

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 4 A

*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

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis	4
Abbildungsverzeichnis	11
Abkürzungsverzeichnis	12
4 Modul 4 – allgemeine Informationen	16
4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4.....	17
4.2 Methodik.....	30
4.2.1 Fragestellung.....	30
4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.....	31
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	33
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	33
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	34
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	35
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	37
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	38
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	39
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	41
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	41
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	42
4.2.5.2.1 Patientencharakteristika.....	42
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	46
4.2.5.2.2.1 Mortalität.....	46
4.2.5.2.2.2 Morbidität.....	46
4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	53
4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit.....	54
4.2.5.2.3 Statistische Methodik.....	58
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	60
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	61
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	63
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	66
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	68
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	68
4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	68
4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche.....	71
4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	74
4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.....	75
4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76

4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	77
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen.....	77
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene.....	91
4.3.1.3	Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien.....	92
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT.....	93
4.3.1.3.1.1	Mortalität.....	96
4.3.1.3.1.2	Morbidität.....	96
4.3.1.3.1.3	Gesundheitsbezogene Lebensqualität.....	134
4.3.1.3.1.4	Verträglichkeit.....	143
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT.....	182
4.3.1.3.2.1	Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit.....	194
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT.....	198
4.3.2	Weitere Unterlagen.....	198
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien.....	198
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche.....	198
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche.....	199
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen.....	199
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT.....	199
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT.....	201
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT...	201
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	201
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	202
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien.....	203
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	203
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien.....	204
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen.....	204
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen.....	206
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen.....	206
4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	207
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise.....	207
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	208
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht.....	218
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte.....	218
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	218

4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	218
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	218
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten.....	219
4.6	Referenzliste.....	220
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		225
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		229
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		232
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		234
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		247
Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		267

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung	18
Tabelle 4-2: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen).....	21
Tabelle 4-3: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)	21
Tabelle 4-4: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)	25
Tabelle 4-5: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen).....	25
Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit	26
Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	32
Tabelle 4-8: Demografische Patientencharakteristika.....	43
Tabelle 4-9: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika.....	44
Tabelle 4-10: Kategorisierung der Items des MGC, sowie ihre Berichterstatter	50
Tabelle 4-11: Allgemeine Leitlinie der Schweregrade von UE gemäß NCI-CTCAE-Definition.....	56
Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie ADAPT.....	65
Tabelle 4-13: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppenanalysen	66
Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	74
Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	76
Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	78
Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	80
Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demografische Charakteristika der Patienten.....	80
Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika.....	82

Tabelle 4-23: Beobachtungsdauer in Tagen (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	89
Tabelle 4-24: Studienwechsel (ITT ⁺ -Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	89
Tabelle 4-25: Studienabbrüche (Safety ⁺) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-26: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	91
Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	92
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL.....	96
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	98
Tabelle 4-30: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MG-ADL“ eingegangen sind (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	99
Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	101
Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunktes „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	102
Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	103
Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	104
Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	105
Tabelle 4-36: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG.....	107
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	108
Tabelle 4-38: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „QMG“ eingegangen sind (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	109

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	112
Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	113
Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	114
Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	115
Tabelle 4-43: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC.....	116
Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	117
Tabelle 4-45: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MGC“ eingegangen sind (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	118
Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	121
Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	122
Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	123
Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	124
Tabelle 4-50: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS.....	125
Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	126
Tabelle 4-52: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „EQ-5D VAS“ eingegangen sind (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	127
Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	130

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	131
Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	132
Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	133
Tabelle 4-57: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r	134
Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	135
Tabelle 4-59: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MG-QoL15r“ eingegangen sind (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	136
Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	139
Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	140
Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	141
Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	142
Tabelle 4-64: Operationalisierung von UE	143
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotentials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	144
Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	145
Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	147
Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	150
Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	152

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	152
Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	153
Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	154
Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	156
Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	156
Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	157
Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	158
Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (mild)“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	161
Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	163
Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	165
Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ bis Woche 20 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	166
Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	167
Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (mild)“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	170
Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	172
Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	174
Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ bis Woche 26 (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	175
Tabelle 4-86: Operationalisierung der Bewertung der Suizidalität.....	176
Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotentials für die Bewertung der Suizidalität Bewertung der Suizidalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	177

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Bewertung der Suizidalität“ in den Behandlungs-zyklen (Safety ⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	178
Tabelle 4-89: Anzahl der Patienten in den Subgruppen (ITT ⁺ -Population).....	184
Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	185
Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAPT	189
Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (Safety ⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	195
Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Ethnizität“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety ⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	196
Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety ⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	197
Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien	198
Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	199
Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	199
Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	200
Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	200
Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	200
Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	202
Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	203
Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	203
Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	203
Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	205
Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	205
Tabelle 4-107: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen).....	209
Tabelle 4-108: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)	210
Tabelle 4-109: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)	213

Tabelle 4-110: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen).....	214
Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit	215
Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	218
Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARGX-113-1704 (ADAPT).....	247
Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAPT.....	268

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Abbildung 4-3: Veränderung des MG-ADL-Scores (SE) im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	100
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)	106
Abbildung 4-5: Veränderung des QMG-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	111
Abbildung 4-6: Veränderung des MGC-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	120
Abbildung 4-7: Veränderung der EQ-5D VAS (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	129
Abbildung 4-8: Veränderung des MG-QoL15r-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT ⁺ -Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod).....	138
Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ADAPT	266

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
Abs.	Absatz
AChE	Acetylcholinesterase
AChR-AK	Acetylcholinrezeptor-Autoantikörper (acetylcholine receptor autoantibody)
AESI	Adverse event of special interest
AMIce	Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems
ANCOVA	Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance)
ARR	Absolute Risikoreduktion
AUC	Area under the curve
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass-Index)
bzw.	Beziehungsweise
cm	Zentimeter
Cn	Behandlungszyklus n
CnB	Baseline des Behandlungszyklus n
COMP	Committee for Orphan Medicinal Products
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
COVID-19	Corona Virus Disease 19
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
d. h.	Das heißt
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
DSMB	Data Safety Monitoring Board
eCRF	Elektronischer Prüfbogen (electronic Case Report Form)
EG	Europäische Gemeinschaft
EKG	Elektrokardiogramm
EMA	European Medicines Agency
EQ-5D-5L	Euro Quality of Life 5 Dimensions, 5 Level
et. al	Et alii
etc.	Et cetera
EU	Europäische Union
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss

Abkürzung	Bedeutung
GCP	Good clinical practice
GmbH	Gesellschaft mit beschränkter Haftung
ggf.	Gegebenenfalls
Halbs.	Halbsatz
HBV	Hepatitis-B-Virus
HCV	Hepatitis-C-Virus
HIV	Humanes Immundefizienzvirus
HR	Hazard Ratio
ICC	Intraclass Correlation Coefficient
ICH	International Council for Harmonisation of Technical Requirements for Pharmaceuticals for Human Use
ICTRP	International Clinical Trials Registry Platform
IgG	Immunglobulin G
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IRT	Interactive Response Technology
ITT	Intention to treat
i. v.	Intravenös
IVIG	Intravenöse Immunglobuline
kg	Kilogramm
KI	Konfidenzintervall
LS	Least Square
LS-MW	Least Square Mittelwert
LS-MWD	Least Square Mittelwertdifferenz
m ²	Quadratmeter
Max	Maximum
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mg	Milligramm
MG-ADL	Myasthenia gravis Activities of Daily Living
MGC	Myasthenia gravis Composite
MGFA	Myasthenia gravis Foundation of America
MG-MMT	MG-manual muscle test
MG-QoL15r	Myasthenia gravis Quality of Life Questionnaire

Abkürzung	Bedeutung
MID	Minimal Important Difference
Min	Minimum
mITT	Modified intention to treat
ml	Milliliter
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MTC	Mixed Treatment Comparison
MuSK-AK	Muskelspezifische Kinase-Autoantikörper
MW	Mittelwert
N	Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingingen
n	Anzahl
NCI	National Cancer Institute
NSID	Nicht-steroidale Immunsuppressiva
OD	Orphan Drug
OR	Odds Ratio
PD	Pharmakodynamik
PHQ 9	Gesundheitsfragebogens für Patienten 9 (Patient Health Questionnaire 9)
PK	Pharmakokinetik
PLEX	Plasmaaustausch (plasma exchange)
PT	Preferred Terms nach MedDRA
Q	Quartil
q7d	Alle sieben Tage
q2w	Alle zwei Wochen
q3w	Alle drei Wochen
QMG	Quantitativer Myasthenia gravis
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (Randomized Controlled Trial)
RR	Relatives Risiko
s. c.	Subkutan
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short Form-36
SGB	Sozialgesetzbuch

Abkürzung	Bedeutung
SMQs	Standardised MedDRA Queries
SOC	System Organ Class nach MedDRA
SoC	Standard of Care
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TTE	Time to event
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
u. a.	Unter anderem
UE	Unerwünschtes Ereignis
VAS	Visuelle Analogskala
VerfO	Verfahrensordnung
vs.	Versus
WHO	Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization)
z. B.	Zum Beispiel
zVT	Zweckmäßige Vergleichstherapie

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

4 Modul 4 – allgemeine Informationen

Modul 4 enthält folgende Angaben:

- Zusammenfassung (Abschnitt 4.1)
- Angaben zur Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens (Abschnitt 4.2)
- Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen (Abschnitt 4.3)
- eine abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens, einschließlich der Angabe von Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht (Abschnitt 4.4)
- ergänzende Informationen zur Begründung der vorgelegten Unterlagen (Abschnitt 4.5)

Für jedes zu bewertende Anwendungsgebiet ist eine separate Version des vorliegenden Dokuments zu erstellen. Die Kodierung der Anwendungsgebiete ist in Modul 2 hinterlegt. Sie ist je Anwendungsgebiet einheitlich für die Module 3, 4 und 5 zu verwenden.

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

4.1 Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4

Stellen Sie eine strukturierte Zusammenfassung der Inhalte von Modul 4 zur Verfügung.

Fragestellung

Efgartigimod alfa (im Folgenden als Efgartigimod bezeichnet) ist zusätzlich zur Standardtherapie (SoC) für die Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis indiziert, die Anti-Acetylcholinrezeptor-Antikörper (AChR-AK) positiv sind. Der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen von Efgartigimod in der genannten Indikation gilt gemäß § 35a Abs. 1 Satz 10 Halbs. 1 SGB V aufgrund des Orphan Drug (OD)-Status durch die Zulassung vom 10.08.2022 als belegt.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Efgartigimod wird anhand der Zulassungsstudie ADAPT (ARGX-113-1704) bewertet. Bei der ADAPT-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene, an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Efgartigimod und einer patientenindividuellen Therapie oder mit Placebo und einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

Datenquellen

Zur Nutzenbewertung eines Arzneimittels mit OD-Status muss gemäß der Verfahrensordnung (VerfO) des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) keine Studienrecherche zu dem zu bewertenden Arzneimittel nachgewiesen werden. Um sicherzustellen, dass die Gesamtheit der verfügbaren Evidenz zur Quantifizierung des Zusatznutzens herangezogen wird, wurden dennoch eine Studienregistersuche und eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt.

Hierzu erfolgte eine systematische Literaturrecherche auf der Suchoberfläche Ovid® in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und den Cochrane-Datenbanken, die durch eine Suche in den Studienregistern ClinicalTrials.gov, der International Clinical Trials Registry Platform (ICTRP) Search Portal (Suchportal der Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization, WHO)), EU Clinical Trials Register (EU-CTR) sowie durch eine Suche in der Studienergebnisdatenbank des Arzneimittelinformationssystems (AMIce) und im Clinical Data Suchportal der Europäischen Arzneimittelagentur (European Medicines Agency, EMA) ergänzt wurde. Zudem wurde eine Suche auf der Webseite des G-BA durchgeführt. Das Vorgehen, die Suchstrategie und die Suchergebnisse sind in den entsprechenden Dossierabschnitten dargestellt (Abschnitt 4.2.3 und Abschnitt 4.3.1.1).

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Gemäß der Fragestellung wurden folgende Ein- und Ausschlusskriterien für die Auswahl relevanter Studien definiert:

Tabelle 4-1: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Efgartigimod (10 mg/kg Körpergewicht; maximal jedoch 1.200 mg) i. v. als Infusion, verabreicht in Behandlungszyklen von einer Dosis pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen, zusätzlich zur Standardtherapie	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 1 Halbs. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei ODs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der VerfO (2)
Studientyp	RCT	keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	gemäß dem 5. Kapitel §5 Abs. 3 der VerfO (2)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregistereinträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

Methoden zur Bewertung der Aussagekraft der Nachweise und zur Synthese von Ergebnissen

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise wurden die Verzerrungsaspekte sowohl auf Studien- als auch auf Endpunktebene entsprechend der vorgegebenen Methodik der vorliegenden Dossievorlage beurteilt. Details zum Verzerrungspotential sind den Bewertungsbögen in Anhang 4-F zu entnehmen.

Die Methodik und das Design der eingeschlossenen Studie ADAPT wurde in den Abschnitten 4.2 und 4.3.1.2.1 beschrieben und entsprechend dem Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statement (Items 2b bis 14) einschließlich des Flow-Charts zum Patientenfluss in Anhang 4-E dargestellt.

Für die zur Bewertung herangezogenen Studien wurden die a priori definierten, allgemeinen und erkrankungsbezogenen Patientencharakteristika dargestellt (siehe Abschnitt 4.3.1.2.1).

Die Ergebnisse zur Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogenen Lebensqualität und Verträglichkeit von Efgartigimod wurden in dem Abschnitt 4.3.1.3 für jeden patientenrelevanten Endpunkt nach den Vorgaben der VerFO des G-BA dargestellt (2). Ergänzend wurden Ergebnisse der patientenrelevanten Endpunkte von Subgruppenanalysen dargestellt (Abschnitt 4.3.1.3.2).

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden im vorliegenden Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerFO des G-BA) Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß Methodenpapier 6.1 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) verfahren (3). Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für die Studie ADAPT eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo und der Standardtherapie bei erwachsenen, AChR-AK positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis auf Grundlage der Studie ADAPT. Diese weist eine Gesamtstudiendauer von 26 Wochen auf. Gemäß Studienprotokoll konnten Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten, in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ (ARGX-113-1705) übertreten, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten. Auf diese Weise kommt es nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen, mit einer Rücklaufquote < 70 % (4-6). Aus den dargelegten Gründen erfolgte die Hauptanalyse der kontinuierlichen Endpunkte mittels AUC bis Woche 20. Ergänzend erfolgte eine Sensitivitätsanalyse über die gesamte Studiendauer.

Gemäß G-BA ist für die Beurteilung des Zusatznutzens einer Therapie in einer chronischen Indikation wie der Myasthenia gravis eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Einzelne Aspekte des Nutzens oder Schadens können gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 auch in kürzeren Studien betrachtet werden (3). Da Patienten bei einer schnell wirksamen Therapie bereits innerhalb eines Zeitraums von weniger als 24 Wochen eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik wahrnehmen können, erachtet die argenx Germany GmbH die vorgelegten Daten zur Studie ADAPT als valide um Therapieeffekte bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Efgartigimod angemessen bewerten zu können.

Die Ergebnisse der Endpunkte der doppelt-verblindeten, randomisierten Studie ADAPT bis Woche 20 werden im Folgenden tabellarisch dargestellt und die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 vorgenommen (3).

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, erfasst. In der Studie ADAPT traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie nachfolgend in Tabelle 4-2 und Tabelle 4-3 dargestellt.

Tabelle 4-2: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-29,0 [-43,94; -13,99]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,68 [-1,035; -0,328]		
AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,0 [-81,08; -37,02]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,92 [-1,283; -0,555]		
AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,2 [-90,67; -27,81]	< 0,001	geringer Zusatznutzen
Placebo	64	-0,62 [-0,967; -0,265]		
AUC der Veränderung der EQ-5D VAS über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	107,0 [33,27; 180,73]	0,005	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	0,39 [0,046; 0,739]		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.				
b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population				
c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an.				
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				
Quelle: (4)				

Tabelle 4-3: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	50 (76,9)	0,578 [0,425; 0,785]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	28 (44,4)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	46 (70,8)	0,157 [0,077; 0,321]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	7 (11,1)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	47 (72,3)	0,351 [0,224; 0,550]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	16 (25,4)			

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	44 (67,7)	0,492 [0,334; 0,726]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	21 (33,3)			
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL

Der Myasthenia gravis Activities of Daily Living (MG-ADL-) Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis. Dabei kann der MG-ADL-Gesamtscore einen Wert von null bis 24 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren (7). Die Baseline-Werte der AChR-AK positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betragen in beiden Behandlungsarmen 9 Punkte. Da der MG-ADL-Fragebogen elementare Alltagsaktivitäten wie das Zähneputzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl abfragt, spiegelt ein Score von 9 Punkten zu Baseline eine starke Beeinträchtigung durch die Myasthenia gravis im Leben der Patienten dar (8). Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der Area under the curve (AUC) der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen konnte ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber Placebo gezeigt werden. Aufgrund der Muskelschwäche erfahren Myasthenia gravis-Patienten Einschränkungen in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten wie etwa Tätigkeiten zur Körperhygiene, sodass etwa ein Drittel der Patienten auf eine Betreuung angewiesen ist (9, 10). Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagsaktivitäten abfragt, impliziert die Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG

Der Quantitative Myasthenia gravis (QMG-) Fragebogen erfasst die Funktionen verschiedener Muskelgruppen sowie die Ausdauer der Muskelkraft und bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitslast der Betroffenen ab (11-13). Die Gesamtskala des QMG-Fragebogens erstreckt sich von null bis 39 Punkten, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen (12). Die Baseline-Werte der AChR-AK der positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betragen zwischen 15 und 16 Punkte. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie beobachtet werden. Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert (14). Der QMG-Fragebogen quantifiziert die belastungsabhängige Ausdauer der Muskelkraft als charakteristisches Symptom der Erkrankung. Der klinisch relevante Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine bedeutsame Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag dar.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC

Der Myasthenia gravis Composite (MGC-) Fragebogen erfasst in Form der Muskelstärke sowie der bulbären und respiratorischen Funktion der Patienten charakteristische Symptome der Myasthenia gravis. Dabei kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von null bis 50 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen (15, 16). Die Baseline-Werte der AChR-AK positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betrug zwischen 18 und 19 Punkte. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen konnte ein geringer Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Dieser zeigt sich in einer erhöhten Belastbarkeit der Patienten, durch eine verbesserte Muskelstärke. Darüber hinaus führt eine Therapie mit Efgartigimod für den Patienten zu einer bedeutsamen Stärkung der Verbesserung der bulbären Muskelfunktion und somit zu einer Reduktion der Beeinträchtigung von Sprechen, Schlucken und Kauen.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Die Euro Quality of Life 5 Dimensions, 5 Level visuelle Analogskala (EQ-5D VAS) erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auf einer Skala von null bis 100, wobei eine Zunahme des Wertes eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellt (17). Die Baseline-Werte der AChR-AK der positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betragen zwischen 57 und 58 Punkten. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil, der einem beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie entspricht, gezeigt werden. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich ebenfalls in der AUC-Analyse bis Woche 20. Dieser Vorteil ist nicht klinisch relevant. Zu Woche 26 konnte der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls beobachtet werden (Tabelle 4-54).

Eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bewirkt insgesamt eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis-Patienten, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist (9, 10, 14, 18-21).

Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der Myasthenia gravis-spezifischen Muskelschwäche, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigt. Dieser Behandlungseffekt wurde darüber hinaus im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitwirksamkeit (Woche 26) und im zweiten Behandlungszyklus bestätigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt ein schnelles Ansprechen der Patienten, das bereits nach vier Infusionen zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im erneuten Behandlungszyklus fortgeführt wird. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie nachfolgend in Tabelle 4-4 und Tabelle 4-5 dargestellt.

Tabelle 4-4: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges'g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-QoL15r Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-67,8 [-94,82; -40,78]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,73 [-1,079; -0,371]		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)				

Tabelle 4-5: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	43 (66,2)	0,600 [0,422; 0,852]	0,004	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	25 (39,7)			
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r

Bei dem Myasthenia gravis Quality of Life Questionnaire (MG-QoL15r-Fragebogen) handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die durchgeführten Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers 6.1 (3). Entsprechend wird dieser Endpunkt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores über 20 Wochen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie gezeigt werden. Ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie konnte zudem anhand der Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 gezeigt werden. Der MG-QoL15r-Fragebogen bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der vier Themengebiete Mobilität, Symptome, allgemeines und emotionales Wohlbefinden ab (22). Insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten geht die Myasthenia gravis mit psychischen Komorbiditäten wie Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten besitzen (10, 14, 23-25). Der beträchtliche Zusatznutzen von Efgartigimod bezüglich des MG-QoL15r-Scores äußert sich somit in einer bedeutsamen Verbesserung der vielfältig eingeschränkten Lebensqualität der Patienten, die sowohl in der Bewältigung des Alltags als auch im Rahmen des Sozial- und Berufslebens deutlich wird (9, 10, 14, 23, 24).

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der durch die Myasthenia gravis eingeschränkten Lebensqualität. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod gegenüber Placebo nachfolgend in Tabelle 4-6 dargestellt.

Tabelle 4-6: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Übersicht der UE bis Woche 20					
UE (gesamt)					
Efgartigimod	65	49 (75,4)	0,893 [0,750; 1,064]	0,273	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	54 (84,4)			
SUE					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,328 [0,069; 1,566]	0,164	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	6 (9,4)			
UE (mild)					
Efgartigimod	65	41 (63,1)	0,897 [0,702; 1,146]	0,456	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	45 (70,3)			

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
UE (moderat)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,058 [0,713; 1,569]	0,860	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	27 (42,2)			
UE (schwer)					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,703 [0,235; 2,101]	0,560	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	7 (10,9)			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,656 [0,113; 3,799]	0,680	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	3 (4,7)			
UE, die zum Tod führten					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE auf, die zum Tode führten.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detalldarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detalldarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detalldarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine schweren UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
UE von besonderem Interesse bis Woche 20					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamtrate)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwer)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺) c: Eine RR < 1 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit lagen zu Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, vor. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitverträglichkeit (Woche 26) bestätigt. Hierbei traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es konnte kein unerwünschtes Ereignis (UE) identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Placebo-Therapie häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet.

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie vor.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

Eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie führt bei erwachsenen Patienten mit generalisier Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zu einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der Muskelschwäche, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigt, sowie der damit verbundenen Ausführung von Alltagsaktivitäten. Dabei zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite übersteigen hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierten Schwellenwerte für minimal relevante Unterschiede (Minimal Important Difference; MID) (26-29). Unter Einbezug der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität somit über alle Endpunkte hinweg ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Eine Behandlung mit Efgartigimod und der Standardtherapie resultiert zudem in einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Entsprechend kann für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Darüber hinaus zeichnet sich Efgartigimod durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie und Placebo in Kombination mit der Standardtherapie

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod und der Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Placebo zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie vor.

4.2 Methodik

Abschnitt 4.2 soll die Methodik der im Dossier präsentierten Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens beschreiben. Der Abschnitt enthält Hilfestellungen für die Darstellung der Methodik sowie einige Vorgaben, die aus den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin abgeleitet sind. Eine Abweichung von diesen methodischen Vorgaben ist möglich, bedarf aber einer Begründung.

4.2.1 Fragestellung

Nach den internationalen Standards der evidenzbasierten Medizin soll eine Bewertung unter einer definierten Fragestellung vorgenommen werden, die mindestens folgende Komponenten enthält:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Vergleichstherapie
- Endpunkte
- Studientypen

Unter Endpunkte sind dabei alle für die frühe Nutzenbewertung relevanten Endpunkte anzugeben (d. h. nicht nur solche, die ggf. in den relevanten Studien untersucht wurden).

Die Benennung der Vergleichstherapie in Modul 4 muss zur Auswahl der zweckmäßigen Vergleichstherapie im zugehörigen Modul 3 konsistent sein.

Geben Sie die Fragestellung der vorliegenden Aufarbeitung von Unterlagen zur Untersuchung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens des zu bewertenden Arzneimittels an. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Efgartigimod wird zusätzlich zur Standardtherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis angewendet, die AChR-AK positiv sind (1).

