds Ratio mit 95%-KI und p-Wert berichtet. Die Analyse erfolgte nach exaktem logistischem Regressionsmodell mit Berücksichtigung der Stratifikationsfaktoren mit Baseline-MG-ADL-Gesamtscore als Kovariate.

Abkürzungen: AChR-AK: Acetylcholinrezeptor-Antikörper; KI: Konfidenzintervall; mITT: modified Intention-to-Treat; k. A.: keine Angabe; MG-ADL: Myasthenia Gravis Activities of Daily Living; RR: Relatives Risiko.