Die Europäische Kommission erklärte Efgartigimod am 21.03.2018 (EU/3/18/1992) zu einem OD (30). Der OD Status von Efgartigimod wurde am 24.06.2022 vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der Europäischen Arzneimittel-Agentur (European Medicines Agency, EMA) bestätigt (31). Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leides nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung bereits als belegt. Entsprechend sind gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 2 SGB V keine Nachweise zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen im Vergleich zu einer zweckmäßigen Vergleichstherapie (zVT) zu erbringen.

Das Ausmaß des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens von Efgartigimod wird anhand der Zulassungsstudie ADAPT (ARGX-113-1704) bewertet. Bei der ADAPT-Studie handelt es sich um eine doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Efgartigimod und einer patientenindividuellen Therapie oder mit Placebo und einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

4.2.2 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung

Die Untersuchung der in Abschnitt 4.2.1 benannten Fragestellung soll auf Basis von klinischen Studien vorgenommen werden. Für die systematische Auswahl von Studien für diese Untersuchung sollen Ein- und Ausschlusskriterien für die Studien definiert werden. Dabei ist zu beachten, dass eine Studie nicht allein deshalb ausgeschlossen werden soll, weil keine in einer Fachzeitschrift veröffentlichte Vollpublikation vorliegt. Eine Bewertung der Studie kann beispielsweise auch auf Basis eines ausführlichen Ergebnisberichts aus einem Studienregister/ einer Studienergebnisdatenbank erfolgen, während ein Kongressabstrakt allein in der Regel nicht für eine Studienbewertung ausreicht.

Benennen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien für Studien zum medizinischen Nutzen und Zusatznutzen. Machen Sie dabei mindestens Aussagen zur Patientenpopulation, zur Intervention, zur Vergleichstherapie, zu den Endpunkten, zum Studientyp und zur Studiendauer und begründen Sie diese. Stellen Sie die Ein- und Ausschlusskriterien zusammenfassend in einer tabellarischen Übersicht dar. Erstellen Sie dabei für unterschiedliche Themen der Recherche (z. B. unterschiedliche Fragestellungen) jeweils eine separate Übersicht.

Suche nach RCT mit Efgartigimod

Für die Auswahl in die Bewertung einzubeziehender randomisierter kontrollierter Studien (Randomized Controlled Trial; RCT) wurden Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich Studienpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientyp, Studiendauer sowie Publikationstyp definiert. Studien wurden anhand der in der nachfolgenden Tabelle 4-7 aufgeführten Kriterien für die Bewertung des medizinischen Nutzens ein- bzw. ausgeschlossen.

Tabelle 4-7: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Population	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind	Studienpopulationen, die nicht der zugelassenen Indikation von Efgartigimod entsprechen	Studienpopulation gemäß Fachinformation (1)
Intervention	Efgartigimod (10 mg/kg Körpergewicht; maximal jedoch 1.200 mg) i. v. als Infusion, verabreicht in Behandlungszyklen von einer Dosis pro Woche über einen Zeitraum von vier Wochen, zusätzlich zur Standardtherapie	jegliche andere Darreichungsform bzw. Dosis- oder Therapieschema abweichend von der Fachinformation	Dosierung gemäß Fachinformation (1)
Vergleichstherapie	nicht zutreffend	nicht zutreffend	Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 1 Halbs. 11 SGB V gilt der medizinische Nutzen und medizinische Zusatznutzen bei Orphan Drugs durch die Zulassung als belegt; daher erfolgt die Nutzenbewertung auf Basis der Zulassungsstudien
Endpunkte	mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt der Kategorien Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität oder Sicherheit	keine patientenrelevanten Endpunkte	Auswahl der Nutzen-dimensionen nach 5. Kapitel § 5 Abs. 2 der Verfo (2)
Studientyp	RCT	keine RCT (z. B. Tierstudien, PK-Studien, PD-Studien, Bioäquivalenz-Studien, nicht-interventionelle Studien, Phase-I-Studien)	gemäß dem 5. Kapitel § 5 Abs. 3 der Verfo (2)
Studiendauer	mindestens 24 Wochen	weniger als 24 Wochen	Erfüllung der Anforderungen an die Studiendauer zur Untersuchung chronischer Erkrankungen

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Publikationstyp^a	Berichterstattung liefert ausreichende Informationen zur Beurteilung von Methodik/ Ergebnissen (z. B. Vollpublikation, Ergebnisbericht aus einem Studienregister oder Studienbericht verfügbar)	Berichterstattung liefert keine ausreichenden Informationen zur Beurteilung von Methodik-/ Ergebnissen (z. B. narrativer Review, Letter, Editorial, Errata, Note, Konferenz-Abstract oder Paper, Short Survey, unsystematische Übersichtsarbeit) In der bibliografischen Literaturrecherche identifizierte Studienregister-einträge, welche ebenfalls in der Studienregistersuche gefunden werden	Identifikation relevanter und aktueller Berichte bzw. Publikationen für ausreichende Datenverfügbarkeit; Methodik muss hinreichend detailliert beschrieben sein
<p>a: Studien, deren Ergebnisse auf der Webseite offizieller Studienregister publiziert wurden, (z. B. clinicaltrials.gov) können ebenfalls berücksichtigt werden. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>			

4.2.3 Informationsbeschaffung

In den nachfolgenden Abschnitten ist zu beschreiben, nach welcher Methodik Studien identifiziert wurden, die für die Bewertung des medizinischen Nutzens und des medizinischen Zusatznutzens in dem in diesem Dokument bewerteten Anwendungsgebiet herangezogen werden. Dies bezieht sich sowohl auf publizierte als auch auf unpublizierte Studien. Die Methodik muss dazu geeignet sein, die relevanten Studien (gemäß den in Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien) systematisch zu identifizieren (systematische Literaturrecherche).

4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Für die Identifikation der Studien des pharmazeutischen Unternehmers ist keine gesonderte Beschreibung der Methodik der Informationsbeschaffung erforderlich. Die vollständige Auflistung aller Studien, die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie aller Studien, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, erfolgt in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils im Unterabschnitt „Studien des pharmazeutischen Unternehmers“. Die Darstellung soll auf Studien mit Patienten in dem Anwendungsgebiet, für das das vorliegende Dokument erstellt wird, beschränkt werden.

4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche

Die Durchführung einer bibliografischen Literaturrecherche ist erforderlich, um sicherzustellen, dass ein vollständiger Studienpool in die Bewertung einfließt.

Eine bibliografische Literaturrecherche muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine bibliografische Literaturrecherche immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die bibliografische Literaturrecherche soll mindestens in den Datenbanken MEDLINE (inklusive „in-process & other non-indexed citations“) und EMBASE sowie in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Datenbanken (z. B. CINAHL, PsycINFO etc.) durchgeführt werden.

Die Suche soll in jeder Datenbank einzeln und mit einer für die jeweilige Datenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suchstrategien sollen jeweils in Blöcken, insbesondere getrennt nach Indikation, Intervention und ggf. Studientypen, aufgebaut werden. Wird eine Einschränkung der Strategien auf bestimmte Studientypen vorgenommen (z. B. randomisierte kontrollierte Studien), sollen aktuelle validierte Filter hierfür verwendet werden. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-A zu dokumentieren.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Datenbanken eine bibliografische Literaturrecherche durchgeführt wurde. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Sprach- oder Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Identifizierung von RCT mit Efgartigimod

Zur Identifizierung von relevanten Primärpublikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde eine systematische bibliografische Literaturrecherche in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die Suchoberfläche von Ovid[®] durchgeführt (Suchzeitpunkt: 05.07.2022). Die Recherche erfolgte für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategie wurde auf die jeweilige Datenbank angepasst und war auf englisch- und deutschsprachige Literatur beschränkt. Es erfolgte keine Einschränkung hinsichtlich des Studientyps. Die Suchstrategien sind in Anhang 4-A, die Ergebnisse in Abbildung 4-2 dokumentiert.

4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Eine Suche in öffentlich zugänglichen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken ist grundsätzlich durchzuführen, um sicherzustellen, dass laufende Studien sowie abgeschlossene Studien auch von Dritten vollständig identifiziert werden und in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken vorliegende Informationen zu Studienmethodik und –ergebnissen in die Bewertung einfließen.

Eine Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche in Studienregistern sowie Studienergebnisdatenbanken immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Die Suche soll mindestens in den Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken [clinicaltrials.gov](http://www.clinicaltrials.gov) (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR <http://www.clinicaltrialsregister.eu/>), International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal), Suchportal der WHO, Clinical Data Suchportal der European Medicines Agency (<https://clinicaldata.ema.europa.eu>) sowie dem Arzneimittel-Informationssystem (AMIS, <https://www.pharmnet-bund.de/dynamic/de/arzneimittel-informationssystem/index.html>) durchgeführt werden. Optional kann zusätzlich eine Suche in weiteren themenspezifischen Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken (z. B. krankheitsspezifische Studienregister oder Studienregister einzelner pharmazeutischer Unternehmen) durchgeführt werden. Die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken anderer pharmazeutischer Unternehmer ist insbesondere bei indirekten Vergleichen sinnvoll, wenn Studien zu anderen Arzneimitteln identifiziert werden müssen.

Die Suche soll in jedem Studienregister/ Studienergebnisdatenbank einzeln und mit einer für das jeweilige Studienregister/ Studienergebnisdatenbank adaptierten Suchstrategie durchgeführt werden. Die Suche soll abgeschlossene, abgebrochene und laufende Studien erfassen. Alle Suchstrategien sind in Anhang 4-B zu dokumentieren.

Für Clinical Data (Suchportal der European Medicines Agency) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIS) genügt hingegen die Suche nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Beschreiben Sie nachfolgend für alle durchgeführten Recherchen, in welchen Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken die Suche durchgeführt wurde. Begründen Sie dabei Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben. Geben Sie auch an, wenn bei der Recherche generelle Einschränkungen vorgenommen wurden (z. B. Jahreseinschränkungen), und begründen Sie diese.

Suche in Studienregistern nach RCT mit Efgartigimod

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (www.clinicaltrialsregister.eu), das Suchportal der WHO (ICTRP; www.who.int/ictrp) sowie die Studienergebnisdatenbanken Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) und AMIce (<https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Die Suche wurde in jedem Studienregister einzeln durchgeführt und an das jeweilige Studienregister angepasst.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA

Die Internetseite des G-BA ist grundsätzlich zu durchsuchen, um sicherzustellen, dass alle vorliegenden Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen von relevanten Studien in die Bewertung einfließen.

Auf der Internetseite des G-BA werden Dokumente zur frühen Nutzenbewertung nach §35a SGB V veröffentlicht. Diese enthalten teilweise anderweitig nicht veröffentlichte Daten zu Studienmethodik und –ergebnissen¹. Solche Daten sind dabei insbesondere in den Modulen 4 der Dossiers pharmazeutischer Unternehmer, in IQWiG-Nutzenbewertungen sowie dem Beschluss des G-BA einschließlich der Tragenden Gründe und der Zusammenfassenden Dokumentation zu erwarten.

Die Suche auf der Internetseite des G-BA muss für RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Abschnitt 4.3.1) immer durchgeführt werden. Für indirekte Vergleiche auf Basis von RCT (Abschnitt 4.3.2.1), nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) sowie weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) muss eine Suche auf der G-BA Internetseite immer dann durchgeführt werden, wenn auf Basis solcher Studien der medizinische Zusatznutzen bewertet wird. Die Suche ist dann sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie durchzuführen. Es genügt die Suche nach Einträgen zu Studien, die bereits anderweitig (z.B. über die bibliografische Literaturrecherche und Studienregistersuche) identifiziert wurden. Eine Dokumentation der zugehörigen Suchstrategie ist nicht erforderlich.

Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Beschreiben Sie nachfolgend das Vorgehen für die Suche. Benennen Sie die Wirkstoffe und die auf der Internetseite des G-BA genannten zugehörigen Vorgangsnummern, zu denen Sie eine Suche durchgeführt haben.

Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Suche auf der Internetseite des G-BA nach RCT mit Efgartigimod

Auf der Internetseite des G-BA erfolgte die Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel Efgartigimod (Vyvgart[®]) unter Verwendung des allgemeinen Suchfeldes. Die Suchbegriffe „Efgartigimod“, „Vyvgart“, „argx-113“ und „Fc-Abdeg“ wurden einzeln in das Suchfeld eingegeben und anschließend der Suchbereich auf „Nutzenbewertungsverfahren“ eingeschränkt. Das Ergebnis der Suche ist in Tabelle 4-17 dokumentiert.

Die detaillierte Suchstrategie und deren Ergebnisse sind in Anhang 4-B dokumentiert.

¹ Köhler M, Haag S, Biester K, Brockhaus AC, McGauran N, Grouven U, Kölsch H, Seay U, Hörn H, Moritz G, Staack K, Wieseler B. Information on new drugs at market entry: retrospective analysis of health technology assessment reports, journal publications, and registry reports. *BMJ* 2015;350:h796

4.2.3.5 Selektion relevanter Studien

Beschreiben Sie das Vorgehen bei der Selektion relevanter Studien aus dem Ergebnis der in den Abschnitten 4.2.3.2, 4.2.3.3 und 4.2.3.4 beschriebenen Rechenschritte. Begründen Sie das Vorgehen, falls die Selektion nicht von zwei Personen unabhängig voneinander durchgeführt wurde.

Bibliographische Literaturrecherche

Die in der bibliographischen Literaturrecherche identifizierten Publikationen wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. In einem ersten Schritt wurden die Publikationen, deren Titel oder Abstract eindeutig eine Einstufung als nicht relevant zuließ, ausgeschlossen. In einem nachfolgenden Schritt wurde der Volltext gesichtet, um festzustellen, ob alle Einschlusskriterien erfüllt waren. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und gegebenenfalls (ggf.) unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-18) eingeschlossen.

Suche in Studienregistern/Studienregisterdatenbanken

Die aus den Studienregistern bzw. Studienregisterdatenbanken zusammengestellten Einträge wurden unter Berücksichtigung der Einschlusskriterien von zwei Personen unabhängig voneinander selektiert. Falls im Selektionsprozess voneinander abweichende Einstufungen der beiden unabhängigen Bewerter auftraten, wurden diese diskutiert und ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-18) eingeschlossen.

4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise

Zur Bewertung der Aussagekraft der im Dossier vorgelegten Nachweise sollen Verzerrungsaspekte der Ergebnisse für jede eingeschlossene Studie beschrieben werden, und zwar separat für jeden patientenrelevanten Endpunkt. Dazu sollen insbesondere folgende endpunktübergreifende (A) und endpunktspezifische (B) Aspekte systematisch extrahiert werden (zur weiteren Erläuterung der einzelnen Aspekte siehe Bewertungsbogen in Anhang 4-F):

A: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Studienebene

- Erzeugung der Randomisierungssequenz (*bei randomisierten Studien*)
- Verdeckung der Gruppenzuteilung (*bei randomisierten Studien*)
- zeitliche Parallelität der Gruppen (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. Berücksichtigung prognostisch relevanter Faktoren (*bei nicht randomisierten vergleichenden Studien*)
- Verblindung des Patienten sowie der behandelnden Personen
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

B: Verzerrungsaspekte der Ergebnisse auf Endpunktebene

- Verblindung der Endpunkterheber
- Umsetzung des ITT-Prinzips
- ergebnisgesteuerte Berichterstattung
- sonstige Aspekte

Für randomisierte Studien soll darüber hinaus das Verzerrungspotenzial bewertet und als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Ein niedriges Verzerrungspotenzial liegt dann vor, wenn mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden kann, dass die Ergebnisse relevant verzerrt sind. Unter einer relevanten Verzerrung ist zu verstehen, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll nicht für nicht randomisierte Studien erfolgen.

Für die Bewertung eines Endpunkts soll für randomisierte Studien zunächst das Verzerrungspotenzial endpunktübergreifend anhand der unter A aufgeführten Aspekte als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft werden. Falls diese Einstufung als „hoch“ erfolgt, soll das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt in der Regel auch als „hoch“ bewertet werden, Abweichungen hiervon sind zu begründen. Ansonsten sollen die unter B genannten endpunktspezifischen Aspekte Berücksichtigung finden.

Eine Einstufung des Verzerrungspotenzials des Ergebnisses für einen Endpunkt als „hoch“ soll nicht zum Ausschluss der Daten führen. Die Klassifizierung soll vielmehr der Diskussion heterogener Studienergebnisse und der Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise dienen. Für nicht randomisierte Studien können für solche Diskussionen einzelne Verzerrungsaspekte herangezogen werden.

Beschreiben Sie die für die Bewertung der Verzerrungsaspekte und des Verzerrungspotenzials eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Verzerrungspotential auf Studienebene

In die Beurteilung des Verzerrungspotentials flossen Aspekte des Studiendesigns ein, beispielsweise ob es sich bei der Studie um eine RCT oder eine unkontrollierte, nicht randomisierte open-label Studie handelt.

Bei RCT wurde die Erzeugung der Randomisierungssequenz, die Verdeckung der Gruppenzuteilung und die Verblindung von Patienten und behandelnden Personen berücksichtigt. Zudem wurde untersucht, ob Verzerrungen bei der Berichterstattung der Ergebnisse vorlagen. Hierzu wurden die Angaben im Studienprotokoll, statistischen Analyseplan und Studienbericht herangezogen und miteinander verglichen. Um weitere Verzerrungen zu erkennen, wurden die Transparenz und Plausibilität des Patientenflusses sowie, wenn zutreffend, die Vergleichbarkeit der Gruppen (Alter, Geschlecht, Konstitution, Begleiterkrankungen und -behandlungen) bewertet. Die Transparenz der Beschreibung und Durchführung der Methodik und ggf. nachträgliche Änderungen hierzu wurden beurteilt.

Ausgehend von dieser Bewertung wurde das Verzerrungspotential auf Studienebene als „niedrig“ oder „hoch“ eingestuft. Eine Einordnung als „niedrig“ wurde vorgenommen, wenn für eine RCT eine relevante Verzerrung der Ergebnisse unwahrscheinlich und keine Anhaltspunkte für verzerrende Aspekte vorhanden waren, die bei Behebung die Grundaussage der Ergebnisse verändert hätten.

Verzerrungspotential auf Endpunktebene

Auf Endpunktebene wurden bei RCT u. a. Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potentiell verzerrende Punkte berücksichtigt. Das Verzerrungspotential wurde als „niedrig“ eingestuft, wenn sich keine Anhaltspunkte für Verzerrungen fanden, die die Aussage der Ergebnisse bei Behebung grundlegend verändert hätten.

4.2.5 Informationssynthese und -analyse

4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien

Das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien soll in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2, jeweils in den Unterabschnitten „Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien“ und den dazugehörigen Anhängen, dargestellt werden. Die Darstellung der Studien soll für randomisierte kontrollierte Studien mindestens die Anforderungen des CONSORT-Statements erfüllen (Items 2b bis 14, Informationen aus dem CONSORT-Flow-Chart)². Die Darstellung nicht randomisierter Interventionsstudien und epidemiologischer Beobachtungsstudien soll mindestens den Anforderungen des TREND-³ bzw. STROBE-Statements⁴ folgen. Design und Methodik weiterer Untersuchungen sollen gemäß den verfügbaren Standards dargestellt werden.

Beschreiben Sie, nach welchen Standards und mit welchen Informationen (Items) Sie das Design und die Methodik der eingeschlossenen Studien in Modul 4 dargestellt haben. Begründen Sie Abweichungen von den oben beschriebenen Vorgaben.

Die Informationen zu der Studie ADAPT wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben (32). Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines CONSORT-Flow-Charts dargestellt (Abbildung 4-9). Dazu wurden Angaben zu Studienziel, Methodik (Design, Probanden, Interventionen, Zielkriterien, Fallzahl, Erzeugung und Geheimhaltung der Randomisierungssequenz, Durchführung der Randomisierung, Verblindung, Statistische Methoden) und Resultaten (Patientenfluss, Anzahl Studienteilnehmer, Aufnahme/ Rekrutierung) gemacht. Informationen zu den Items wurden den Studienunterlagen (Studienprotokoll, statistischer Analyseplan, Studienbericht), Publikationen und Registerberichten entnommen.

² Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* 2010; 340: c332.

³ Des Jarlais DC, Lyles C, Crepaz N. Improving the reporting quality of nonrandomized evaluations of behavioral and public health interventions: the TREND statement. *Am J Publ Health* 2004; 94(3): 361-366.

⁴ Von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Ann Intern Med* 2007; 147(8): 573-577.

4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien sollen in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 in den entsprechenden Unterabschnitten zunächst für jede eingeschlossene Studie separat dargestellt werden. Die Darstellung soll die Charakteristika der Studienpopulationen sowie die Ergebnisse zu allen in den eingeschlossenen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkten (Verbesserung des Gesundheitszustands, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen, Verbesserung der Lebensqualität) umfassen. Anforderungen an die Darstellung werden in den Unterabschnitten beschrieben.

Benennen Sie die Patientencharakteristika und patientenrelevanten Endpunkte, die in den relevanten Studien erhoben wurden. Begründen Sie, wenn Sie von den oben benannten Vorgaben abgewichen sind. Beschreiben Sie für jeden Endpunkt, warum Sie ihn als patientenrelevant einstufen, und machen Sie Angaben zur Validität des Endpunkts (z. B. zur Validierung der eingesetzten Fragebögen). Geben Sie für den jeweiligen Endpunkt an, ob unterschiedliche Operationalisierungen innerhalb der Studien und zwischen den Studien verwendet wurden. Benennen Sie die für die Bewertung herangezogene(n) Operationalisierung(en) und begründen Sie die Auswahl. Beachten Sie bei der Berücksichtigung von Surrogatendpunkten Abschnitt 4.5.4.

Sofern zur Berechnung von Ergebnissen von Standardverfahren und –software abgewichen wird (insbesondere beim Einsatz spezieller Software oder individueller Programmierung), sind die Berechnungsschritte und ggf. verwendete Software explizit abzubilden. Insbesondere der Programmcode ist in lesbarer Form anzugeben.

Im vorliegenden Dossier wurden für die Beurteilung der Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie die Ergebnisse der doppelverblindeten, Placebo-kontrollierten, randomisierten Studie ADAPT als bestverfügbare Evidenz herangezogen.

4.2.5.2.1 Patientencharakteristika

Für die Charakterisierung der Patienten der Studienpopulation aus der Studie ADAPT wurden die in Tabelle 4-8 und Tabelle 4-9 dargestellten demografischen und krankheitsspezifischen Charakteristika erhoben.

Tabelle 4-8: Demografische Patientencharakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße
Alter (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
Altersgruppen: 18 - 64 Jahre ≥ 65 Jahre	n (%)
Geschlecht: weiblich männlich	n (%)
Ethnizität: Ureinwohner Amerikas oder Alaskas asiatisch schwarz oder afroamerikanisch mehrere nicht berichtet	n (%)
Abstammung: japanisch hispanisch oder Latino nicht hispanisch oder Latino nicht berichtet	n (%)
Region: USA Japan Rest der Welt	n (%)
Region (post hoc): EU nicht-EU	n (%)
Japaner (gemäß Randomisierung): ja nein	n (%)
Körpergröße (in cm)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
Körpergewicht (in kg)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
BMI (in kg/m ²)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

Tabelle 4-9: Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

Charakteristikum	Statistische Maße
Zeit seit der Diagnose (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
Durchgeführte Thymektomie aufgrund der Myasthenia gravis: ja nein	n (%)
Zeit seit der Thymektomie (in Jahren)	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
MGFA Klasse zum Zeitpunkt des Screenings: Klasse II - IIA Klasse II - IIB Klasse III - IIIA Klasse III - IIIB Klasse IV - IVA Klasse IV - IVB	n (%)
MG-ADL-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
MG-ADL-Gesamtscore nach Kategorien: 5 – 7 Punkte 8 – 9 Punkte ≥ 10 Punkte	n (%)
QMG-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
MGC-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
MG-QoL15r-Gesamtscore	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
EQ-5D VAS-Score	n Mittelwert (SD) Median (Min, Max) Q1, Q3
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (gemäß Stratifizierungsfaktor): ja nein	n (%)

Charakteristikum	Statistische Maße
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (tatsächlich): ja nein	n (%)
Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis: keine ja 1 Besuch 2 Besuche 3 Besuche 4 Besuche 5 Besuche 6 Besuche unbekannt	n (%)
Krankenhausaufenthalte über Nacht aufgrund der Myasthenia gravis: keine ja 1 Krankenhausaufenthalt 2 Krankenhausaufenthalte 3 Krankenhausaufenthalte ... 40 Krankenhausaufenthalte unbekannt	n (%)
Aufenthalte auf einer Intensivstation aufgrund der Myasthenia gravis: ja nein 1 Aufenthalt 2 Aufenthalte 3 Aufenthalte 5 Aufenthalte 7 Aufenthalte 8 Aufenthalte unbekannt	n (%)
Reguläre Verwendung einer Atemmaske: ja nein	n (%)
Verwendung einer Ernährungssonde aufgrund der Myasthenia gravis: ja nein	n (%)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)	

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Zur Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Zusatznutzens werden Ergebnisse zu den patientenrelevanten Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, Lebensqualität und Verträglichkeit gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der Verfo des G-BA herangezogen. Nach § 35a SGB V wird der patientenrelevante Effekt in § 3 Absatz 1, 5. Kapitel der Verfo als Verbesserung des Gesundheitszustandes, Verkürzung der Krankheitsdauer, Verlängerung des Überlebens, Verringerung von Nebenwirkungen oder Verbesserung der Lebensqualität definiert (2).

Nachfolgend werden die patientenrelevanten Endpunkte der Studie ADAPT benannt sowie ihre Operationalisierung, Patientenrelevanz und Validität beschrieben.

4.2.5.2.2.1 Mortalität

Das Gesamtüberleben als Endpunkt der Mortalität war in der Studie ADAPT nicht als separater Endpunkt vorgesehen und wurde daher nicht im Rahmen einer Überlebenszeitanalyse untersucht. Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert (siehe Abschnitt 4.2.5.2.2.4 zur Verträglichkeit).

4.2.5.2.2.2 Morbidität

Im Folgenden werden die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität, die zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen werden, dargestellt.

Myasthenia gravis Activities of Daily Living

Bei der generalisierten Myasthenia gravis liegt eine lokalisierte oder generalisierte Schwäche der Skelettmuskulatur vor. Diese kann in ihrer Ausprägung stark variieren und bedingt je nach Schwere der Symptomatik drastische Einschränkungen in der Ausübung von Alltagsaktivitäten (18, 19, 33, 34). Mithilfe des MG-ADL-Fragebogens wird die Krankheitslast der Patienten in Bezug auf die erkrankungsbedingten Einschränkungen des täglichen Lebens abgebildet. Durch seine einfache Handhabung und schnelle Durchführbarkeit ist der MG-ADL-Fragebogen auch für die Anwendung in der klinischen Routine geeignet (35).

Operationalisierung

Der MG-ADL ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen, der acht Aktivitäten des täglichen Lebens, die typischerweise durch die Myasthenia gravis beeinträchtigt werden, erfasst. Untersucht werden dabei Augenmuskelfunktionen (Auftreten von Doppelbildern, Ptosis), bulbäre Funktionen (Sprechen, Kauen, Schlucken und die Atemfunktion), die Muskelkraft der Extremitäten sowie das Gelingen von Alltagsaktivitäten wie dem Zähneputzen und dem Aufstehen aus einem Stuhl. Jede Frage wird anhand einer Bewertungsskala von null bis drei bewertet, sodass sich ein Gesamtscore zwischen null und 24 ergibt, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren (7).

In der Studie ADAPT erfolgte die Erhebung des MG-ADL-Fragebogens zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte dabei durch die Patienten, während die Dokumentation durch das Studienpersonal erfolgte (6, 36).

Die folgenden Analysen, werden im Dossier auf Basis des MG-ADL-Fragebogens dargestellt:

- Veränderung des MG-ADL-Scores
- AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-ADL-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2
- Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus ab Woche 4

Patientenrelevanz

Die Myasthenia gravis ist eine schwerwiegende Erkrankung, bei der die Betroffenen eine drastische Beeinträchtigung der muskulären Funktionen erleben. Der MG-ADL erhebt umfassend das Ausmaß der Einschränkungen in der muskulären Funktionalität in verschiedenen, charakteristisch von der generalisierten Myasthenia gravis betroffenen Körperbereichen sowie in der Ausübung elementarer Alltagsaktivitäten (9, 10, 23, 37). Somit ist der MG-ADL im vorliegenden Anwendungsgebiet als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der MG-ADL-Fragebogen ist sowohl in der täglichen Praxis als auch in klinischen Studien etabliert und stellt ein valides Messinstrument dar (35). Im Rahmen einer multizentrischen Beobachtungsstudie, an der Myasthenia gravis-Patienten aus fünf Zentren teilnahmen, konnte eine hohe Test-Retest-Reliabilität des MG-ADL-Fragebogens demonstriert werden. Auch der G-BA bestätigt gute Test-Retest Reliabilität (38). Patienten, beantworteten den Fragebogen sowohl im Rahmen der Visite als auch innerhalb einer Woche zu Hause. Hierbei ergab sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 93,7 %. In 85 % der Fälle wurde eine Differenz von nicht mehr als zwei Punkten zwischen den beiden Erhebungen des MG-ADL-Fragebogens beobachtet (27, 28). Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität anhand einer starken Korrelation des MG-ADL-Fragebogens mit dem MGC-Fragebogen ($r = 0,85$), dem MG-QoL15-Fragebogen ($r = 0,76$) und der ärztlichen Beurteilung der Gesamtveränderung ($r = 0,70$), sowie einer moderaten Korrelation mit dem QMG-Score ($r = 0,58$) belegt (7, 26-28). Mittels Rasch-Analyse wurde die Fähigkeit der Items des MG-ADL untersucht, Patienten mit schwerer Myasthenia gravis Manifestation von solchen mit geringerer Manifestation zu unterscheiden (Schwierigkeit des Items). Des Weiteren wurde im Rahmen der Rasch-Analyse untersucht, wie schwierig es für die Probanden ist, auf die verschiedenen Items zu antworten (Fähigkeit der Person). Anhand der Analysen zur Schwierigkeit der Items und der Fähigkeit der Person konnten keine ungeeigneten oder unpassenden Items innerhalb des Fragebogens identifiziert werden (26).

Der primäre Endpunkt der Studie ADAPT war als Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte über mindestens vier aufeinanderfolgende Wochen im ersten Behandlungszyklus definiert. Ein Schwellenwert von ≥ 2 Punkten gilt als MID (26-28). Hierbei handelt es sich um den Wert, bei dem die Spezifität und Sensitivität des Messinstruments am besten ausbalanciert sind, wie eine Analyse mittels Grenzwert-optimierungskurve zeigte (26, 28). Entsprechend wurde eine Reduktion des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte durch die EMA als klinisch signifikante Verbesserung des Zustands des Patienten bewertet (29). Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 4 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sowie der VerfO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (3).

Der MG-ADL stellt somit ein zuverlässiges und valides Instrument bei Myasthenia gravis-Patienten dar.

Quantitativer Myasthenia gravis Score

Der in 20 Landessprachen übersetzte QMG-Fragebogen dient der Quantifizierung der funktionellen Beeinträchtigungen und der Krankheitsschwere, die mit der Myasthenia gravis einhergehen, und bildet somit eine Verlaufskontrolle der Krankheitsaktivität.

Operationalisierung

Der QMG-Fragebogen besteht aus 13 Kategorien, die die Funktionen verschiedener Muskelgruppen erfassen (okulär, bulbär, Extremitäten/Nacken), von denen einige die eventuell nachlassende Muskelkraft über die Zeit (Ausdauer) messen (12, 13). Eine etwaige Beeinträchtigung wird mittels einer Bewertungsskala von null bis drei eingestuft. Der Gesamtwert kann somit zwischen null und 39 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen (12).

Der QMG wurde in der ADAPT-Studie ab Baseline (Visite 1) zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter nach dem MG-ADL-Fragebogen und vor anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle, erhoben.

Die folgenden Analysen, werden im Dossier auf Basis des QMG-Fragebogens dargestellt:

- Veränderung des QMG-Scores
- AUC des QMG-Scores über 20 Wochen
- AUC des QMG-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2

Patientenrelevanz

Der QMG wurde durch die Myasthenia gravis Foundation of America (MGFA) als Erhebungsinstrument in klinischen Studien zur Behandlung der Myasthenia gravis empfohlen und bildet die für die generalisierte Myasthenia gravis spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab (11). Die abgefragten Symptome wie Einschränkungen der Sehfähigkeit, Funktionsfähigkeit der Arme oder der Fähigkeit zu Schlucken üben dabei einen direkten negativen Effekt auf den Alltag der Patienten aus (9, 10, 12, 23). Entsprechend ist der QMG als patientenrelevant zu betrachten.

Validität

Konstruktvalidität des QMG wurde durch Korrelation mit anderen Myasthenia gravis spezifischen Fragebögen, wie dem Myasthenia gravis Muskeltest (MG-manual muscle test, MG-MMT, $r = 0,69$ bis $0,73$), dem Myasthenia Muscle Score ($r = 0,87$) und dem MG-QoL15 ($r = 0,41$) demonstriert (11, 39-41). Darüber hinaus wurde die Konstruktvalidität mittels des Vergleichs von QMG-Scores verschiedener Myasthenia gravis-Klassen gemäß der Definition der MGFA, sowie elektrodiagnostischer Marker belegt (28). Im Rahmen einer Studie mit 209 stabilen Myasthenia gravis-Patienten konnte zudem eine hohe Test-Retest-Reliabilität des QMG demonstriert werden (Intraclass Correlation Coefficient (ICC) = $0,82$) (42). Somit ist der QMG bei Myasthenia gravis-Patienten als valide einzustufen.

In der ADAPT-Studie wurden Patienten mit einer Verbesserung des QMG um ≥ 3 Punkte, über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen, als Responder definiert (6). Ein Schwellenwert von ≥ 3 Punkten wurde von Katzberg et. al., unter Verwendung von Anker- und verteilungsbasierten Methoden, als MID validiert. Dabei zeigte sich eine Abhängigkeit der MID vom QMG-Score zu Baseline, sodass sich eine MID von ≥ 2 Punkten für Patienten mit einem QMG-Baselinewert von null bis 16 Punkte und eine MID von ≥ 3 Punkten für Patienten mit einem QMG-Baselinewert > 16 Punkte, herausstellte (13). Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 6 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sowie der Verfo des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (3).

Myasthenia gravis Composite

Der MGC-Fragebogen dient der Quantifizierung der funktionellen Beeinträchtigungen, anhand charakteristischer Symptome der Myasthenia gravis und erlaubt somit eine Einschätzung der Krankheitsschwere.

Operationalisierung

Der MGC-Fragebogen erfasst anhand von zehn Fragen und einer Ordinalskala mit vier Kategorien die Symptome der Myasthenia gravis und beinhaltet sowohl Fragen, die auf Grundlage einer ärztlichen Untersuchung beantwortet werden, als auch solche, die auf Basis des Patientenberichts beantwortet werden. Drei Items beziehen sich auf die Muskelstärke und vier Items auf die bulbäre Funktion (Tabelle 4-10). Die Fragen des MGC werden unterschiedlich gewichtet, wobei bulbäre Beeinträchtigungen stärker gewichtet werden als okuläre Beeinträchtigungen. Auf diese Weise kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von null bis 50 annehmen (15, 16).

Tabelle 4-10: Kategorisierung der Items des MGC, sowie ihre Berichterstatter

Item	Kategorie	Berichterstatter
Ptosis	Muskelstärke	arztberichtet
Doppelbilder	Muskelstärke	arztberichtet
Lidschluss	Muskelstärke	arztberichtet
Sprechen	bulbäre Funktion	patientenberichtet
Kauen	bulbäre Funktion	patientenberichtet
Schlucken	bulbäre Funktion	patientenberichtet
Atmen	bulbäre Funktion	patientenberichtet
Nackenbeugung	Muskelstärke	arztberichtet
Schulterabduktion	Muskelstärke	arztberichtet
Hüftbeugung	Muskelstärke	arztberichtet

Die Erhebung des MGC-Fragebogens erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle (6, 36).

Die folgenden Analysen, werden im Dossier auf Basis des MGC-Fragebogens dargestellt:

- Veränderung des MGC-Scores
- AUC des MGC-Scores über 20 Wochen
- AUC des MGC-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2

Patientenrelevanz

Die Muskelschwäche-bedingten Symptome, die durch den MGC erfasst werden, führen zu einer unmittelbaren Beeinträchtigung des Alltags des Patienten. Die Patientensicht wurde bei der Fragensauswahl des MGC-Fragebogens, auf Basis gängigen Myasthenia gravis-spezifischer Bewertungsinstrumente, durch eine Korrelation mit dem MG-QoL15 sowie der Gesamtbewertung der Patienten einbezogen (15, 16, 43). Somit ist der MGC-Fragebogen als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der MGC-Fragebogen wurde auf Basis der drei gängigen Myasthenia gravis-spezifischen Bewertungsinstrumente QMG, MG-MMT und MG-ADL entwickelt. Die Auswahl geeigneter Fragen erfolgte dabei anhand ihrer jeweiligen Aussagekraft in zwei randomisierten, kontrollierten Studien zum Einsatz von Mycophenolatmofetil bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. In Form einer Korrelation mit dem MG-QoL15 sowie der Gesamtbewertung der Patienten wurde bei der Auswahl der Fragen die Patientensicht berücksichtigt (15, 16, 43). Die Gewichtung der Fragen erfolgte durch 35 Myasthenia gravis-Experten aus der ganzen Welt. Diese wurden dazu angehalten, u. a. die Faktoren Lebensqualität und Gesundheitsrisiko der Patienten, sowie die Krankheitsprognose in ihrer Einschätzung zu bedenken (43).

Der MGC stellt ein valides Messinstrument dar und weist eine hohe Test-Retest-Reliabilität auf (16, 42). Zur Bestimmung der Test-Retest-Reliabilität wurden Myasthenia gravis-Patienten am selben Tag, durch zwei Neurologen unabhängigen voneinander befragt. Hierbei ergab sich ein Test-Retest-Reliabilitätskoeffizient von 98 % (16). Eine weitere Untersuchung der Test-Retest-Reliabilität des MGC wurde an 209 stabilen Myasthenia gravis Patienten durchgeführt. Bei einer Befragung der Patienten im Abstand von zwei Wochen wurde ein ICC von 0,82 bestimmt (42). Darüber hinaus weist der MGC eine hohe Konstruktvalidität auf, wobei er mit dem MG-QoL15-Gesamtscore ($r = 0,68$), dem MG-ADL ($r = 0,85$) und dem MG-MMT ($r = 0,80$) korreliert (16). Somit ist der MG-ADL bei Myasthenia gravis-Patienten als valide einzustufen.

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 8 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (3).

Euro-Quality of Life 5-Dimensions, 5-Level visuelle Analogskala

Der EQ-5D ist ein generischer, validierter Fragebogen, der aus zwei Komponenten besteht: Die VAS dient der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes und die Fragen zu den fünf Dimensionen Mobilität, Selbstversorgung, Alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen/körperliche Beschwerden sowie Angst/Niedergeschlagenheit dienen der Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Im vorliegenden Dossier wird die Auswertung der EQ-5D VAS als Morbiditätsendpunkt dargestellt.

Operationalisierung

Anhand der VAS bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (denkbar schlechtesten Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar besten Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider (17). Die Erhebung der EQ-5D VAS erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).

Die folgenden Analysen, werden im Dossier auf Basis der EQ-5D VAS dargestellt:

- Veränderung der EQ-5D VAS
- AUC der EQ-5D VAS über 20 Wochen
- AUC der EQ-5D VAS über 26 Wochen
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 2

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS ist krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei erwachsenen Patienten, bei dem der Patient selbst seinen allgemeinen Gesundheitszustand bewertet. Die VAS wurde bereits in der Indikation Multiple Sklerose als patientenrelevant vom G-BA akzeptiert. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit neurologischer Symptomatik, wie es auch bei der Myasthenia gravis der Fall ist (44). Somit ist die EQ-5D VAS in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der EQ-5D ist ein generisches, etabliertes Messinstrument, das für die deutsche Bevölkerung validiert ist (45). In der Vergangenheit wurden für die EQ-5D VAS Schwellenwerten von 7 bzw. 10 Punkten als Responsekriterien validiert (46, 47). Für das vorliegende Dossier wurde ein Schwellenwert von 15 Punkten verwendet. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, wenn keine Responsekriterien präspezifiziert waren, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (3).

4.2.5.2.2.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Myasthenia gravis – Quality of Life Fragebogen

Der MG-QoL15r-Fragebogen adressiert das Myasthenia gravis-spezifische, psychische Wohlbefinden und die soziale Aktivität der Patienten.

Operationalisierung

Der MG-QoL15r-Fragebogen besteht aus 15 Fragen, die auf einer Bewertungsskala von null (gar nicht) bis zwei (sehr stark) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abbildet. Der Gesamtwert kann zwischen null und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den vier Themengebieten Mobilität, Symptome, Allgemeines und emotionales Wohlbefinden zugeordnet (22).

Der MG-QoL15r wurde zu jeder Visite der ADAPT-Studie vor anderen studienspezifischen Prozeduren mit Ausnahme der Gewichtskontrolle und vor der Verabreichung der Studienmedikation durch den Patienten ausgefüllt (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).

Die folgenden Analysen, werden im Dossier auf Basis des MG-QoL15r-Fragebogens dargestellt:

- Veränderung des MG-QoL15r-Scores
- AUC des MG-QoL15r-Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-QoL15r-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 2

Patientenrelevanz

Da der MG-QoL15r die gesundheitsbezogene Lebensqualität bei Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis erhebt, die aufgrund der teils schweren Symptomatik drastisch eingeschränkt sind, ist dieses Instrument als patientenrelevant zu erachten.

Validität

Der MG-QoL15r-Fragebogen basiert auf dem MG-QoL15-Fragebogen, der weltweit sowohl in der täglichen Praxis als auch in klinischen Studien etabliert ist und im Rahmen multizentrischer Studien mit Myasthenia gravis-Patienten validiert wurde. Dabei wurden geringfügige Umformulierungen der Fragen vorgenommen, um die Lebensumstände der Patienten besser widerzuspiegeln.

Zudem wurde die fünfstufige Bewertungsskala des MG-QoL15-Fragebogens auf drei Bewertungsstufen reduziert. Fragebögen mit Bewertungsskalen von drei, vier und fünf Abstufungen wurden von 703 Patienten aus sieben Ländern beantwortet. Die Skala mit drei Antwortmöglichkeiten zeigte dabei bessere klinimetrische Eigenschaften als die Bewertungsskalen mit vier oder fünf Antwortmöglichkeiten. Analysen bestätigten, eine einfachere und intuitivere Interpretation der Antwortmöglichkeiten bei einer dreistufigen Skala, da sich die Abstufungen deutlich unterscheiden (22). Eine Studie mit 872 Myasthenia gravis-Patienten konnte eine hohe Reliabilität, sowie eine gute Diskriminanzvalidität gemäß der MGFA-Klassifikation und des MGC-Scores demonstrieren. Die Konstruktvalidität des MG-QoL15r wurde mittels signifikanter Korrelation des Fragebogens mit den Krankheits-spezifischen Fragebögen QMG, MG-ADL und MGC, sowie den physischen und psychischen Komponenten des Short Form-36 (SF-36) bestätigt (28, 48, 49). Somit ist der MG-QoL15r in der Indikation Myasthenia gravis als valide zu betrachten.

Im vorliegenden Dossier werden Responderanalysen unter Verwendung eines Schwellenwerts von ≥ 5 Punkten dargestellt. Dies entspricht der im IQWiG-Methodenpapier 6.1 sowie der VerFO des G-BA beschriebenen Vorgehensweise, wonach post hoc Responsekriterien von genau 15 % der Skalenspannweite definiert werden können, um eine hinreichend sicher wahrnehmbare Veränderung für den Patienten zu identifizieren (3).

4.2.5.2.2.4 Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurden im vorliegenden Dossier patientenrelevante Endpunkte zu den UE bis Woche 20 und Woche 26 dargestellt.

Operationalisierung

Die Operationalisierung der Endpunkte zu den UE ist im Folgenden detailliert beschrieben.

UE (gesamt)

In der Studie ADAPT wurden sämtliche UE dokumentiert, die ab der Einverständniserklärung über den gesamten Studienverlauf beobachtet wurden, unabhängig davon, ob ein Zusammenhang mit der Behandlung bestand. Die aufgetretenen UE wurden anhand des Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 23.0 kodiert.

Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Vorkommnis, das innerhalb der ADAPT-Studie auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Folgende Kriterien wurden für die Dokumentation von UE angewendet:

- Das Auftreten einer neuen Erkrankung oder eine Verschlechterung einer bestehenden Erkrankung, wenn diese nach Ermessen des Prüfarztes klinisch relevant war, wurden als UE dokumentiert

- Abnorme Laborwerte, Ergebnisse physischer Untersuchungen oder andere Untersuchungsergebnisse (z. B. Elektrokardiogramm (EKG)) sollten nicht als UE gemeldet werden, ausgenommen klinisch signifikante Ergebnisse, die z. B. eine Therapie erforderten oder zum Abbruch der Therapie führten
- Eine Verschlechterung der Myasthenia gravis konnte als UE gemeldet werden, sofern sie nach Ermessen des Prüfarztes klinisch relevant war und eine klinisch relevante Veränderung des MG-ADL im Vergleich zu Baseline zu Studienbeginn gegeben war.

Schwerwiegende UE (SUE)

Ein UE wurde als SUE definiert, wenn eines der folgenden Kriterien erfüllt wurde:

- führte zum Tod
- war lebensbedrohlich
- erforderte eine Hospitalisierung
- bedingte eine andauernde oder erhebliche Invalidität
- führte zu kongenitalen Anomalien

Des Weiteren wurden medizinisch bedeutsame Ereignisse, die den Patienten gefährden konnten und einen medizinischen oder chirurgischen Eingriff erforderten, um eines der zuvor genannten Ereignisse zu verhindern, als schwerwiegende UE bewertet.

UE differenziert nach Schweregrad

Der Schweregrad aller UE wurde anhand der Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 5.0 des National Cancer Institute (NCI) bewertet. Sofern der Schweregrad eines UE nicht durch den Leitfaden eingestuft wurde, sollte der Prüfarzt die allgemeine NCI-CTCAE-Definition von Grad 1 bis Grad 5 (Tabelle 4-11) nach bestmöglichem medizinischem Urteilsvermögen anwenden.

Tabelle 4-11: Allgemeine Leitlinie der Schweregrade von UE gemäß NCI-CTCAE-Definition

NCI-CTCAE	Klinische Beschreibung
Grad 1	geringfügig; asymptomatisch oder leichte Symptome; ausschließlich klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt
Grad 2	mäßig; minimale, lokale oder nichtinvasive Intervention angezeigt; Einschränkung altersgemäßer instrumenteller Aktivitäten des täglichen Lebens
Grad 3	schwerwiegend oder medizinisch bedeutsam, aber nicht unmittelbar lebensbedrohlich; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung angezeigt; Behinderung; Einschränkung der Selbstversorgung
Grad 4	lebensbedrohliche Folgen; dringende Intervention angezeigt
Grad 5	Tod im Zusammenhang mit dem UE
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

UE, die zum Behandlungsabbruch führten, sind UE oder SUE, aufgrund derer ein Patient Studienmedikation abbrach.

UE, die zum Tod führten

Jegliches UE, das zum Tod eines Patienten führte.

Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE auf Ebene der System Organ Class und Preferred Terms

Die Detaildarstellung der UE, SUE und der schweren UE nach System Organ Class (SOC) und Preferred Terms (PT) erfolgte anhand folgender Analysen:

- UE, die bei mindestens 10 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- SUE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Behandlungsarm aufgetreten sind
- Schwere UE, die bei mindestens 5 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten (deskriptiv)

UE von besonderem Interesse

Da die Behandlung mit Efgartigimod zu einer Reduktion des Immunglobulin G (IgG-) Spiegels führt, wurde jedwede Infektion als UE von besonderem Interesse bewertet.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Durch auftretende UE kommt es zu einer zusätzlichen Beeinträchtigung der Patienten und wirken sich direkt auf dessen Gesundheitszustand aus. Somit sind UE als patientenrelevant zu erachten. Auch durch das IQWiG und die Verfo des G-BA (§ 3 Abs. 1 des 5. Kapitels) werden UE als patientenrelevant definiert (2, 3).

Validität

UE wurden nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version Version 23.0) zusammengefasst. Die Validität von UE ist gegeben.

Bewertung der Suizidalität

Zur Beurteilung der Verträglichkeit wurde im vorliegenden Dossier der patientenrelevante Endpunkt zur Suizidalität dargestellt.

Operationalisierung

Die Suizidalität wurde auf Basis von Frage 9 des Gesundheitsfragebogens für Patienten 9 (PHQ 9) (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?) erfasst (50). Die Studienteilnehmer der ADAPT-Studie wurden auf diese Weise zum Screening sowie zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) befragt und konnten gemäß des PHQ 9-Fragebogens anhand einer vierstufigen Bewertungsskala („gar nicht“, „mehrere Tage“, „mehr als die Hälfte der Tage“, „fast jeden Tag“) antworten.

Patientenrelevanz

In den vergangenen Jahren rückten behandlungsbedingte Suizidgedanken und behandlungsbedingte Suizidalität, aufgrund von Erkenntnissen zu verschiedenen Arten von Arzneimitteln, in den Fokus der Aufmerksamkeit (51, 52). Dabei wurden auch für monoklonale Antikörper, insbesondere solche, die das Immunsystem unterdrücken und zur Behandlung von Autoimmunerkrankheiten eingesetzt werden, Depressionen und Suizidrisiken berichtet (52). Bei der Bewertung der Suizidalität handelt es sich somit um einen patientenrelevanten Endpunkt der Nutzendimension Verträglichkeit.

Validität

Bei dem PHQ 9-Fragebogen handelt es sich um ein verbreitetes Selbstbeurteilungsinstrument zur Einschätzung des Schweregrads von Depressionen sowie der Veränderung von damit einhergehenden Symptomen. Dabei ist der PHQ 9-Fragebogen valide und änderungssensitiv so, dass sein Einsatz durch Leitlinien empfohlen wird (53-57). Dabei wird die Nutzung von Frage 9 des PHQ 9 explizit für die Evaluation eines Suizidrisikos genannt, da diese einen starken Prädiktor für Selbstmordversuche und Selbstmord innerhalb eines Jahres darstellt und somit geeignet ist um die Suizidalität von Patienten zu beurteilen (50, 58). Zudem empfiehlt der G-BA die Verwendung des PHQ 9-Fragebogens zur Unterstützung der Erfassung des Schweregrades von depressiven Erkrankung (59).

4.2.5.2.3 Statistische Methodik

Im Folgenden wird die statistische Methodik der Studie ADAPT dargestellt.

Analysepopulationen

Im Folgenden werden die Analysepopulationen der Studie ADAPT beschrieben, die für die Analysen im Abschnitt 4.3.1 herangezogen wurden.

Intention to treat⁺ (ITT⁺-) Population

Die Population schließt alle AChR-AK positiven Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.

Verträglichkeitspopulation (Safety⁺)

Die Population schließt alle AChR-AK positiven Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte herangezogen.

Statistische Auswertungen

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Efgartigimod wird nicht dauerhaft gegeben, sondern in Form von Behandlungszyklen, die patientenindividuell erfolgen. Die erneute Behandlungsbedürftigkeit tritt auf, sobald der Patient eine Verschlechterung der Myasthenia gravis erfährt. Daraus ergibt sich ein fluktuierender Verlauf der Symptomatik. In Anlehnung an die vom IQWiG empfohlene Vorgehensweise wurde eine AUC-Analyse für die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte gewählt (60).

Für die AUC-Analysen wurde die Fläche unter der Kurve mit Hilfe der Trapezregel unter Verwendung aller nicht fehlenden Werte aus den verfügbaren Visiten für jeden Patienten abgeleitet und der Mittelwert bestimmt. Fehlende Werte zwischen dem letzten verfügbaren Wert und dem Ende des Analysezeitraums wurden durch den patientenindividuellen, beobachteten Durchschnittsstatus extrapoliert. Die resultierenden Daten wurden deskriptiv, mit Hedges' g und einem 95 %-Konfidenzintervall (95 %-KI) dargestellt. Darüber hinaus wurden Anzahl und Anteil der eingeschlossenen Beobachtungen, Least-Square Mittelwert (LS-MW), Standardfehler und 95 %-KI pro Behandlungsarm sowie adjustierte LS-MW-Differenzen (LS-MWD), zugehörige 2-seitige 95 %-KI und der p-Wert aus einem Kovarianzanalyse (Analysis of Covariance; ANCOVA) Modell, das die Behandlung, die jeweiligen Baselinewerte sowie die Stratifikationsfaktoren als Kovariaten enthält, dargestellt. Die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte erfolgte bis Woche 20 und Woche 26.

Zudem wurde für die Auswertung der kontinuierlichen Endpunkte die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT⁺-Population (N) sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer, die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind (n (%)), erfasst. Es wurden die Mittelwerte (MW) mit Standardabweichung (SD) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt über 26 Wochen dargestellt.

Dichotome Endpunkte

Für die Auswertung der dichotomen Endpunkte wurden die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT⁺-Population (N) sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n (%)) zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt erfasst. Für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Efgartigimod und Placebo wurden zudem die Effektschätzer Odds Ratio (OR), das Relative Risiko (RR) und die Absolute Risikoreduktion (ARR) mit den jeweiligen 95 %-KI sowie der entsprechende p-Wert dargestellt. Die Auswertung der dichotomen Endpunkte erfolgte für die Behandlungszyklen 1 und 2.

Die Anteile der dichotomen Endpunkte wurden mittels des exakten Tests nach Fisher analysiert.

Das 95 %-KI des OR und RR wurden anhand der Methode nach Wald berechnet. Wenn kein RR oder OR berechnet werden konnte, wurden modifizierte Schätzungen und KI durch Addition von 0,5 zu jeder Zelle innerhalb der jeweiligen 2x2-Tabelle angegeben. Für die ARR erfolgte die Berechnung mit Hilfe der Methode nach Newcombe.

Erhebungszeitpunkte

Für die 26-wöchige, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte Studie ADAPT wurden die Ergebnisse der kontinuierlichen Endpunkte über die gesamte Studiendauer (26 Wochen) dargestellt. Die Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus erfolgte auf Basis des Ansprechens des Studienteilnehmers gemessen anhand des MG-ADL-Fragebogens. Ein neuer Behandlungszyklus konnte spätestens an Tag 127 (Woche 18) der Studie begonnen werden, um einen vollständigen Behandlungszyklus zu gewährleisten. Studienteilnehmer, die zu einem späteren Zeitpunkt eine erneute Behandlung benötigten, konnten vorzeitig in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) übertreten (5, 6). Auf diese Weise kommt es nach Woche 20 zu einer deutlichen Abnahme der Patientenzahlen in beiden Behandlungsarmen, mit einer Rücklaufquote < 70 % (4-6). Aus den dargelegten Gründen erfolgte neben der Analyse der gesamten Studiendauer ebenfalls eine Analyse der kontinuierlichen Endpunkte mittels AUC bis Woche 20.

Die Ergebnisse der dichotomen Endpunkte erfolgte für die Behandlungszyklen 1 und 2, um die Wiederholbarkeit des Behandlungseffektes aus dem ersten Behandlungszyklus zu bestätigen.

4.2.5.3 Meta-Analysen

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z.B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Für Meta-Analysen soll die im Folgenden beschriebene Methodik eingesetzt werden.

Für die statistische Auswertung sollen primär die Ergebnisse aus Intention-to-treat-Analysen, so wie sie in den vorliegenden Dokumenten beschrieben sind, verwendet werden. Die Meta-Analysen sollen in der Regel auf Basis von Modellen mit zufälligen Effekten nach der Knapp-Hartung-Methode mit der Paule-Mandel-Methode zur Heterogenitätsschätzung⁵ erfolgen. Im Fall von sehr wenigen Studien ist die Heterogenität nicht verlässlich schätzbar. Liegen daher weniger als 5 Studien vor, ist auch die Anwendung eines Modells mit festem Effekt oder eine qualitative Zusammenfassung in Betracht zu ziehen. Kontextabhängig können auch alternative Verfahren wie z. B. Bayes'sche Verfahren oder Methoden aus dem Bereich der generalisierten linearen Modelle in Erwägung gezogen werden. Falls die für eine Meta-Analyse notwendigen Schätzer für Lage und Streuung in den Studienunterlagen nicht vorliegen, sollen diese nach Möglichkeit aus den vorhandenen Informationen eigenständig berechnet beziehungsweise näherungsweise bestimmt werden.

Für kontinuierliche Variablen soll die Mittelwertdifferenz, gegebenenfalls standardisiert mittels Hedges' g, als Effektmaß eingesetzt werden. Bei binären Variablen sollen Meta-Analysen primär sowohl anhand des Odds Ratios als auch des Relativen Risikos durchgeführt werden. In begründeten Ausnahmefällen können auch andere Effektmaße zum Einsatz kommen. Bei kategorialen Variablen soll ein geeignetes Effektmaß in Abhängigkeit vom konkreten Endpunkt und den verfügbaren Daten verwendet⁶ werden.

⁵ Veroniki AA, Jackson D, Viechtbauer W, Bender R, Knapp G, Kuss O et al. Recommendations for quantifying the uncertainty in the summary intervention effect and estimating the between-study heterogeneity variance in random-effects meta-analysis. *Cochrane Database Syst Rev* 2015: 25-27.

⁶ Deeks JJ, Higgins JPT, Altman DG. Analysing data and undertaking meta-analyses. In: Higgins JPT, Green S (Ed). *Cochrane handbook for systematic reviews of interventions*. Chichester: Wiley; 2008. S. 243-296.

Die Effektschätzer und Konfidenzintervalle aus den Studien sollen mittels Forest Plots zusammenfassend dargestellt werden. Anschließend soll die Einschätzung einer möglichen Heterogenität der Studienergebnisse anhand geeigneter statistische Maße auf Vorliegen von Heterogenität^{7,5} erfolgen. Die Heterogenitätsmaße sind unabhängig von dem Ergebnis der Untersuchung auf Heterogenität immer anzugeben. Ist die Heterogenität der Studienergebnisse nicht bedeutsam (z. B. p-Wert für Heterogenitätsstatistik $\geq 0,05$), soll der gemeinsame (gepoolte) Effekt inklusive Konfidenzintervall dargestellt werden. Bei bedeutsamer Heterogenität sollen die Ergebnisse nur in begründeten Ausnahmefällen gepoolt werden. Außerdem soll untersucht werden, welche Faktoren diese Heterogenität möglicherweise erklären könnten. Dazu zählen methodische Faktoren (siehe Abschnitt 4.2.5.4) und klinische Faktoren, sogenannte Effektmodifikatoren (siehe Abschnitt 4.2.5.5).

Beschreiben Sie die für Meta-Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Nicht zutreffend

4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen

Zur Einschätzung der Robustheit der Ergebnisse sollen Sensitivitätsanalysen hinsichtlich methodischer Faktoren durchgeführt werden. Die methodischen Faktoren bilden sich aus den im Rahmen der Informationsbeschaffung und -bewertung getroffenen Entscheidungen, zum Beispiel die Festlegung von Cut-off-Werten für Erhebungszeitpunkte oder die Wahl des Effektmaßes. Insbesondere die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse in die Kategorien „hoch“ und „niedrig“ soll für Sensitivitätsanalysen verwendet werden.

Das Ergebnis der Sensitivitätsanalysen kann die Einschätzung der Aussagekraft der Nachweise beeinflussen.

Begründen Sie die durchgeführten Sensitivitätsanalysen oder den Verzicht auf Sensitivitätsanalysen. Beschreiben Sie die für Sensitivitätsanalysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität

Kontinuierliche Endpunkte (Verlaufsbeobachtungen)

Auf Grund des oben beschriebenen, frühzeitigen Übertritts von Patienten in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) und der damit verbundenen Verringerung der Rücklaufquote erfolgte die Hauptanalyse aller kontinuierlichen Endpunkte mittels AUC bis Woche 20 (4-6). Zudem wurde jeweils eine Sensitivitätsanalyse zu Woche 26 durchgeführt, um den Behandlungseffekt über die gesamte Studiendauer von 26 Wochen zu untersuchen (4).

⁷ Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327(7414):557-560.

Dichotome Endpunkte

Um die Wiederholbarkeit des Behandlungseffektes aus dem ersten Behandlungszyklus zu bestätigen, wurden die Responderanalysen zur Morbidität und gesundheitsbezogenen Lebensqualität für den zweiten Behandlungszyklus der Patienten als Sensitivitätsanalysen ausgewertet (Abschnitt 4.2.5.2.3). Die Auswertung erfolgte analog zu den Hauptanalysen (Abschnitt 4.2.5.2.3). Als Baseline für die Analysen diente die Baseline des zweiten Behandlungszyklus (C2B).

Time to Event (TTE)-Analysen

Die Analyse der Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus ab Woche 4 erfolgte im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse. Gemäß Studienprotokoll der Studie ADAPT war die Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus wie folgt definiert:

- MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte, wobei > 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein musste
- < 2 Punkte Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores in Behandlungszyklus n (Cn) im Vergleich zu Baseline des Behandlungszyklus (CnB)

Für TTE-Analysen wurden die Anzahl der Studienteilnehmer in der ITT⁺-Population (N) sowie die Anzahl und der Anteil der Studienteilnehmer mit einem Ereignis (n (%)) erfasst. Die mediane Zeit bis zum Eintritt des Ereignisses mit dem 95 %-KI wurde nach der Methode von Brookmeyer und Crowley berechnet. Es wurde ein Cox-Proportional-Hazard-Modell mit einem Faktor für die Behandlungsgruppe verwendet. Die Methode nach Efron wurde für die Bindungen (Ties) und p-Werte auf Grundlage der Ergebnisstatistik verwendet. Auf Basis dieses Modells wurde das Hazard Ratio (HR) mit den jeweiligen 95 %-KI sowie dem entsprechenden p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen Efgartigimod und Placebo dargestellt.

Verträglichkeit

Unerwünschte Ereignisse

Für UE erfolgte, analog zu den kontinuierlichen Endpunkten der Nutzendimensionen Morbidität und gesundheitsbezogene Lebensqualität, die Hauptanalyse bis Woche 20 und eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26.

4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren

Die Ergebnisse sollen hinsichtlich potenzieller Effektmodifikatoren, das heißt klinischer Faktoren, die die Effekte beeinflussen, untersucht werden. Dies können beispielsweise direkte Patientencharakteristika (Subgruppenmerkmale) sowie Spezifika der Behandlungen (z. B. die Dosis) sein. Im Gegensatz zu den in Abschnitt 4.2.5.4 beschriebenen methodischen Faktoren für Sensitivitätsanalysen besteht hier das Ziel, mögliche Effektunterschiede zwischen Patientengruppen und Behandlungsspezifika aufzudecken. Eine potenzielle Effektmodifikation soll anhand von Homogenitäts- bzw. Interaktionstests oder von Interaktionstermen aus Regressionsanalysen (mit Angabe von entsprechenden Standardfehlern) untersucht werden. Subgruppenanalysen auf der Basis individueller Patientendaten haben in der Regel eine größere Ergebnissicherheit als solche auf Basis von Meta-Regressionen oder Meta-Analysen unter Kategorisierung der Studien bezüglich der möglichen Effektmodifikatoren, sie sind deshalb zu bevorzugen. Es sollen, soweit sinnvoll, folgende Faktoren bezüglich einer möglichen Effektmodifikation berücksichtigt werden:

- Geschlecht
- Alter
- Krankheitsschwere bzw. –stadium
- Zentrums- und Ländereffekte

Sollten sich aus den verfügbaren Informationen Anzeichen für weitere mögliche Effektmodifikatoren ergeben, können diese ebenfalls begründet einbezogen werden. Die Ergebnisse von in Studien a priori geplanten und im Studienprotokoll festgelegten Subgruppenanalysen für patientenrelevante Endpunkte sind immer darzustellen (zu ergänzenden Kriterien zur Darstellung siehe Abschnitt 4.3.1.3.2).

Bei Identifizierung möglicher Effektmodifikatoren kann gegebenenfalls eine Präzisierung der aus den für die Gesamtgruppe beobachteten Effekten abgeleiteten Aussagen erfolgen. Ergebnisse von Subgruppenanalysen können die Identifizierung von Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen unterstützen.

Benennen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen. Begründen Sie die Wahl von Trennpunkten, wenn quantitative Merkmale kategorisiert werden. Verwenden Sie dabei nach Möglichkeit die in dem jeweiligen Gebiet gebräuchlichen Einteilungen und begründen Sie etwaige Abweichungen. Begründen Sie die durchgeführten Subgruppenanalysen bzw. die Untersuchung von Effektmodifikatoren oder den Verzicht auf solche Analysen. Beschreiben Sie die für diese Analysen eingesetzte Methodik. Begründen Sie, wenn Sie von der oben beschriebenen Methodik abweichen.

Subgruppenanalysen wurden durchgeführt, um zu prüfen, ob der Behandlungseffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder ob es Belege ($p < 0,05$) für eine Effektmodifikation gab. In Anlehnung an das IQWiG-Methodenpapier 6.1 (3), das ausschließlich einen Grenzwert von $p < 0,05$ als Beleg für eine Effektmodifikation berücksichtigt, werden im Hauptteil des vorliegenden Dossier lediglich die Details von Subgruppenanalysen mit einem Interaktions- p -Wert $< 0,05$ dargestellt, verglichen und bewertet (siehe Abschnitt 4.3.1.3.2). Die Subgruppenanalysen ohne Belege und statistische Signifikanz werden vollständig in Anhang 4-G dargestellt.

Subgruppenanalysen müssen gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 und Abschnitt 4.3.1.3.2 regelhaft nur dann durchgeführt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt sind (3).

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Für binäre Ereignisse müssen in einer der resultierenden Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sein.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. UE von besonderem Interesse) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Die in Tabelle 4-12 dargestellten Subgruppen, sowie ihre Unterteilung anhand der Ausprägungsmerkmale waren in der Studie ADAPT in den Studienunterlagen präspezifiziert.

Tabelle 4-12: Präspezifizierte Subgruppenanalysen der Studie ADAPT

Subgruppe	Ausprägung
Japaner ^a	ja nein
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva	ja nein
AChR Ab-Status ^b	positiv negativ
Altersgruppe zu Baseline	18 - 64 Jahre ≥ 65 Jahre
Geschlecht	männlich weiblich
Ethnizität ^a	schwarz oder afroamerikanisch asiatisch weiß
Region ^a	USA Japan Rest der Welt
MG-ADL-Score zu Baseline	5 - 7 Punkte 8 - 9 Punkte ≥ 10 Punkte
Anzahl der Behandlungszyklen	1 Behandlungszyklus 2 Behandlungszyklen 3 Behandlungszyklen
<p>a: Die Subgruppe wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da mindestens eine der Ausprägungen < 10 Patienten umfassen.</p> <p>b: Die Subgruppe wird im vorliegenden Dossier nicht dargestellt, da die Studienpopulation entsprechend der Labelpopulation von Efgartigimod auf AChR-AK positive Patienten zugeschnitten wurde.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5, 6, 61)</p>	

Da die in der Studie ADAPT präspezifizierte Subgruppe in einer der resultierende Subgruppen < 10 Patienten umfasst, kann kein adäquater Interaktionstest vorgenommen werden (3). Um Ländereffekte, gemäß der Vorgaben des G-BA, dennoch analysieren zu können, wurde die Subgruppen „Region“, post hoc für die Nutzenbewertung neu definiert. Da auch die präspezifizierte Subgruppe „Ethnizität“ in mehreren der resultierende Subgruppen < 10 Patienten umfasst, wurde diese ebenfalls post hoc für die Nutzenbewertung neu definiert. Zudem wurde die Subgruppe „Thymektomie“ post hoc für die Nutzenbewertung definiert, um eine Effektmodifikation durch die operative Vortherapie zu analysieren (Tabelle 4-13).

Tabelle 4-13: Post hoc für die Nutzenbewertung definierte Subgruppenanalysen

Subgruppe	Ausprägung
Region	EU nicht-EU
Ethnizität	weiß nicht weiß
Thymektomie	ja nein
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind international Methoden in der Entwicklung, um indirekte Vergleiche zu ermöglichen. Es besteht dabei internationaler Konsens, dass Vergleiche einzelner Behandlungsgruppen aus verschiedenen Studien ohne Bezug zu einem gemeinsamen Komparator (häufig als nicht adjustierte indirekte Vergleiche bezeichnet) regelhaft keine valide Analysemethoden darstellen⁸. Eine Ausnahme kann das Vorliegen von dramatischen Effekten sein. An Stelle von nicht adjustierten indirekten Vergleichen sollen je nach Datenlage einfache adjustierte indirekte Vergleiche⁹ oder komplexere Netzwerk-Meta-Analysen (auch als „Mixed Treatment Comparison [MTC] Meta-Analysen“ oder „Multiple Treatment Meta-Analysen“ bezeichnet) für den simultanen Vergleich von mehr als zwei Therapien unter Berücksichtigung sowohl direkter als auch indirekter Vergleiche berechnet werden. Aktuelle Verfahren wurden beispielsweise von Lu und Ades (2004)¹⁰ und Rücker (2012)¹¹ vorgestellt.

Alle Verfahren für indirekte Vergleiche gehen im Prinzip von den gleichen zentralen Annahmen aus. Hierbei handelt es sich um die Annahmen der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien, der Homogenität der paarweisen Vergleiche und der Konsistenz zwischen direkter und indirekter Evidenz innerhalb des zu analysierenden Netzwerkes. Als Inkonsistenz wird dabei die Diskrepanz zwischen dem Ergebnis eines direkten und eines oder mehreren indirekten Vergleichen verstanden, die nicht mehr nur durch Zufallsfehler oder Heterogenität erklärbar ist¹².

⁸ Bender R, Schwenke C, Schmoor C, Hauschke D. Stellenwert von Ergebnissen aus indirekten Vergleichen - Gemeinsame Stellungnahme von IQWiG, GMDS und IBS-DR [online]. [Zugriff: 31.10.2016]. URL: http://www.gmds.de/pdf/publikationen/stellungnahmen/120202_IQWIG_GMDS_IBS_DR.pdf.

⁹ Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. J Clin Epidemiol 1997; 50(6): 683-691.

¹⁰ Lu G, Ades AE. Combination of direct and indirect evidence in mixed treatment comparisons. Stat Med 2004; 23(20): 3105-3124.

¹¹ Rücker G. Network meta-analysis, electrical networks and graph theory. Res Synth Methods 2012; 3(4): 312-324.

¹² Schöttker B, Lühmann D, Boukhemair D, Raspe H. Indirekte Vergleiche von Therapieverfahren. Schriftenreihe Health Technology Assessment Band 88, DIMDI, Köln, 2009.

Das Ergebnis eines indirekten Vergleichs kann maßgeblich von der Auswahl des Brückenkomparators bzw. der Brückenkomparatoren abhängen. Als Brückenkomparatoren sind dabei insbesondere Interventionen zu berücksichtigen, für die sowohl zum bewertenden Arzneimittel als auch zur zweckmäßigen Vergleichstherapie mindestens eine direkt vergleichende Studie vorliegt (Brückenkomparatoren ersten Grades).

Insgesamt ist es notwendig, die zugrunde liegende Methodik für alle relevanten Endpunkte genau und reproduzierbar zu beschreiben und die zentralen Annahmen zu untersuchen^{13, 14, 15}

Beschreiben Sie detailliert und vollständig die zugrunde liegende Methodik des indirekten Vergleichs. Dabei sind mindestens folgende Angaben notwendig:

- *Benennung aller potentiellen Brückenkomparatoren ersten Grades und ggf. Begründung für die Auswahl.*
- *Genaue Spezifikation des statistischen Modells inklusive aller Modellannahmen. Bei Verwendung eines Bayes'schen Modells sind dabei auch die angenommenen A-priori-Verteilungen (falls informative Verteilungen verwendet werden, mit Begründung), die Anzahl der Markov-Ketten, die Art der Untersuchung der Konvergenz der Markov-Ketten und deren Startwerte und Länge zu spezifizieren.*
- *Art der Prüfung der Ähnlichkeit der eingeschlossenen Studien.*
- *Art der Prüfung der Homogenität der Ergebnisse direkter paarweiser Vergleiche.*
- *Art der Prüfung der Konsistenzannahme im Netzwerk.*
- *Bilden Sie den Code des Computerprogramms inklusive der einzulesenden Daten in lesbarer Form ab und geben Sie an, welche Software Sie zur Berechnung eingesetzt haben (ggf. inklusive Spezifizierung von Modulen, Prozeduren, Packages etc.; siehe auch Modul 5 zur Ablage des Programmcodes).*
- *Art und Umfang von Sensitivitätsanalysen.*

Nicht zutreffend.

¹³ Song F, Loke YK, Walsh T, Glenny AM, Eastwood AJ, Altman DJ. Methodological problems in the use of indirect comparisons for evaluating healthcare interventions: survey of published systematic reviews. *BMJ* 2009; 338: b1147.

¹⁴ Song F, Xiong T, Parekh-Bhurke S, Loke YK, Sutton AJ, Eastwood AJ et al. Inconsistency between direct and indirect comparisons of competing interventions: meta-epidemiological study *BMJ* 2011; 343 :d4909

¹⁵ Donegan S, Williamson P, D'Alessandro U, Tudur Smith C. Assessing key assumptions of network meta-analysis: a review of methods. *Res Synth Methods* 2013; 4(4): 291-323.

4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen

In den nachfolgenden Abschnitten sind die Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen zu beschreiben. Abschnitt 4.3.1 enthält dabei die Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien, die mit dem zu bewertenden Arzneimittel durchgeführt wurden (Evidenzstufen Ia/Ib).

Abschnitt 4.3.2 enthält weitere Unterlagen anderer Evidenzstufen, sofern diese aus Sicht des pharmazeutischen Unternehmers zum Nachweis des Zusatznutzens erforderlich sind. Diese Unterlagen teilen sich wie folgt auf:

- Randomisierte, kontrollierte Studien für einen indirekten Vergleich mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie, sofern keine direkten Vergleichsstudien mit der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen (Abschnitt 4.3.2.1)
- Nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2)
- Weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3)

Falls für die Bewertung des Zusatznutzens mehrere Komparatoren (z.B. Wirkstoffe) herangezogen werden, sind die Aussagen zum Zusatznutzen primär gegenüber der Gesamtheit der gewählten Komparatoren durchzuführen (z. B. basierend auf Meta-Analysen unter gemeinsamer Betrachtung aller direkt vergleichender Studien). Spezifische methodische Argumente, die gegen eine gemeinsame Analyse sprechen (z. B. statistische oder inhaltliche Heterogenität), sind davon unbenommen. Eine zusammenfassende Aussage zum Zusatznutzen gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie ist in jedem Fall erforderlich.

4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.1.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers

Nachfolgend sollen alle Studien (RCT), die an die Zulassungsbehörde übermittelt wurden (Zulassungsstudien), sowie alle Studien (RCT), für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, benannt werden. Beachten Sie dabei folgende Konkretisierungen:

- *Es sollen alle RCT, die der Zulassungsbehörde im Zulassungsdossier übermittelt wurden und deren Studienberichte im Abschnitt 5.3.5 des Zulassungsdossiers enthalten sind, aufgeführt werden. Darüber hinaus sollen alle RCT, für die der pharmazeutische Unternehmer Sponsor ist oder war oder auf andere Weise finanziell beteiligt ist oder war, aufgeführt werden.*

- Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle nur solche RCT, die ganz oder teilweise innerhalb des in diesem Dokument beschriebenen Anwendungsgebiets durchgeführt wurden. Fügen Sie dabei für jede Studie eine neue Zeile ein.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Angabe „Zulassungsstudie ja/nein“, Angabe über die Beteiligung (Sponsor ja/nein), Studienstatus (abgeschlossen, abgebrochen, laufend), Studiendauer, Angabe zu geplanten und durchgeführten Datenschnitten und Therapiearme. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-14: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^a
ARGX-113-1602	ja	ja	abgeschlossen	11 Wochen <u>Datenschnitte:</u> finaler Datenschnitt: 20.10.2017	Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Placebo i. v.
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	abgeschlossen	26 Wochen <u>Datenschnitte:</u> finaler Datenschnitt: 06.04.2020	Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Placebo i. v.
ARGX-113-1705 (ADAPT+)	ja	ja	laufend	Part A: 1 Jahr Part B: bis zu 2 Jahre <u>Datenschnitte</u> 1. Datenschnitt: 06.04.2020 2. Datenschnitt: 08.10.2020 3. Datenschnitt: 01.02.2021	<i>open-label Extensions-Studie der ADAPT</i> Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht
ARGX-113-2001	nein	ja	abgeschlossen	10 Wochen	<i>randomisierte open-label Studie</i> Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. Efgartigimod 1.000 mg s. c.

Studie	Zulassungsstudie (ja/nein)	Sponsor (ja/nein)	Status (abgeschlossen / abgebrochen / laufend)	Studiendauer ggf. Datenschnitt	Therapiearme ^a
ARGX-113-2003	nein	ja	laufend	Part A: 21 Wochen (3 Wochen Einführungsphase und 18 Wochen Vergleichsphase) Part B: bis zu 105 Wochen	<i>randomisierte open-label Studie</i> <i>Part A:</i> <u>Einführungsphase:</u> vier Infusionen Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q7d <u>Vergleichsphase:</u> zwei Behandlungszyklen aus vier Infusionen Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q7d mit einem Zyklusabstand von 4 Wochen kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q2w <i>Part B:</i> kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q3w für Patienten, die eine klinische Verbesserung aufrecht erhalten kontinuierlich Efgartigimod 10 mg/kg Körpergewicht i. v. q2w für Patienten, die eine klinische Verbesserung nicht aufrecht erhalten
a: Die Behandlung der Patienten mittels Standardtherapie wurde fortgeführt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-14 hat, d. h. zu welchem Datum der Studienstatus abgebildet wird. Das Datum des Studienstatus soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-14 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-15: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
ARGX-113-1602	Studiendauer
ARGX-113-1705 (ADAPT+)	Studientyp
ARGX-113-2001	Studientyp
ARGX-113-2003	Studientyp

4.3.1.1.2 Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der bibliografischen Literaturrecherche. Illustrieren Sie den Selektionsprozess und das Ergebnis der Selektion mit einem Flussdiagramm. Geben Sie dabei an, wie viele Treffer sich insgesamt (d. h. über alle durchsuchten Datenbanken) aus der bibliografischen Literaturrecherche ergeben haben, wie viele Treffer sich nach Entfernung von Dubletten ergeben haben, wie viele Treffer nach Sichtung von Titel und, sofern vorhanden, Abstract als nicht relevant angesehen wurden, wie viele Treffer im Volltext gesichtet wurden, wie viele der im Volltext gesichteten Treffer nicht relevant waren (mit Angabe der Ausschlussgründe) und wie viele relevante Treffer verblieben. Geben Sie zu den relevanten Treffern an, wie vielen Einzelstudien diese zuzuordnen sind. Listen Sie die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-C.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Geben Sie im Flussdiagramm auch das Datum der Recherche an. Die Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Orientieren Sie sich bei der Erstellung des Flussdiagramms an dem nachfolgenden Beispiel.

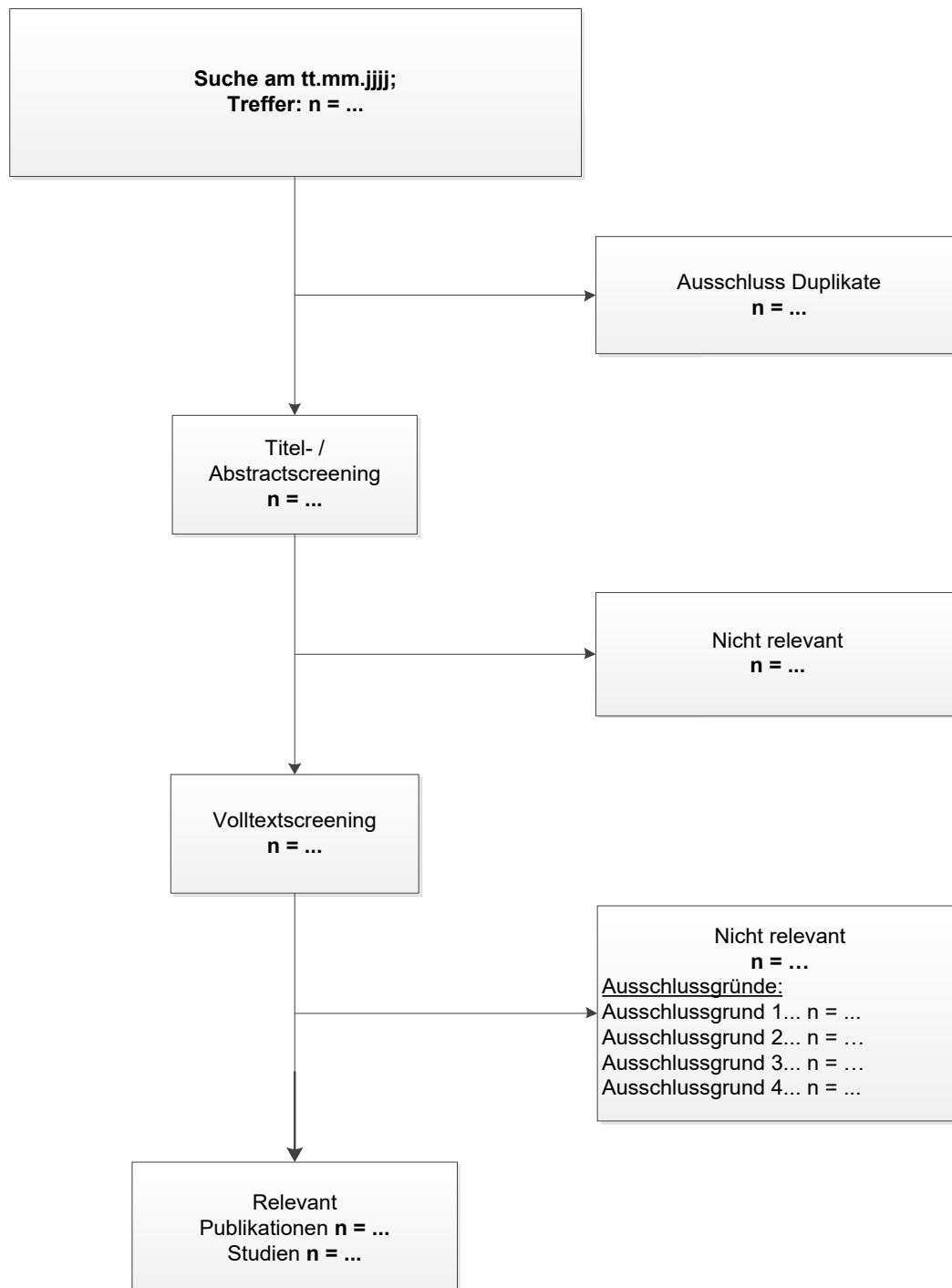


Abbildung 4-1: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

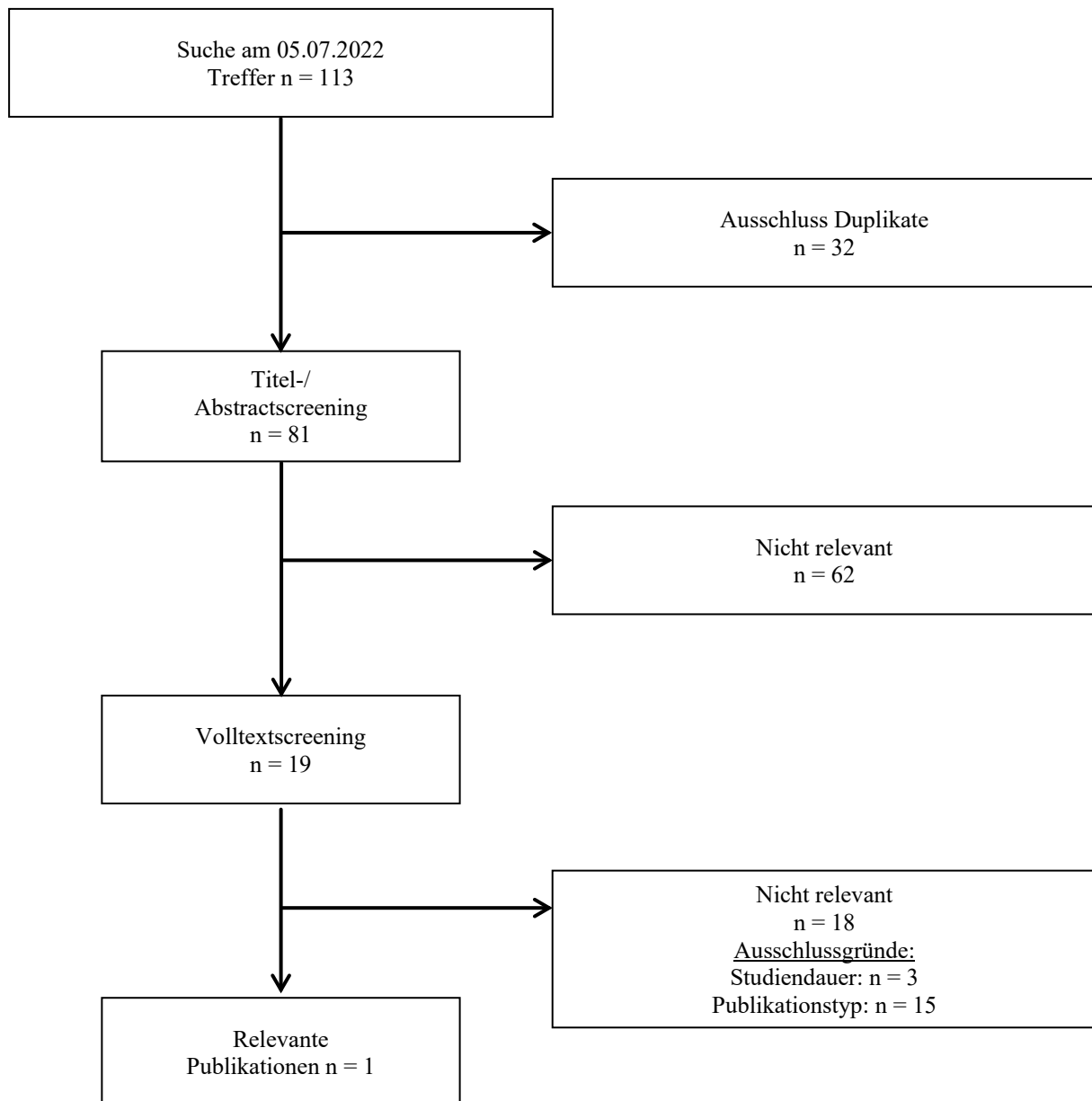


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliographischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die am 05.07.2022 durchgeführte bibliographische Literaturrecherche erzielte insgesamt 113 Treffer. Nach Ausschluss der Duplikate ($n = 32$) wurden die verbleibenden 81 Publikationen gemäß der in Abschnitt 4.2.2 definierten Kriterien auf Titel- und Abstract-Ebene selektiert. Insgesamt wurden 19 Publikationen als potentiell relevant eingestuft und im Volltext gesichtet. Letztendlich wurde einer der im Volltext gesichteten Treffer als relevant eingestuft. Hierbei handelt es sich um die Publikation von Howard et. al. (2021) (36).

Die vollständige Suchstrategie sowie die Ergebnisse der über die Suchoberfläche Ovid[®] durchgeführten Recherchen in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und Cochrane sind im Anhang 4-A hinterlegt.

4.3.1.1.3 Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, in welchem Studienregister / Studienergebnisdatenbank die Studie identifiziert wurde und welche Dokumente dort zur Studie jeweils hinterlegt sind (z. B. Studienregistereintrag, Bericht über Studienergebnisse etc.). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-14) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Listen Sie die ausgeschlossenen Studien unter Nennung des Ausschlussgrunds in Anhang 4-D.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-16: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Identifikationsorte (Name des Studienregisters/ der Studienergebnisdatenbank und Angabe der Zitate ^a)	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Status (abgeschlossen/ abgebrochen/ laufend)
ARGX-113-1704 (ADAPT)	<u>ClinicalTrials.gov</u> : NCT03669588 (62) <u>EU-CTR</u> : 2018-002132-25 (63) <u>WHO</u> : NCT03669588 (64)	ja	ja	abgeschlossen
<p>a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer) sowie, falls vorhanden, der im Studienregister/in der Studienergebnisdatenbank aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-16 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.1.1.4 Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA

Beschreiben Sie in der nachfolgenden Tabelle alle relevanten Studien, die durch die Sichtung der Internetseite des G-BA identifiziert wurden. Geben Sie dabei an, welche Dokumente dort hinterlegt sind (z. B. Dossier eines anderen pharmazeutischen Unternehmers, IQWiG Nutzenbewertung). Geben Sie auch an, ob die Studie in der Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten ist (siehe Tabelle 4-17) und ob die Studie auch durch die bibliografische Literaturrecherche bzw. Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbank identifiziert wurde. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

[Anmerkung: „Relevanz“ bezieht sich in diesem Zusammenhang auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Kriterien für den Einschluss von Studien in die Nutzenbewertung.]

Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an der beispielhaften ersten Tabellenzeile.

Tabelle 4-17: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Relevante Quellen ^a	Studie in Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Studien identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-17 hat, d. h. zu welchem Datum die Recherche durchgeführt wurde. Das Datum der Recherche soll nicht mehr als 3 Monate vor dem für die Einreichung des Dossiers maßgeblichen Zeitpunkt liegen.

Stand der Information: 04.07.2022

4.3.1.1.5 Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle den aus den verschiedenen Suchschritten (Abschnitte 4.3.1.1.1, 4.3.1.1.2, 4.3.1.1.3 und 4.3.1.1.4) resultierenden Pool relevanter Studien (exklusive laufender Studien) für das zu bewertende Arzneimittel, auch im direkten Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie. Führen Sie außerdem alle relevanten Studien einschließlich aller verfügbaren Quellen in Abschnitt 4.3.1.4 auf. Alle durch die vorhergehenden Schritte identifizierten und in der Tabelle genannten Quellen der relevanten Studien sollen für die Bewertung dieser Studien herangezogen werden.

Folgende Informationen sind in der Tabelle darzulegen: Studienbezeichnung, Studienkategorie und verfügbare Quellen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Hierbei sollen die Studien durch Zwischenzeilenüberschriften ggf. sinnvoll angeordnet werden, beispielsweise nach Therapieschema (Akut-/Langzeitstudien) und jeweils separat nach Art der Kontrolle (Placebo, zweckmäßige Vergleichstherapie, beides). Sollten Sie eine Strukturierung des Studienpools vornehmen, berücksichtigen Sie diese auch in den weiteren Tabellen in Modul 4.

Tabelle 4-18: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studienkategorie			verfügbare Quellen ^a		
	Studie zur Zulassung des zu bewertenden Arzneimittels (ja/nein)	gesponserte Studie ^b (ja/nein)	Studie Dritter (ja/nein)	Studienberichte (ja/nein [Zitat])	Register-einträge ^c (ja/nein [Zitat])	Publikation und sonstige Quellen ^d (ja/nein [Zitat])
Placebo-kontrolliert						
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	nein	ja (5)	ja (62-64)	ja (36)
<p>a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge) mit anzugeben, und zwar als Verweis auf die in Abschnitt 4.6 genannte Referenzliste. Darüber hinaus ist darauf zu achten, dass alle Quellen, auf die in dieser Tabelle verwiesen wird, auch in Abschnitt 4.3.1.4 (Liste der eingeschlossenen Studien) aufgeführt werden.</p> <p>b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war.</p> <p>c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse.</p> <p>d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p>						

4.3.1.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

4.3.1.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

Beschreiben Sie das Studiendesign und die Studienpopulation der in die Bewertung eingeschlossenen Studien mindestens mit den Informationen in den folgenden Tabellen. Falls Teilpopulationen berücksichtigt werden, ist die Charakterisierung der Studienpopulation auch für diese Teilpopulation durchzuführen. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Geben Sie bei den Datenschnitten auch den Anlass des Datenschnittes an. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Weitere Informationen zu Studiendesign, Studienmethodik und Studienverlauf sind in Anhang 4-E zu hinterlegen.

Die Bewertung des medizinischen Nutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der 26-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Phase-III-Studie ADAPT als bestverfügbare Evidenz. Die Charakterisierung der Studie sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-19 und Tabelle 4-20). In Tabelle 4-21 und Tabelle 4-22 wird die Studienpopulation charakterisiert.

Die Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem Studienbericht (5), Studienprotokoll (6) sowie dem statistischen Analyseplan (61) der Studie ADAPT entnommen.

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Tabelle 4-19: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
ARGX-113-1704 (ADAPT)	Phase-III, RCT, doppelt-verblindet	erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis ^a	<u>Efgartigimod</u> ^b 10 mg/kg Körpergewicht, i. v. Infusion n = 84 <u>Placebo</u> ^b i. v. Infusion n = 83	<u>Screening:</u> 2 Wochen <u>Behandlung:</u> 26 Wochen	56 Studienzentren in 15 Ländern (Deutschland, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Serbien, Russland, Kanada, USA, Japan)	<u>primärer Endpunkt</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) <u>sekundäre Endpunkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in C1, im Vergleich zu C1B Anteil der Patienten (AChR-AK positive und AChR-AK negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung ≤ 1 Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in C1, im Vergleich zu C1B

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studie	Studiendesign <RCT, doppelblind/einfach, verblindet/offen, parallel/cross-over etc.>	Population <relevante Charakteristika, z. B. Schweregrad>	Interventionen (Zahl der randomisierten Patienten)	Studiendauer/ Datenschnitte <ggf. Run-in, Behandlung, Nachbeobachtung>	Ort und Zeitraum der Durchführung	Primärer Endpunkt; patientenrelevante sekundäre Endpunkte
						<ul style="list-style-type: none"> • Anteil der Zeit mit einer klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline bis einschließlich Tag 126 bei AChR-AK positiven Patienten • Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK positiver Patienten ab Woche 4, bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu C1B • Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einem frühen Ansprechen, definiert als Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, in ≥ 4 aufeinander folgenden Wochen mit der ersten Verbesserung nach oder ≤ 2 Infusionen der Studienmedikation. Woche 2 war der letzte Zeitpunkt, zu dem der Beginn des Ansprechens möglich war, um als frühes Ansprechen zu gelten.
<p>a: Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation gemäß der Fachinformation von Efgartigimod auf Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zugeschnitten.</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5, 6, 61)</p>						

Tabelle 4-20: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Efgartigimod ^a	Placebo ^a	Begleittherapie
ARGX-113-1704 (ADAPT)	Infusion von Efgartigimod in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1.200 mg. Bei jeder Infusion 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. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Efgartigimod im Abstand von einer Woche verabreicht.	Infusion von Placebo. 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. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Placebo im Abstand von einer Woche verabreicht.	Studienteilnehmer mussten eine stabile Dosis ihrer Myasthenia gravis-Therapie in Form von AChE-Hemmern, Steroiden oder nicht-steroidalen Immunsuppressiva erhalten. Diese wurde im Rahmen der Studie fortgeführt. Änderungen der bestehenden, stabilen Therapie während der Studie führten zum Studienabbruch. Explizit nicht erlaubte begleitende Therapiemaßnahmen waren die folgenden: <ul style="list-style-type: none"> • IgG-Therapien • Monoklonale Antikörper zur Immunmodulation • Lebendimpfstoffe und attenuierte Impfstoffe • Rescue-Therapie^b
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Die folgenden Therapiemaßnahmen wurden als Rescue-Therapie gewertet: PLEX, IVIG, Immunoabsorption, neue Arten von Kortikosteroiden sowie eine Dosiserhöhung der bestehenden Kortikosteroidtherapie im Rahmen einer Mono- oder Kombinationstherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6)</p>			

Tabelle 4-21: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT⁺-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demografische Charakteristika der Patienten

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe		
Merkmal		
Statistisches Maß		
Gruppe		
Alter (in Jahren)		
n	65	64
MW (SD)	44,7 (14,97)	49,2 (15,54)
Median (Min; Max)	43,0 (19; 78)	46,5 (19; 81)
Q1; Q3	32,0; 58,0	38,0; 62,0
Altersgruppen, n (%)		
18 - 64 Jahre	57 (87,7)	51 (79,7)
≥ 65 Jahre	8 (12,3)	13 (20,3)

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Geschlecht, n (%)		
weiblich	46 (70,8)	40 (62,5)
männlich	19 (29,2)	24 (37,5)
Ethnizität, n (%)		
Ureinwohner Amerikas oder Alaskas	2 (3,1)	0 (0,0)
asiatisch	7 (10,8)	4 (6,3)
schwarz oder afroamerikanisch	1 (1,5)	3 (4,7)
weiß	54 (83,1)	56 (87,5)
mehrere	1 (1,5)	0 (0,0)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,6)
Abstammung, n (%)		
japanisch	6 (9,2)	4 (6,3)
hispanisch oder Latino	5 (7,7)	2 (3,1)
nicht hispanisch oder Latino	54 (83,1)	57 (89,1)
nicht berichtet	0 (0,0)	1 (1,6)
Region, n (%)		
USA	15 (23,1)	11 (17,2)
Japan	6 (9,2)	4 (6,3)
Rest der Welt	44 (67,7)	49 (76,6)
Region (post hoc Definition), n (%)		
EU	25 (38,5)	27 (42,2)
nicht-EU	40 (61,5)	37 (57,8)
Japaner (gemäß Randomisierung), n (%)		
ja	5 (7,7)	4 (6,3)
nein	60 (92,3)	60 (93,8)
Körpergröße (in cm)		
n	65	64
MW (SD)	169,22 (10,334)	167,86 (9,103)
Median (Min; Max)	168,00 (150,0; 190,0)	169,00 (147,0; 185,0)
Q1; Q3	161,50; 176,00	162,00; 174,90

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Körpergewicht (in kg)		
n	65	64
MW (SD)	81,61 (29,823)	79,51 (19,521)
Median (Min; Max)	74,00 (49,0; 228,7)	74,20 (41,2; 118,1)
Q1; Q3	62,00; 93,50	62,65; 93,65
BMI (in kg/m ²)		
n	65	64
MW (SD)	28,13 (8,078)	28,09 (6,034)
Median (Min; Max)	26,20 (17,3; 64,7)	27,65 (17,4; 43,8)
Q1; Q3	22,90; 31,20	23,15; 32,55
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 5)		

Tabelle 4-22: Charakterisierung der Studienpopulationen (ITT⁺-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Krankheitsspezifische Patientencharakteristika

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
Zeit seit der Diagnose (in Jahren)		
n	65	64
MW (SD)	9,68 (8,251)	8,93 (8,214)
Median (Min; Max)	7,36 (1,0; 45,3)	6,15 (0,2; 36,1)
Q1; Q3	3,16; 13,63	2,77; 12,38
Durchgeführte Thymektomie aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	45 (69,2)	30 (46,9)
nein	20 (30,8)	34 (53,1)
Zeit seit der Thymektomie (in Jahren)		
n	45	30
MW (SD)	10,31 (8,270)	11,56 (8,822)
Median (Min; Max)	9,48 (0,5; 42,0)	8,48 (0,6; 29,7)
Q1; Q3	3,78; 14,77	5,04; 19,01

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
MGFA Klasse zum Zeitpunkt des Screenings, n (%)		
Klasse II - IIA	14 (21,5)	14 (21,9)
Klasse II - IIB	14 (21,5)	11 (17,2)
Klasse III - IIIA	15 (23,1)	19 (29,7)
Klasse III - IIIB	20 (30,8)	17 (26,6)
Klasse IV - IVA	1 (1,5)	3 (4,7)
Klasse IV - IVB	1 (1,5)	0 (0,0)
MG-ADL-Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	9,0 (2,48)	8,6 (2,14)
Median (Min; Max)	9,0 (5; 15)	8 (5; 16)
Q1, Q3	8,0; 10,0	7,0; 10,0
MG-ADL-Gesamtscore nach Kategorien, n (%)		
5 - 7 Punkte	16 (24,6)	18 (28,1)
8 - 9 Punkte	25 (38,5)	29 (45,3)
≥ 10 Punkte	24 (36,9)	17 (26,6)
QMG Gesamtscore		
n	65	62
MW (SD)	16,0 (5,14)	15,2 (4,39)
Median (Min; Max)	16,0 (4; 28)	15,5 (6; 24)
Q1, Q3	13,0; 19,0	12,0; 18,0
MGC Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	18,6 (6,08)	18,1 (5,18)
Median (Min; Max)	19,0 (3; 33)	18,0 (8; 29)
Q1, Q3	15,0; 23,0	14,0; 23,0
MG-QoL15r Gesamtscore		
n	65	64
MW (SD)	15,7 (6,26)	16,6 (5,46)
Median (Min; Max)	16,0 (3; 29)	17,0 (4; 27)
Q1, Q3	11,0; 21,0	12,5; 21,0

Studie Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
EQ-5D VAS Score		
n	65	64
MW (SD)	58,2 (17,40)	56,7 (17,14)
Median (Min; Max)	60,0 (21; 95)	52,5 (5; 95)
Q1, Q3	50,0; 70,0	50,0; 70,0
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (gemäß Stratifizierungsfaktor), n (%)		
ja	38 (58,5)	37 (57,8)
nein	27 (41,5)	27 (42,2)
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (tatsächlich), n (%)		
ja	40 (61,5)	37 (57,8)
nein	25 (38,5)	27 (42,2)
Besuche einer Notaufnahme aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
keine	43 (66,2)	44 (68,8)
ja	17 (26,2)	18 (28,1)
1 Besuch	10 (15,4)	9 (14,1)
2 Besuche	2 (3,1)	4 (6,3)
3 Besuche	2 (3,1)	4 (6,3)
4 Besuche	1 (1,5)	0 (0,0)
5 Besuche	0 (0,0)	1 (1,6)
6 Besuche	2 (3,1)	0 (0,0)
unbekannt	5 (7,7)	2 (3,1)
Krankenhausaufenthalte über Nacht aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
keine	18 (27,7)	16 (25,0)
ja	43 (66,2)	45 (70,3)
1 Krankenhausaufenthalt	12 (18,5)	14 (21,9)
2 Krankenhausaufenthalte	8 (12,3)	6 (9,4)
3 Krankenhausaufenthalte	4 (6,2)	10 (15,6)
4 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	2 (3,1)
5 Krankenhausaufenthalte	3 (4,6)	6 (9,4)
6 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	1 (1,6)
7 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	1 (1,6)
8 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)

Studie	ADAPT	
	Efgartigimod ^a N =65	Placebo ^a N =64
Behandlungsgruppe Merkmal Statistisches Maß Gruppe		
9 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
10 Krankenhausaufenthalte	3 (4,6)	0 (0,0)
11 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
12 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
14 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
18 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
19 Krankenhausaufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
26 Krankenhausaufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
34 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
40 Krankenhausaufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
unbekannt	4 (6,2)	3 (4,7)
Aufenthalte auf einer Intensivstation aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	10 (15,4)	12 (18,8)
nein	52 (80,0)	49 (76,6)
1 Aufenthalt	6 (9,2)	10 (15,6)
2 Aufenthalte	2 (3,1)	0 (0,0)
3 Aufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
5 Aufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
7 Aufenthalte	0 (0,0)	1 (1,6)
8 Aufenthalte	1 (1,5)	0 (0,0)
unbekannt	3 (4,6)	3 (4,7)
Reguläre Verwendung einer Atemmaske, n (%)		
ja	1 (1,5)	2 (3,1)
nein	64 (98,5)	62 (96,9)
Verwendung einer Ernährungssonde aufgrund der Myasthenia gravis, n (%)		
ja	4 (6,2)	6 (9,4)
nein	60 (92,3)	57 (89,1)
unbekannt	1 (1,5)	1 (1,6)
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)		

Beschreiben Sie die Studien zusammenfassend. In der Beschreibung der Studien sollten Informationen zur Behandlungsdauer sowie zu geplanter und tatsächlicher Beobachtungsdauer enthalten sein. Sofern sich die Beobachtungsdauer zwischen den relevanten Endpunkten unterscheidet, sind diese unterschiedlichen Beobachtungsdauern endpunktbezogen anzugeben. Beschreiben Sie zudem, ob und aus welchem Anlass verschiedene Datenschnitte durchgeführt wurden oder noch geplant sind. Geben Sie dabei auch an, ob diese Datenschnitte jeweils vorab (d.h. im statistischen Analyseplan) geplant waren. In der Regel ist nur die Darstellung von a priori geplanten oder von Zulassungsbehörden geforderten Datenschnitten erforderlich. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Sollte es Unterschiede zwischen den Studien geben, weisen Sie in einem erläuternden Text darauf hin.

Studiendesign

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, Placebo-kontrollierte, doppelt-verblindete Phase-III-Studie über 26 Wochen, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Im Rahmen der Studie durchliefen die Patienten eine 2-wöchige Screening-Phase. Patienten, die alle Einschlusskriterien und keines der Ausschlusskriterien erfüllten, durchliefen einen initialen, 8-wöchigen Behandlungszyklus, der in eine 3-wöchige Behandlungsperiode und eine 5-wöchige Follow-up-Periode unterteilt war. Auf den Behandlungszyklus folgte eine Phase variabler Länge, in der keine Behandlung mit der Studienmedikation erfolgte. Bei Erfüllen der folgenden Kriterien konnten die Patienten in einen neuen Behandlungszyklus eintreten:

- Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. der 3-wöchigen Behandlungsphase und der 5-wöchigen Follow-up-Phase)
- MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte, wobei $> 50\%$ des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten
- Der nachfolgende Behandlungszyklus musste \leq Tag 127 begonnen werden und innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden
- Studienteilnehmer, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus auf die Behandlung ansprachen, mussten dieses Ansprechen verloren haben (< 2 Punkte Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores in Behandlungszyklus n (Cn) im Vergleich zu Baseline des Behandlungszyklus (CnB))

Zu Studienbeginn wurden die Studienteilnehmer mittels Interactive Response Technology (IRT) im Verhältnis 1:1 in die Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo randomisiert. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Japaner (ja, nein), AChR-AK-Status (positiv, negativ) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein).

Es wurden erwachsene Patienten im Alter ab 18 Jahren eingeschlossen (in Japan wurden Patienten im Alter von ≥ 20 Jahren eingeschlossen), die an einer generalisierten Myasthenia gravis gemäß der MGFA Klassen I bis IVb litten. Die Studienteilnehmer mussten zudem einen MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte haben und eine stabile Dosis SoC-Behandlung erhalten, die wie folgt definiert war:

- Nicht-steroidale Immunsuppressiva (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid): Die Behandlung musste mindestens sechs Monate vor dem Screening begonnen haben und durfte innerhalb von drei Monaten vor dem Screening nicht verändert worden sein.
- Steroide: Die Behandlung musste mindestens drei Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb des Monats vor dem Screening nicht verändert worden sein.
- Acetylcholinesterase (AChE-) Inhibitoren: Es musste eine stabile Dosis, ohne Dosisescalation innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening, vorliegen.

Die Behandlung der Patienten mittels SoC wurde im Rahmen der Studie fortgeführt. Die Anwendung von anderen IgG-Therapien, monoklonalen Antikörpern zur Immunmodulation, Vakzinen und Rescue-Therapien, sowie Veränderungen der bestehenden Myasthenia gravis-Therapie waren nicht gestattet und führten zum Ausschluss aus der Studie.

Die Studienteilnehmer erhielten in jedem Behandlungszyklus vier Infusionen von Efgartigimod, im Abstand von jeweils einer Woche, in einer Dosis von 10 g/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1.200 mg. 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. Infusionen von Placebo wurden bei Patienten im Kontrollarm analog verabreicht.

Als primärer Wirksamkeitsendpunkt der Studie wurde der Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 2 Punkte, über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen, im ersten Behandlungszyklus analysiert. Sekundäre und tertiäre Endpunkte der Studie basierten auf dem MG-ADL-Fragebogen, dem QMG-Fragebogen und dem MG-QoL15r. Darüber hinaus wurden auf Basis des MGC-Fragebogens sowie dem EQ-5D-5L-Fragebogens und der EQ-5D VAS explorative Endpunkte erhoben.

Studienpopulation

Etwa 77 % der Studienteilnehmer der Studie ADAPT waren AChR-AK positiv (5). Für das vorliegende Dossier wurde die Studienpopulation gemäß dem zugelassenen Anwendungsgebiet von Efgartigimod auf Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zugeschnitten. Entsprechend wird im Folgenden die Patientenpopulation der AChR-AK positiven Patienten charakterisiert.

In die Studie ADAPT wurden Patienten ≥ 18 Jahre mit generalisierter Myasthenia gravis eingeschlossen. Die Studienpopulation bestand zu einem geringfügig höheren Anteil aus weiblichen Studienteilnehmern (Efgartigimod: 70,8 bzw. Placebo: 62,5 %) als männlichen Studienteilnehmern (Efgartigimod: 29,2% bzw. Placebo: 37,5%). AChR-AK positive Patienten, die Efgartigimod erhielten, waren im Mittel 44,7 Jahre alt. Das mittlere Alter bei Studieneinschluss betrug im Placebo-Arm 49,7 Jahre. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich weiß (Efgartigimod: 83,1 % bzw. Placebo: 87,5 %) und kamen zu einem großen Teil aus der EU (Efgartigimod: 38,5 bzw. Placebo: 42,2 %) (Tabelle 4-21). Über die Hälfte aller Studienteilnehmer erhielt eine begleitende Therapie mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva. Die häufigste Begleittherapie in beiden Studienarmen stellen AChE-Inhibitoren dar (5). Der Schweregrad der Erkrankung gemäß MGFA Klassifikation war gleichmäßig auf die MGFA Klassen II und IIIB verteilt (Tabelle 4-22).

Beobachtungsdauer

Die mittlere Beobachtungsdauer der Studienteilnehmer innerhalb der Studie ADAPT betrug in beiden Studienarmen etwa 151 Tage (Tabelle 4-23). Die tatsächliche Beobachtungsdauer war somit kürzer als die geplante Beobachtungsdauer von 182 Tagen (26 Wochen). Gemäß G-BA ist für die Beurteilung des Zusatznutzens einer Therapie in einer chronischen Indikation wie der Myasthenia gravis eine Studiendauer von mindestens 24 Wochen gefordert. Einzelne Aspekte des Nutzens oder Schadens können gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 auch in kürzeren Studien betrachtet werden (3). Da Patienten bei einer schnell wirksamen Therapie bereits innerhalb eines Zeitraums von weniger als 24 Wochen eine signifikante Verbesserung ihrer Symptomatik wahrnehmen können, erachtet die argenx Germany GmbH die vorgelegten Daten zur Studie ADAPT als valide um Therapieeffekte bezüglich der Morbidität und der gesundheitsbezogenen Lebensqualität sowie die Verträglichkeit von Efgartigimod angemessen bewerten zu können.

Fast alle Studienteilnehmer beider Behandlungsarme traten in die open-label Studie ADAPT+ über, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten (Tabelle 4-24). Dies war ab Tag 127 der Studie ADAPT möglich, sofern eine erneute Behandlung angezeigt war. Nur wenige Studienteilnehmer beider Studienarme brachen die Studie ab (Tabelle 4-25).

Tabelle 4-23: Beobachtungsdauer in Tagen (ITT⁺-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Beobachtungsdauer^c		
n	65	64
MW (SD)	151,7 (21,93)	151,1 (32,15)
Median (Min; Max)	142,0 (68; 185)	142,0 (16; 192)
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. c: Die Beobachtungsdauer ist definiert als der Zeitraum ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis zum Austritt des Patienten aus der Studie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>		

Tabelle 4-24: Studienwechsel (ITT⁺-Population) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Insgesamt		
Übertritt in die Studie ADAPT+	62	54
Behandlungszyklus 1		
Studienteilnehmer mit einem Behandlungszyklus	14	21
Übertritt in die Studie ADAPT+	12	13
Behandlungszyklus 2		
Studienteilnehmer mit zwei Behandlungszyklen	44	42
Übertritt in die Studie ADAPT+	43	40
Behandlungszyklus 3		
Studienteilnehmer mit drei Behandlungszyklen	7	1
Übertritt in die Studie ADAPT+	7	1
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>		

Tabelle 4-25: Studienabbrüche (Safety⁺) – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

	Efgartigimod^a N = 65 ^b	Placebo^a N = 64 ^b
Insgesamt		
kein Studienabbruch	63	58
UE	1	0
Entscheidung des Arztes	0	1
Entscheidung des Sponsors	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	4
andere Gründe	0	1
Behandlungszyklus 1		
kein Studienabbruch	64	59
Entscheidung des Arztes	0	1
Entscheidung des Sponsors	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	3
andere Gründe	0	1
Behandlungszyklus 2		
kein Studienabbruch	50	42
UE	1	0
Zurücknahme der Einwilligungserklärung	0	1
Behandlungszyklus 3		
kein Studienabbruch	7	1
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5)		

Datenschnitte

Entsprechend des Studienprotokolls erfolgte für die Studie ADAPT keine Interimsanalyse. Der finale Datenschnitt erfolgte am 06.04.2020 (5, 6).

Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studie wurde vor allem in Studienzentren in Europa sowie in Kanada, den USA und Japan durchgeführt. So stammt die Mehrheit der Studienteilnehmer aus Europa und ist kaukasischer Abstammung (Tabelle 4-21). Es konnte in den Analysen keine regionsbedingte Effektmodifikation identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.3.2). Weiterhin liegen keine Hinweise auf pharmakodynamische oder pharmakokinetische Unterschiede zwischen unterschiedlichen Bevölkerungsgruppen vor, als dass sie sich auf die Studienergebnisse sowie ihre Interpretation im deutschen Kontext auswirken würden (65).

Die für das vorliegende Dossier relevanten Patienten der Studie ADAPT waren AChR-AK positiv. Hierbei handelt es sich um den häufigsten Serotyp bei Myasthenia gravis Patienten, der in der deutschen Patientenpopulation ebenfalls am verbreitetsten ist (24, 37).

Insgesamt erweisen sich die Daten unter Berücksichtigung der allgemeinen Unsicherheiten, die mit der Übertragbarkeit von klinischen Daten einhergehen, als auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar.

4.3.1.2.2 Verzerrungspotential auf Studienebene

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der RCT auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-26: Verzerrungspotential auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie und Placebo zusätzlich zu der Standardtherapie. Es erfolgte eine Stratifizierung nach Japaner (ja, nein), AChR-AK Status (positiv, negativ) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein).

Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzustufen.

4.3.1.3 Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens beruht. Geben Sie dabei an, welche dieser Endpunkte in den relevanten Studien jeweils untersucht wurden. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-27: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Mortalität	Morbidität				Gesundheitsbezogene Lebensqualität	Verträglichkeit	
	Todesfälle ^a	MG-ADL	QMG	MGC	EQ-5D VAS	MG-QoL15r	UE	Suizidalität
ARGX-113-1704 (ADAPT)	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja	ja
a: Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, dokumentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.								

4.3.1.3.1 Endpunkte – RCT

Die Ergebnisdarstellung für jeden Endpunkt umfasst 3 Abschnitte. Zunächst soll für jede Studie das Verzerrungspotenzial auf Endpunktebene in einer Tabelle zusammengefasst werden. Dann sollen die Ergebnisse der einzelnen Studien zu dem Endpunkt tabellarisch dargestellt und in einem Text zusammenfassend beschrieben werden. Anschließend sollen die Ergebnisse, wenn möglich und sinnvoll, in einer Meta-Analyse zusammengefasst und beschrieben werden.

Die tabellarische Darstellung der Ergebnisse für den jeweiligen Endpunkt soll mindestens die folgenden Angaben enthalten:

- Ergebnisse der ITT-Analyse
- Zahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind inkl. Angaben zur Häufigkeit von und zum Umgang mit nicht oder nicht vollständig beobachteten Patienten (bei Verlaufsbeobachtungen pro Messzeitpunkt)
- dem Endpunkt entsprechende Kennzahlen pro Behandlungsgruppe
- bei Verlaufsbeobachtungen Werte zu Studienbeginn und Studienende inklusive Standardabweichung
- bei dichotomen Endpunkten die Anzahlen und Anteile pro Gruppe sowie Angabe des relativen Risikos, des Odds Ratios und der absoluten Risikoreduktion
- entsprechende Maße bei weiteren Messniveaus
- Effektschätzer mit zugehörigem Standardfehler
- Angabe der verwendeten statistischen Methodik inklusive der Angabe der Faktoren, nach denen ggf. adjustiert wurde.

Unterschiedliche Beobachtungszeiten zwischen den Behandlungsgruppen sollen durch adäquate Analysen (z.B. Überlebenszeitanalysen) adressiert werden, und zwar für alle Endpunkte (einschließlich UE nach den nachfolgend genannten Kriterien), für die eine solche Analyse aufgrund deutlich unterschiedlicher Beobachtungszeiten erforderlich ist.

Bei Überlebenszeitanalysen soll die Kaplan-Meier-Kurve einschließlich Angaben zu den Patienten unter Risiko im Zeitverlauf (zu mehreren Zeitpunkten) abgebildet werden. Dabei ist für jeden Endpunkt, für den eine solche Analyse durchgeführt wird, eine separate Kaplan-Meier-Kurve darzustellen.

Zu mit Skalen erhobenen patientenberichteten Endpunkten (z.B. zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität oder zu Symptomen) sind immer auch die Werte im Studienverlauf anzugeben, auch als grafische Darstellung, sowie eine Auswertung, die die über den Studienverlauf ermittelten Informationen vollständig berücksichtigt (z.B. als Symptomlast über die Zeit, geschätzt mittels MMRM-Analyse [falls aufgrund der Datenlage geeignet]). Die Auswertung von Responderanalysen mittels klinischer Relevanzschwellen bei komplexen Skalen soll nach dem folgenden Vorgehen erfolgen:

1. Falls in einer Studie Responderanalysen unter Verwendung einer MID präspezifiziert sind und das Responsekriterium mindestens 15 % der Skalenspannweite des verwendeten Erhebungsinstruments entspricht, sind diese Responderanalysen für die Bewertung darzustellen.

2. Falls präspezifiziert Responsekriterien im Sinne einer MID unterhalb von 15 % der Skalenspannweite liegen, bestehen in diesen Fällen und solchen, in denen gar keine Responsekriterien präspezifiziert wurden, aber stattdessen Analysen kontinuierlicher Daten zur Verfügung stehen, verschiedene Möglichkeiten. Entweder können post hoc spezifizierte Analysen mit einem Responsekriterium von genau 15 % der Skalenspannweite dargestellt werden. Alternativ können Analysen der kontinuierlichen Daten dargestellt werden, für die Relevanzbewertung ist dabei auf ein allgemeines statistisches Maß in Form von standardisierten Mittelwertdifferenzen (SMDs, in Form von Hedges' g) zurückzugreifen. Dabei ist eine Irrelevanzschwelle als Intervall von -0,2 bis 0,2 zu verwenden: Liegt das zum Effektschätzer korrespondierende Konfidenzintervall vollständig außerhalb dieses Irrelevanzbereichs, wird davon ausgegangen, dass die Effektstärke nicht in einem sicher irrelevanten Bereich liegt. Dies soll gewährleisten, dass der Effekt hinreichend sicher mindestens als klein angesehen werden kann.

3. Liegen sowohl geeignete Responderanalysen (Responsekriterium präspezifiziert mindestens 15 % der Skalenspannweite oder post hoc genau 15 % der Skalenspannweite) als auch Analysen stetiger Daten vor, sind die Responderanalysen darzustellen.

Zu unerwünschten Ereignissen (UE) sind folgende Auswertungen vorzulegen:

1. Gesamtrate UE,

2. Gesamtrate schwerwiegender UE (SUE),

3. Gesamtrate der Abbrüche wegen UE,

4. Gesamtraten von UE differenziert nach Schweregrad, sofern dies in der/den relevante/n Studie/n erhoben wurde (z.B. gemäß CTCAE und/oder einer anderen etablierten bzw. validierten indikationsspezifischen Klassifikation) einschließlich einer Abgrenzung schwerer und nicht schwerer UE,

5. zu den unter 1, 2 und 4 genannten Kategorien (UE ohne weitere Differenzierung, SUE, UE differenziert nach Schweregrad) soll zusätzlich zu den Gesamtraten die Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen (als System Organ Class [SOCs] und Preferred Terms [PT] nach MedDRA) jeweils nach folgenden Kriterien erfolgen:

- UE (unabhängig vom Schweregrad): Ereignisse, die bei mindestens 10% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- Schwere UE (z.B. CTCAE-Grad ≥ 3) und SUE: Ereignisse, die bei mindestens 5% der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind

- zusätzlich für alle Ereignisse unabhängig vom Schweregrad: Ereignisse, die bei mindestens 10 Patienten UND bei mindestens 1 % der Patienten in einem Studienarm aufgetreten sind.

6. A priori definierte UE von besonderem Interesse [AESI]) sowie prädefinierte SOC-übergreifende UE-Auswertungen (z.B. als Standardised MedDRA Queries, SMQs) sollen unabhängig von der Ereignisrate dargestellt werden und zwar differenziert nach Schweregrad (dargestellt als Gesamtrate und differenziert nach Schweregrad, nicht schwer, schwer, schwerwiegend).

7. zu Kategorie 3: Die Abbruchgründe auf SOC/PT-Ebene müssen vollständig, jedoch nur deskriptiv dargestellt werden.

Sofern bei der Erhebung unerwünschter Ereignisse erkrankungsbezogenen Ereignisse (z. B. Progression, Exazerbation) berücksichtigt werden (diese Ereignisse also in die UE-Erhebung eingehen), sollen für die Gesamtraten (UE, schwere UE und SUE) zusätzliche UE-Analysen durchgeführt werden, bei denen diese Ereignisse unberücksichtigt bleiben. Alle Auswertungen zu UE können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine Darstellung ausschließlich in Modul 5 ist nicht ausreichend. Davon unbenommen sind die Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE), sowie die für die Gesamtaussage zum Zusatznutzen herangezogenen Ergebnisse im vorliegenden Abschnitt darzustellen.

Auswertungen zu den im Abschnitt 4.3.1.2.1 aufgeführten Datenschnitten sollen vollständig, d.h. für alle erhobenen relevanten Endpunkte, durchgeführt und vorgelegt werden. Das gilt auch dann wenn ein Datenschnitt ursprünglich nur zur Auswertung einzelner Endpunkte geplant war. Auf die Darstellung der Ergebnisse einzelner Endpunkte eines Datenschnitts bzw. eines gesamten Datenschnitts kann verzichtet werden, wenn hierdurch kein wesentlicher Informationsgewinn gegenüber einem anderen Datenschnitt zu erwarten ist (z. B. wenn die Nachbeobachtung zu einem Endpunkt bereits zum vorhergehenden Datenschnitt nahezu vollständig war oder ein Datenschnitt in unmittelbarer zeitlicher Nähe zu einem anderen Datenschnitt liegt).

Falls für die Auswertung eine andere Population als die ITT-Population herangezogen wird, soll diese benannt (z.B. Safety-Population) und definiert werden.

Sofern mehrere Studien vorliegen, sollen diese in einer Meta-Analyse zusammengefasst werden, wenn die Studien aus medizinischen (z. B. Patientengruppen) und methodischen (z. B. Studiendesign) Gründen ausreichend vergleichbar sind. Es ist jeweils zu begründen, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde oder warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Sofern die vorliegenden Studien für eine Meta-Analyse geeignet sind, sollen die Meta-Analysen als Forest-Plot dargestellt werden. Die Darstellung soll ausreichende Informationen zur Einschätzung der Heterogenität der Ergebnisse zwischen den Studien in Form von geeigneten statistischen Maßzahlen enthalten (siehe Abschnitt 4.2.5.3). Eine Gesamtanalyse aller Patienten aus mehreren Studien ohne Berücksichtigung der Studienzugehörigkeit (z. B. Gesamt-Vierfeldertafel per Addition der Einzel-Vierfeldertafeln) soll vermieden werden, da so die Heterogenität nicht eingeschätzt werden kann.

4.3.1.3.1.1 Mortalität

In der Studie ADAPT wurden keine Endpunkte zur Nutzendimension Mortalität erhoben. Die Dokumentation von Todesfällen erfolgte innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Während der Studie traten keine Todesfälle auf.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-28: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Der MG-ADL ist ein Myasthenie-spezifischer Fragebogen, der acht Aktivitäten des täglichen Lebens, die typischerweise durch die Myasthenia gravis beeinträchtigt werden, erfasst. Jede Frage wird anhand einer Bewertungsskala von null bis drei bewertet, sodass sich ein Gesamtscore zwischen null und 24 ergibt, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren.</p> <p>Die Erhebung des MG-ADL erfolgte zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle. Die Beantwortung des Fragebogens erfolgte dabei durch die Patienten, während die Dokumentation durch das Studienpersonal erfolgte.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT⁺-Population. • Die ITT⁺-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.

Studie	Operationalisierung
	<p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-ADL-Scores bis Woche 26 • AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen • AUC des MG-ADL-Scores über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2 • Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des MG-ADL-Scores</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, ARR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen <p><u>Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten bzw. dritten Behandlungszyklus</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • Mediane Zeit bis zum Ereignis sowie 95 %-KI • HR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
	<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 6, 7)</p>

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-ADL erfolgte anhand der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Analysen, die nach den Vorgaben der Verfo des G-BA post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten. Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des MG-ADL-Scores

Tabelle 4-30: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MG-ADL“ eingegangen sind (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
MG-ADL-Gesamtscore		
Baseline	65 (100,0) 9,0 (2,48)	64 (100,0) 8,6 (2,14)
Woche 1	65 (100,0) 6,9 (3,26)	61 (95,3) 7,5 (2,78)
Woche 2	65 (100,0) 5,4 (3,36)	63 (98,4) 7,1 (2,82)
Woche 3	64 (98,5) 4,9 (3,56)	63 (98,4) 7,1 (3,01)
Woche 4	63 (96,9) 4,4 (3,52)	62 (96,9) 6,8 (3,03)
Woche 5	61 (93,8) 4,6 (3,60)	59 (92,2) 6,7 (3,04)
Woche 6	63 (96,9) 5,0 (3,56)	62 (96,9) 7,0 (3,57)
Woche 7	63 (96,9) 5,7 (3,62)	61 (95,3) 6,8 (3,13)
Woche 8	63 (96,9) 6,8 (3,79)	61 (95,3) 6,7 (3,12)
Woche 10	63 (96,9) 6,9 (4,02)	59 (92,2) 7,6 (3,37)
Woche 12	63 (96,9) 5,2 (3,69)	56 (87,5) 7,0 (3,13)
Woche 14	62 (95,4) 5,7 (4,00)	58 (90,6) 6,9 (3,24)
Woche 16	64 (98,5) 6,3 (3,55)	58 (90,6) 6,7 (3,13)
Woche 18	62 (95,4) 7,2 (4,19)	55 (85,9) 7,1 (3,18)
Woche 20	56 (86,2) 7,4 (4,22)	50 (78,1) 7,6 (3,60)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
Woche 22	23 (35,4) 5,5 (4,50)	23 (35,9) 5,7 (3,27)
Woche 24	19 (29,2) 6,2 (5,02)	19 (29,7) 5,7 (2,65)
Woche 26	18 (27,7) 6,8 (5,37)	16 (25,0) 5,8 (3,23)

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population
c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Da alle Studienteilnehmer einen Wert zu Baseline aufwiesen entspricht die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, der Rücklaufquote.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung des MG-ADL-Scores im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline inklusive des Standardfehlers (SE) grafisch dargestellt:

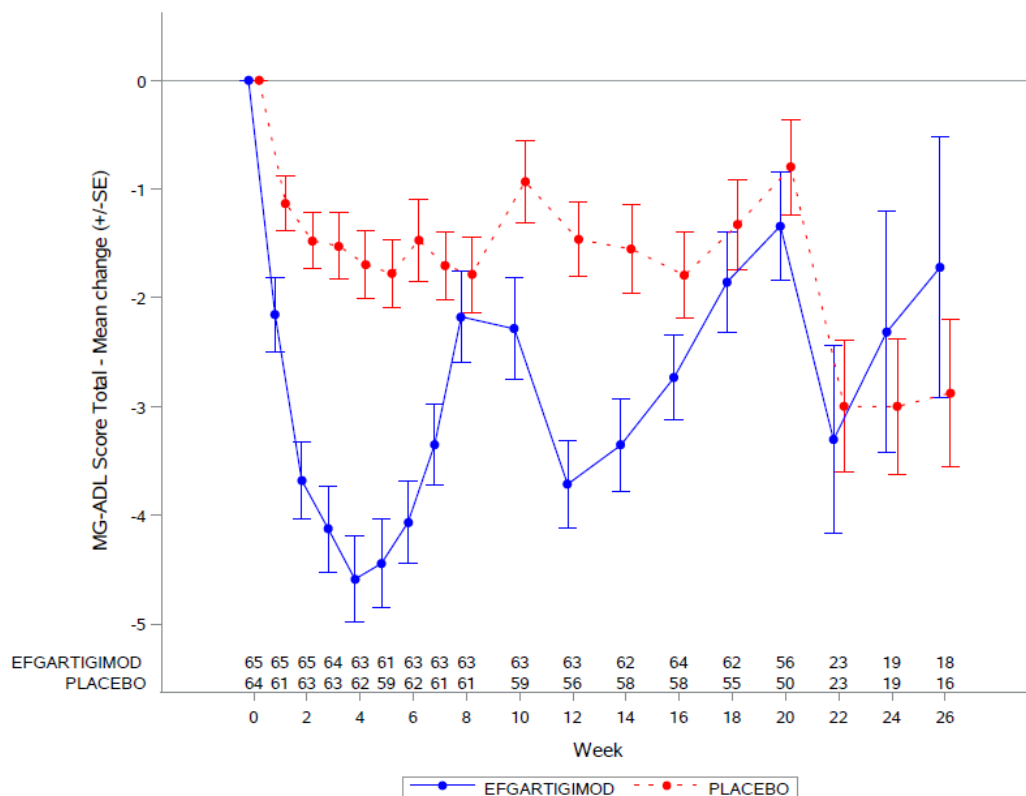


Abbildung 4-3: Veränderung des MG-ADL-Scores (SE) im Studienverlauf im Vergleich zu Baseline (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)
Quelle: (4)

In Tabelle 4-30 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des MG-ADL-Scores über die Studiendauer von 26 Wochen der Studie ADAPT dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen bis Woche 20 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Aus diesem Grund erfolgt die kontinuierliche Analyse des Endpunktes MG-ADL-Score bis Woche 20. Ergänzend erfolgt eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26. Da Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten konnten, zeigte sich ab diesem Zeitpunkt eine Verringerung der Rücklaufquote.

Unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, ist innerhalb der ersten vier Studienwochen eine starke Verbesserung des MG-ADL-Scores zu beobachten. In den darauffolgenden Wochen ist zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befinden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder stehen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß ist wie zu Studienbeginn. Unter Placebo in Kombination mit der Standardtherapie war innerhalb der ersten vier Studienwochen eine geringe Verbesserung des MG-ADL-Scores zu beobachten. Im weiteren Studienverlauf verblieb der Score auf einem annähernd konstanten Niveau. In beiden Studienarmen war nach Woche 20 eine abrupte Verringerung des MG-ADL Scores zu beobachten, da Studienteilnehmer, die eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertraten.

AUC des MG-ADL-Scores

Tabelle 4-31: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 20 Wochen								
Efgartigimod	65	65	9,0 (2,48)	65	-59,9 (45,70)	-43,4 (8,30)	-29,0 [-43,94; -13,99] < 0,001	-0,68 [-1,035; -0,328]
Placebo	64	64	8,6 (2,14)	64	-29,5 (42,89)	-14,4 (8,51)		
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population. c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>								

Anhand der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung gemessen mithilfe des MG-ADL-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -43,4 (8,30)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): -14,4 (8,51)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -29,0 [-43,94; -13,99]; $p < 0,001$).

Sensitivitätsanalyse zur AUC des MG-ADL-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen dargestellt.

Tabelle 4-32: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungsarm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 26			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 26 Wochen								
Efgartigimod	65	65	9,0 (2,48)	65	-76,6 (60,08)	-55,6 (10,92)	-35,4 [-55,11; -15,70] 0,001	-0,64 [-0,988; -0,285]
Placebo	64	64	8,6 (2,14)	64	-39,4 (56,17)	-20,2 (11,20)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl der Patienten in der ITT ⁺ -Population. bc Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung gemessen mithilfe des MG-ADL-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -55,6 (10,92)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): -20,2 (11,20)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm bis Woche 20 (LS-MWD [95 %-KI]: -35,47 [-55,11; -15,70]; $p = 0,001$).

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores

Tabelle 4-33: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	50 (76,9)	4,167 [1,946; 8,923]	1,731 [1,274; 2,352]	32,5 [15,6; 46,9]
Placebo	63	28 (44,4)		< 0,001	
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie</p> <p>b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>					

In der Studie ADAPT trat bei 76,9 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 44,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant und zeigte einen Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm (RR [95 %-KI]: 1,731 [1,274; 2,352]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 dargestellt.

Tabelle 4-34: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2					
Efgartigimod	51	39 (76,5)	10,725 [4,112; 27,975]	3,288 [1,871; 5,779]	53,2 [33,6; 67,1]
Placebo	43	10 (23,3)		< 0,001	
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In der Studie ADAPT trat bei 76,5 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 23,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war weiterhin statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 3,288 [1,871; 5,779]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zur Dauer bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ dargestellt.

Tabelle 4-35: Ergebnisse für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n ^c (%)	Mediane Dauer bis zum Ereignis [95 %-KI] ^d	Efgartigimod vs. Placebo
				HR ^e [95 %-KI] p-Wert
Dauer bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores				
Efgartigimod	65	57 (87,7)	35,0 [29,00; 43,00]	0,807 [0,558; 1,169] 0,257
Placebo	64	57 (89,1)	8,0 [1,00; 30,00]	
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl der Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Anzahl der Patienten mit Ereignis. d: Das 95 %-KI der medianen Dauer bis zum Ereignis wurde nach der Brookmeyer und Crowley Methode bestimmt. e: Das HR wurde auf Basis eines Cox-Proportional-Hazard Modells bestimmt. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)				

In der Studie ADAPT qualifizierten sich anhand des MG-ADL-Scores 57 Patienten (87,7 %) im Efgartigimod-Behandlungsarm und 57 Patienten (89,1 %) im Placebo-Behandlungsarm für einen zweiten Behandlungszyklus. Die mediane Zeit bis zum Ereignis betrug 35,0 Tage im Efgartigimod-Behandlungsarm bzw. 8,0 Tage im Kontrollarm. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch nicht signifikant (HR [95 %-KI]: 0,807 [0,558; 1,169]; p = 0,257).

Die entsprechenden Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen erneuten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ für die ITT⁺-Population der Studie ADAPT sind in Abbildung 4-4 dargestellt.

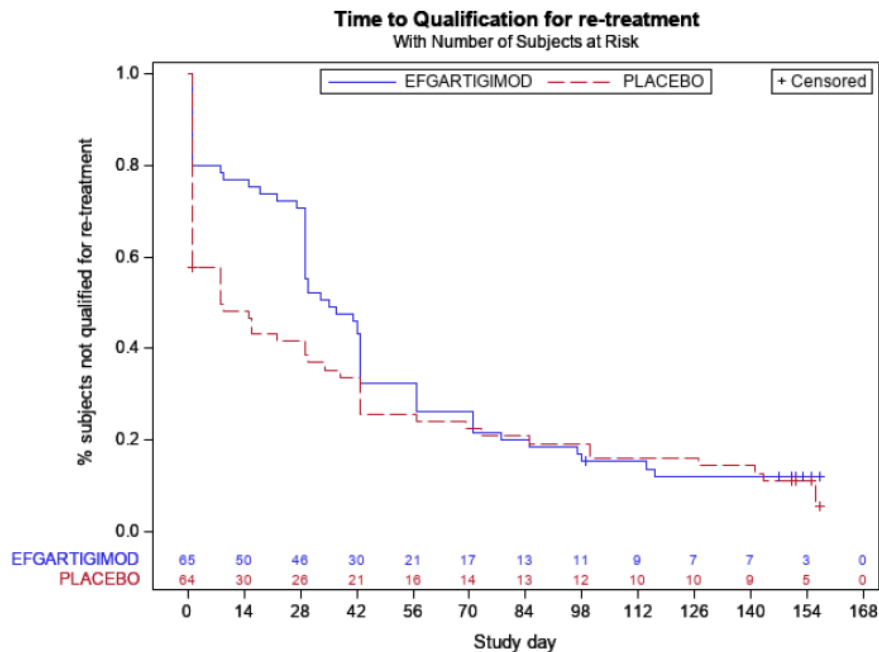


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurven für den Endpunkt „Dauer bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus anhand des MG-ADL-Scores“ (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Quelle: (5)

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.2 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-36: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Der QMG-Fragebogen besteht aus 13 Kategorien, die die Funktionen verschiedener Muskelgruppen erfassen (okulär, bulbär, Extremitäten/Nacken) und von denen einige die eventuell nachlassende Muskelkraft über die Zeit (Ausdauer) messen. Eine etwaige Beeinträchtigung wird mittels einer Bewertungsskala von null bis drei eingestuft, wodurch der Gesamtwert zwischen null und 39 Punkten liegen kann. Dabei stehen höhere Werte für eine höhere Krankheitslast.</p> <p>Der QMG-Fragebogen wurde in der ADAPT-Studie zu Baseline (Visite 1), sowie zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter nach dem MG-ADL-Fragebogen und vor anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle, erhoben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT⁺-Population. • Die ITT⁺-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des QMG-Scores bis Woche 26 • AUC des QMG-Scores über 20 Wochen • AUC des QMG-Scores über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2 <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des QMG-Scores</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) der AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsrmen

Studie	Operationalisierung
	<u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, ARR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4-6, 12, 13, 61)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheits-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des QMG erfolgte anhand der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO des G-BA post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten. Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des QMG Scores

Tabelle 4-38: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „QMG“ eingegangen sind (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
QMG-Gesamtscore		
Baseline	65 (100,0) 16,0 (5,14)	62 (96,9) 15,2 (4,39)
Woche 1	64 (98,5) 13,2 (5,12)	61 (95,3) 15,2 (4,65)
Woche 2	65 (100,0) 11,3 (5,34)	63 (98,4) 14,9 (4,89)
Woche 3	64 (98,5) 10,4 (5,40)	62 (96,9) 14,7 (4,79)
Woche 4	62 (95,4) 9,7 (5,38)	61 (95,3) 14,5 (4,77)
Woche 5	61 (93,8) 9,8 (5,78)	59 (92,2) 14,3 (5,62)
Woche 6	63 (96,9) 11,2 (5,68)	62 (96,9) 14,4 (5,31)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
Woche 7	62 (95,4) 11,6 (5,81)	61 (95,3) 14,3 (5,29)
Woche 8	62 (95,4) 12,8 (5,29)	59 (92,2) 14,1 (5,06)
Woche 10	63 (96,9) 12,8 (6,26)	59 (92,2) 14,7 (5,58)
Woche 12	63 (96,9) 11,0 (5,71)	55 (85,9) 14,6 (4,82)
Woche 14	62 (95,4) 11,4 (6,07)	58 (90,6) 14,3 (4,81)
Woche 16	64 (98,5) 12,4 (5,63)	58 (90,6) 14,4 (5,58)
Woche 18	62 (95,4) 13,2 (5,95)	54 (84,4) 14,7 (5,39)
Woche 20	56 (86,2) 13,6 (6,37)	50 (78,1) 14,5 (5,38)
Woche 22	23 (35,4) 10,9 (6,63)	23 (35,9) 12,5 (5,83)
Woche 24	18 (27,7) 12,0 (6,87)	19 (29,7) 12,5 (4,98)
Woche 26	16 (24,6) 11,4 (7,76)	13 (20,3) 13,5 (6,23)

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie
b: Anzahl der Patienten in der ITT⁺-Population.
c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Da alle Studienteilnehmer einen Wert zu Baseline aufwiesen entspricht die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, der Rücklaufquote.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung des QMG-Scores im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline inklusive SE grafisch dargestellt:

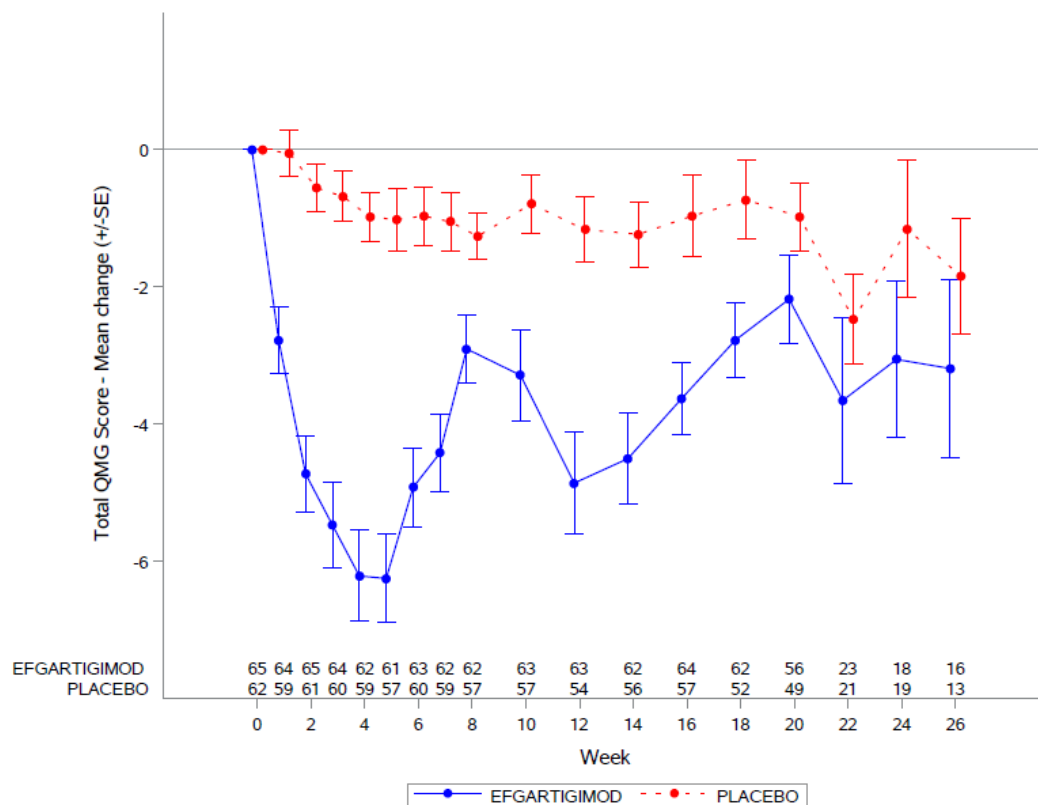


Abbildung 4-5: Veränderung des QMG-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)
Quelle: (4)

In Tabelle 4-38 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des QMG-Scores über die Studiendauer von 26 Wochen der Studie ADAPT dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen bis Woche 20 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Aus diesem Grund erfolgt die kontinuierliche Analyse des Endpunktes QMG-Scores bis Woche 20. Ergänzend erfolgt eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26. Da Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten konnten, zeigte sich ab diesem Zeitpunkt eine Verringerung der Rücklaufquote.

Unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, ist innerhalb der ersten vier Studienwochen eine starke Verbesserung des QMG-Scores zu beobachten. In den darauffolgenden vier Wochen ist zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befinden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder stehen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß ist wie zu Studienbeginn. Unter Placebo in Kombination mit der Standardtherapie war innerhalb der ersten vier Studienwochen eine geringe Verbesserung des QMG-Scores zu beobachten. Im weiteren Studienverlauf verblieb der Score auf einem annähernd konstanten Niveau. In beiden Studienarmen war nach Woche 20 eine abrupte Verringerung des QMG-Scores zu beobachten, da Studienteilnehmer, die eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertraten.

AUC des QMG-Scores

Tabelle 4-39: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 20 Wochen								
Efgartigimod	65	65	16,0 (5,14)	65	-80,8 (76,77)	-62,9 (12,37)	-59,0 [-81,08; -37,02] < 0,001	-0,92 [-1,283; -0,555]
Placebo	64	62	15,2 (4,39)	62	-19,5 (53,03)	-3,8 (12,90)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl der Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Abnahme des QMG-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -62,9 (12,37)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Abnahme beobachtet werden (LS-MW (SE): -3,8 (12,90)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -59,0 [-81,08; -37,02]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zur AUC des QMG-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen dargestellt.

Tabelle 4-40: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 26 Wochen								
Efgartigimod	65	65	16,0 (5,14)	65	-104,0 (100,57)	-81,0 (16,34)	-75,2 [-104,30; -46,11] < 0,001	-0,89 [-1,254; -0,529]
Placebo	64	62	15,2 (4,39)	62	-26,0 (69,94)	-5,8 (17,03)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl der Patienten in der ITT ⁺ -Population. c: Anzahl der Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des QMG-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Abnahme des QMG-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -81,0 (16,34)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Abnahme beobachtet werden (LS-MW (SE): -5,8 (17,03)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod und bestätigt den Vorteil von Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm bis Woche 20 (LS-MWD [95 %-KI]: -75,2 [-104,30; -46,11]; p < 0,001).

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores

Tabelle 4-41: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	46 (70,8)	19,368 [7,488; 50,096]	6,369 [3,114; 13,029]	59,7 [44,0; 70,8]
Placebo	63	7 (11,1)		< 0,001	
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In der Studie ADAPT trat bei 70,8 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 11,1 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 6,369 [3,114; 13,029]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 dargestellt.

Tabelle 4-42: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2					
Efgartigimod	51	24 (47,1)	3,358 [1,341; 8,407]	2,248 [1,174; 4,306]	26,1 [6,8; 42,6]
Placebo	43	9 (20,9)		0,010	

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population
c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod.
d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

In der Studie ADAPT trat bei 47,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 20,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,248 [1,174; 4,306]; p = 0,010).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.3 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-43: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Der MGC-Fragebogen erfasst anhand von zehn Fragen und einer Ordinalskala mit vier Kategorien die Symptome der Myasthenia gravis und beinhaltet sowohl Fragen, die auf Grundlage einer ärztlichen Untersuchung beantwortet werden, als auch solche, die auf Basis des Patientenberichts beantwortet werden. Die Items des MGC beziehen sich auf die Muskelstärke und die bulbäre Funktion, wobei bulbäre Beeinträchtigungen stärker gewichtet werden als okuläre Beeinträchtigungen. Auf diese Weise kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von null bis 50 annehmen.</p> <p>Die Erhebung des MGC-Fragebogens erfolgte innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) vorzugsweise durch dieselben geschulten Mitarbeiter vor allen anderen studienspezifischen Prozeduren, mit Ausnahme der Gewichtskontrolle.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT⁺-Population. Die ITT⁺-Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> Veränderung des MGC-Scores bis Woche 26 AUC des MGC-Scores über 20 Wochen AUC des MGC-Scores über 26 Wochen Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1 Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2 <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des MGC-Scores</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind MW (SD) und LS-MW (SE) der AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen

Studie	Operationalisierung
	<u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, ARR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4-6, 15, 16, 61)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-44: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheits-spezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MGC erfolgte anhand der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO des G-BA post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten. Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des MGC-Scores

Tabelle 4-45: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MGC“ eingegangen sind (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	N ^c (%) MW (SD)	
MGC-Gesamtscore		
Baseline	65 (100,0) 18,6 (6,08)	64 (100,0) 18,1 (5,18)
Woche 1	64 (98,5) 14,7 (6,57)	60 (93,8) 16,2 (5,41)
Woche 2	65 (100,0) 11,4 (6,49)	63 (98,4) 16,0 (6,34)
Woche 3	64 (98,5) 9,8 (6,23)	63 (98,4) 14,9 (6,37)
Woche 4	63 (96,9) 9,2 (6,47)	61 (95,3) 14,8 (6,77)
Woche 5	61 (93,8) 9,5 (6,74)	59 (92,2) 14,5 (6,98)
Woche 6	63 (96,9) 10,8 (6,61)	62 (96,9) 15,0 (7,25)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	N ^c (%) MW (SD)	
Woche 7	63 (96,9) 11,9 (6,99)	60 (93,8) 15,1 (7,05)
Woche 8	63 (96,9) 14,4 (7,55)	61 (95,3) 14,5 (6,48)
Woche 10	63 (96,9) 13,5 (7,66)	59 (92,2) 15,4 (7,34)
Woche 12	63 (96,9) 10,6 (6,73)	54 (84,4) 14,3 (6,93)
Woche 14	62 (95,4) 10,8 (7,10)	56 (87,5) 14,4 (7,16)
Woche 16	63 (96,9) 12,1 (7,27)	57 (89,1) 13,8 (7,40)
Woche 18	62 (95,4) 14,3 (7,99)	53 (82,8) 15,0 (7,31)
Woche 20	55 (84,6) 15,4 (8,07)	48 (75,0) 15,0 (7,75)
Woche 22	23 (35,4) 11,4 (8,27)	22 (34,3) 11,6 (8,18)
Woche 24	18 (27,7) 13,4 (9,68)	19 (29,7) 12,0 (7,25)
Woche 26	15 (23,1) 14,1 (10,75)	12 (18,8) 13,6 (6,60)

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population
c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Da alle Studienteilnehmer einen Wert zu Baseline aufwiesen entspricht die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, der Rücklaufquote.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung des MGC-Scores im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline inklusive SE grafisch dargestellt:

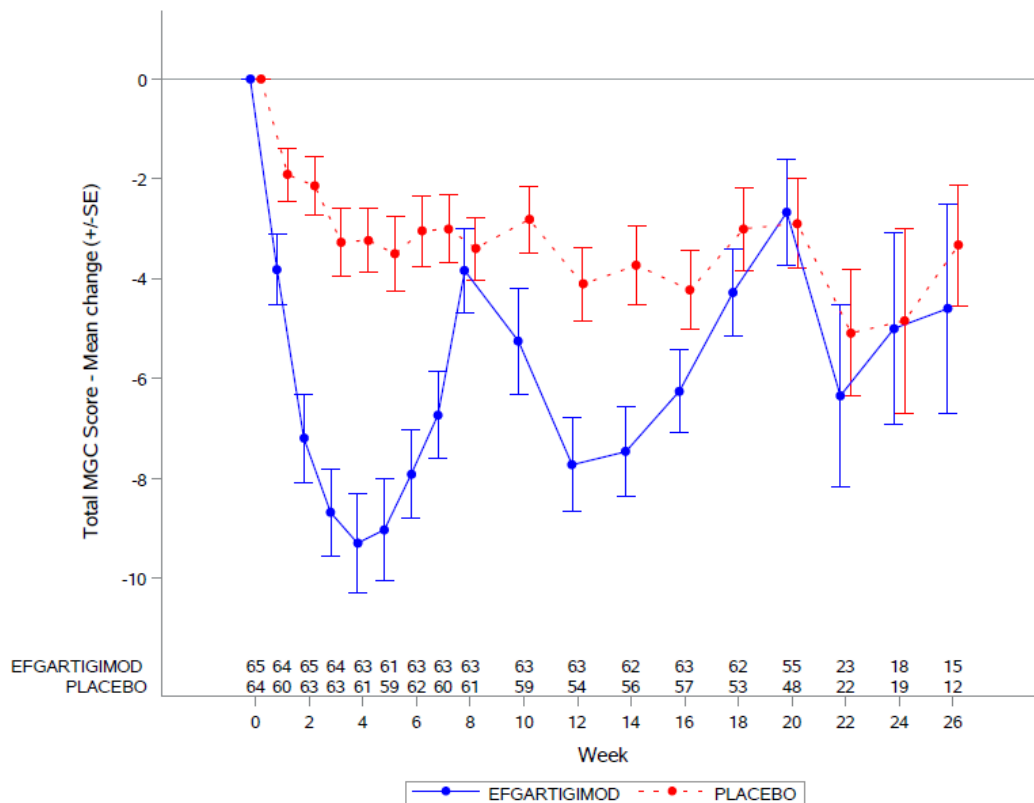


Abbildung 4-6: Veränderung des MGC-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)
Quelle: (4)

In Tabelle 4-47 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des MGC-Scores über die Studiendauer von 26 Wochen der Studie ADAPT dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen bis Woche 20 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Aus diesem Grund erfolgt die kontinuierliche Analyse des Endpunktes MGC-Scores bis Woche 20. Ergänzend erfolgt eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26. Da Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten konnten zeigte sich ab diesem Zeitpunkt eine Verringerung der Rücklaufquote.

Unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, ist innerhalb der ersten vier Studienwochen eine starke Verbesserung des MGC-Scores zu beobachten. In Woche 4 bis Woche 8 ist zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befinden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder stehen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß ist wie zu Studienbeginn. Unter Placebo in Kombination mit der Standardtherapie war innerhalb der ersten vier Studienwochen eine geringe Verbesserung des MGC-Scores zu beobachten. Bis Woche 10 verblieb der Score auf einem annähernd konstanten Niveau, bevor ein erneuter geringer Abfall des Scores zu erkennen war. In beiden Studienarmen war nach Woche 20 eine abrupte Verringerung des MGC-Scores zu beobachten, da Studienteilnehmer, die eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertraten.

AUC des MGC-Scores

Tabelle 4-46: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 20 Wochen								
Efgartigimod	65	65	18,6 (6,08)	65	-127,0 (109,01)	-105,0 (17,75)	-59,2 [-90,67; -27,81] < 0,001	-0,62 [-0,967; -0,265]
Placebo	64	64	18,1 (5,18)	64	-65,2 (89,22)	-45,8 (18,28)		
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>								

Anhand der AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung gemessen mithilfe des MGC-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -105,0 (17,75)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): -45,8 (18,28)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -59,2 [-90,67; -27,81]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zur AUC des MGC-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen dargestellt.

Tabelle 4-47: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^c	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 26 Wochen								
Efgartigimod	65	65	18,6 (6,08)	65	-163,5 (143,86)	-135,0 (23,53)	-74,9 [-116,56; -33,21] 0,001	-0,59 [-0,941; -0,240]
Placebo	64	64	18,1 (5,18)	64	-85,3 (117,99)	-60,1 (24,24)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des MGC-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung gemessen mithilfe des MGC-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -135,0 (23,53)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Abnahme beobachtet werden (LS-MW (SE): -60,1 (24,24)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -74,9 [-116,56; -33,21]; p = 0,001).

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores

Tabelle 4-48: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	47 (72,3)	7,670 [3,497; 16,824]	2,847 [1,817; 4,461] < 0,001	46,9 [30,1; 60,0]
Placebo	63	16 (25,4)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In der Studie ADAPT trat bei 72,3 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 25,4 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 2,847 [1,817; 4,461]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 dargestellt.

Tabelle 4-49: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2					
Efgartigimod	51	36 (70,6)	12,343 [4,500; 33,858]	4,336 [2,152; 8,737]	54,3 [35,0; 67,8]
Placebo	43	7 (16,3)		< 0,001	

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population
c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod.
d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

In der Studie ADAPT trat bei 70,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 16,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 4,336 [2,152; 8,737]; p < 0,001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.2.4 Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-50: Operationalisierung von Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Der EQ-5D ist ein generischer, validierter Fragebogen, der aus zwei Komponenten besteht: Die VAS dient dabei der Bewertung des allgemeinen Gesundheitszustandes. Anhand der VAS bewertet der Patient seinen allgemeinen Gesundheitszustand auf einer Skala von null (denkbar schlechtester Gesundheitszustand) bis 100 (denkbar bester Gesundheitszustand). Eine Zunahme des Wertes spiegelt eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten wider. Die EQ-5D VAS wurde innerhalb der Studie ADAPT zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen) erhoben.</p> <p>Datenanalyse</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analysen erfolgen auf Basis der ITT⁺-Population. • Die ITT⁺ Population schließt alle randomisierten Studienteilnehmer ein. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung der EQ-5D VAS bis Woche 26 • AUC der EQ-5D VAS über 20 Wochen • AUC der EQ-5D VAS über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 2 <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung der EQ-5D VAS</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) der AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen

Studie	Operationalisierung
	<u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, ARR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4-6, 17, 61)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-51: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der krankheits-spezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS erfolgte anhand der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO des G-BA post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten. Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt EQ-5D VAS für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung der EQ-5D VAS

Tabelle 4-52: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „EQ-5D VAS“ eingegangen sind (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
EQ-5D VAS		
Baseline	65 (100,0) 58,2 (17,40)	64 (100,0) 56,7 (17,14)
Woche 1	64 (98,5) 66,3 (17,07)	61 (95,3) 57,5 (19,81)
Woche 2	65 (100,0) 70,5 (16,86)	63 (98,4) 61,2 (16,91)
Woche 3	64 (98,5) 73,2 (17,06)	63 (98,4) 58,7 (19,03)
Woche 4	63 (96,9) 74,4 (16,43)	62 (96,9) 60,1 (18,16)
Woche 5	61 (93,8) 74,0 (15,82)	59 (92,2) 60,9 (18,71)
Woche 6	63 (96,9) 69,5 (17,95)	62 (96,9) 61,4 (18,81)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
Woche 7	62 (95,4) 67,0 (17,59)	61 (95,3) 61,3 (17,63)
Woche 8	63 (96,9) 63,6 (19,21)	61 (95,3) 61,8 (17,35)
Woche 10	63 (96,9) 62,3 (19,63)	59 (92,2) 58,9 (18,67)
Woche 12	63 (96,9) 69,6 (16,39)	54 (84,4) 64,1 (18,84)
Woche 14	62 (95,4) 70,0 (16,70)	56 (87,5) 63,1 (17,90)
Woche 16	62 (95,4) 66,8 (17,24)	57 (89,1) 63,2 (19,48)
Woche 18	62 (95,4) 63,3 (17,79)	53 (82,8) 62,8 (19,74)
Woche 20	55 (84,6) 61,0 (18,68)	48 (75,0) 63,3 (18,94)
Woche 22	23 (35,4) 68,3 (20,30)	22 (34,4) 70,3 (17,89)
Woche 24	18 (27,7) 69,2 (22,44)	19 (29,7) 65,3 (19,18)
Woche 26	15 (23,1) 67,8 (25,62)	12 (18,8) 68,1 (15,94)

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population
c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Da alle Studienteilnehmer einen Wert zu Baseline aufwiesen entspricht die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, der Rücklaufquote.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung der EQ-5D VAS im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline inklusive SE grafisch dargestellt:

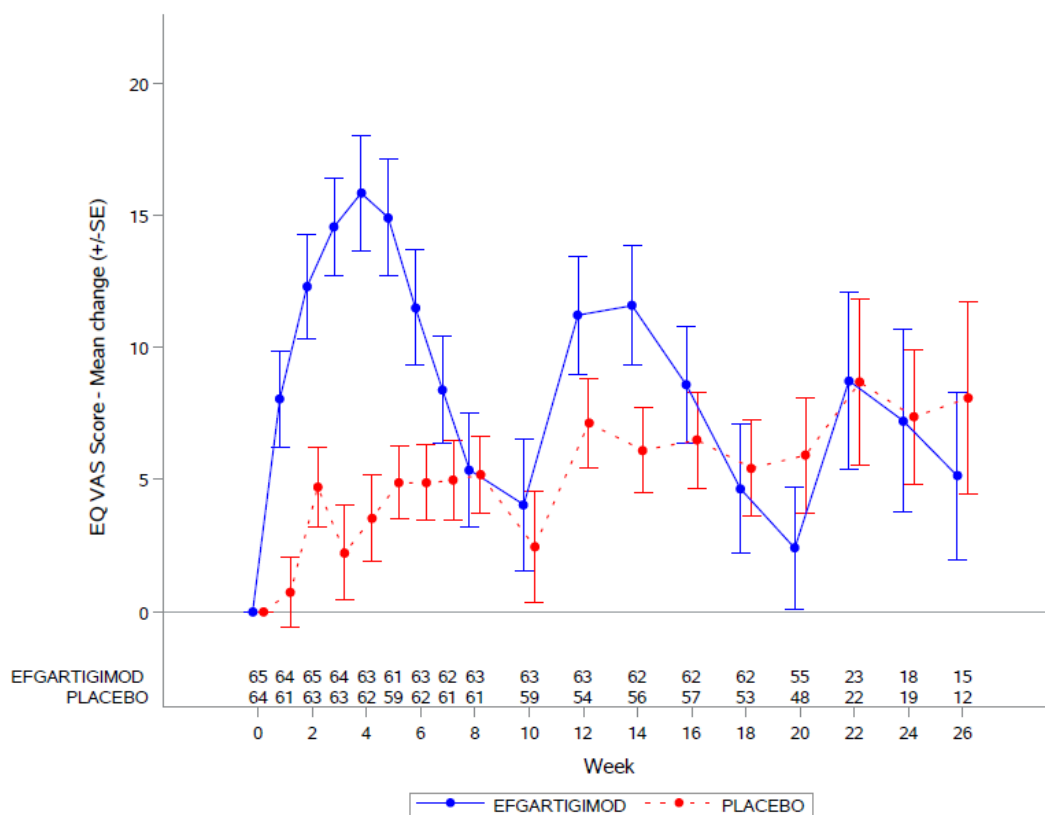


Abbildung 4-7: Veränderung der EQ-5D VAS (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)
Quelle: (4)

In Tabelle 4-52 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) der EQ-5D VAS über die Studiendauer von 26 Wochen der Studie ADAPT dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen bis Woche 20 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Aus diesem Grund erfolgt die kontinuierliche Analyse des Endpunktes EQ-5D VAS bis Woche 20. Ergänzend erfolgt eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26. Da Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT⁺ übertreten konnten zeigte sich ab diesem Zeitpunkt eine Verringerung der Rücklaufquote.

Unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, ist innerhalb der ersten vier Studienwochen eine starke Verbesserung der EQ-5D VAS zu beobachten. In den darauffolgenden Wochen ist zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Abfall der EQ-5D VAS aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befinden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder stehen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß ist wie zu Studienbeginn. Zunächst eine Verringerung des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Ab Woche 10 ist jedoch ein erneuter Anstieg der EQ-5D VAS zu erkennen. Da der Zeitpunkt der Einleitung eines erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod patientenindividuell unterschiedlich ist, zeigt sich hierbei eine weniger ausgeprägte Verbesserung bezüglich der EQ-5D VAS im Vergleich zu Studienbeginn. Unter Placebo in Kombination mit der Standardtherapie ist zu Studienbeginn eine geringe Verbesserung der EQ-5D VAS zu beobachten. Im weiteren Studienverlauf verblieb der Score auf einem annähernd konstanten Niveau.

AUC der EQ-5D VAS

Tabelle 4-53: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 20 Wochen								
Efgartigimod	65	65	58,2 (17,40)	65	183,3 (275,62)	160,8 (41,06)	107,0 [33,27; 180,73] 0,005	0,39 [0,046; 0,739]
Placebo	64	64	56,7 (17,14)	64	87,6 (203,22)	53,8 (42,03)		
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>								

Anhand der AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS gezeigt werden (LS-MW (SE): 160,8 (41,06)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): 53,8 (42,03)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: 107,0 [33,27; 180,73]; p = 0,005).

Sensitivitätsanalyse zur AUC der EQ-5D VAS

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen dargestellt.

Tabelle 4-54: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^c	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 26 Wochen								
Efgartigimod	65	65	58,2 (17,40)	65	237,1 (359,31)	199,8 (53,77)	137,1 [40,53; 233,64] 0,006	0,38 [0,037; 0,730]
Placebo	64	64	56,7 (17,14)	64	115,0 (266,43)	62,7 (55,05)		
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>								

Anhand der AUC der Veränderung der EQ-5D VAS im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS gezeigt werden (LS-MW (SE): 199,8 (53,77)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): 62,7 (55,05)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: 137,1 [40,53; 233,64]; p = 0,006).

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

Tabelle 4-55: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte					
Efgartigimod	65	44 (67,7)	4,190 [2,003; 8,765]	2,031 [1,378; 2,992] < 0,001	34,4 [17,1; 48,8]
Placebo	63	21 (33,3)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population, die in die Analyse eingegangen sind c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In der Studie ADAPT trat bei 67,7 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 33,3 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,031 [1,378; 2,992]; $p < 0,001$).

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

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 dargestellt.

Tabelle 4-56: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte					
Efgartigimod	51	36 (70,6)	4,050 [1,708; 9,602]	1,897 [1,238; 2,907] 0,002	33,4 [13,2; 50,1]
Placebo	43	16 (37,2)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population, die in die Analyse eingegangen sind c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 sprechen für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte

In der Studie ADAPT trat bei 70,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 37,2 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 2 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 1,897 [1,238; 2,907]; p = 0,002).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.3 Gesundheitsbezogene Lebensqualität

4.3.1.3.1.3.1 Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-57: Operationalisierung von Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Der MG-QoL15r-Fragebogen besteht aus 15 Fragen, die auf einer Bewertungsskala von null (gar nicht) bis zwei (sehr stark) die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten abbildet. Der Gesamtwert kann zwischen null und 30 Punkten liegen, wobei höhere Werte für eine stärkere Beeinträchtigung des psychischen und sozialen Wohlbefindens sprechen. Die Fragen werden den vier Themengebieten Mobilität, Symptome, Allgemeines und emotionales Wohlbefinden zugeordnet.</p> <p>Der MG-QoL15r wurde zu jeder Visite der ADAPT Studie vor anderen studienspezifischen Prozeduren mit Ausnahme der Gewichtskontrolle und vor der Verabreichung der Studienmedikation durch den Patienten ausgefüllt (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer einschließt. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung.</p> <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Veränderung des MG-QoL15r-Scores bis Woche 26 • AUC des MG-QoL15r-Scores über 20 Wochen • AUC des MG-QoL15r-Scores über 26 Wochen • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 • Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 2 <p>Statistische Methoden</p> <p><u>Veränderung des MG-QoL15r-Scores</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) zum Auswertungszeitpunkt <p><u>AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population • Anzahl bzw. der Anteil der Studienteilnehmer (n (%)), die zum jeweiligen Auswertungszeitpunkt in die Analyse eingegangen sind • MW (SD) und LS-MW (SE) der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline • LS-MW-Differenz (95 %-KI), p-Wert und Hedges' g für den Vergleich zwischen den Behandlungsrmen

Studie	Operationalisierung
	<u>Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte</u> <ul style="list-style-type: none"> Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der ITT⁺-Population Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) OR, RR, ARR sowie 95 %-KI und p-Wert für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4-6, 22, 61)	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-58: Bewertung des Verzerrungspotentials für Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelverblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r erfolgte anhand der ITT⁺-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst. In den Studienunterlagen präspezifizierte Analysen wurden nach den Vorgaben der Studienprotokolle und statistischen Analysepläne ausgewertet und transparent in den Studienberichten dargestellt. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Analysen, die nach den Vorgaben der VerfO des G-BA post hoc für die Nutzenbewertung durchgeführt wurden, sind nicht in den Studienberichten enthalten. Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Veränderung des MG-QoL15r-Scores

Tabelle 4-59: Rücklaufquote sowie MW (SD) der Patienten zu verschiedenen Messzeitpunkten, die in die Analyse des Endpunktes „MG-QoL15r“ eingegangen sind (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
MG-QoL15r-Score		
Baseline	65 (100,0) 15,7 (6,26)	64 (100,0) 16,6 (5,46)
Woche 1	65 (100,0) 13,1 (6,27)	61 (95,3) 15,7 (6,10)
Woche 2	65 (100,0) 10,2 (6,36)	63 (98,4) 14,7 (5,58)
Woche 3	64 (98,5) 8,7 (5,92)	63 (98,4) 15,0 (6,27)
Woche 4	63 (96,9) 8,3 (6,54)	62 (96,9) 14,5 (6,09)
Woche 5	61 (93,8) 7,8 (6,05)	58 (90,6) 14,2 (5,95)

Zeitpunkt	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	n ^c (%) MW (SD)	
Woche 6	62 (95,4) 9,3 (7,02)	61 (95,3) 14,3 (6,46)
Woche 7	62 (95,4) 9,4 (6,32)	61 (95,3) 14,7 (5,88)
Woche 8	63 (96,9) 10,9 (6,89)	61 (95,3) 14,4 (6,06)
Woche 10	63 (96,9) 11,9 (6,75)	59 (92,2) 14,6 (6,53)
Woche 12	63 (96,9) 9,2 (6,63)	54 (84,4) 14,1 (6,05)
Woche 14	62 (95,4) 9,7 (6,70)	56 (87,5) 13,5 (5,60)
Woche 16	62 (95,4) 10,3 (6,83)	57 (89,1) 13,5 (6,26)
Woche 18	62 (95,4) 11,2 (7,27)	53 (82,8) 13,4 (6,28)
Woche 20	55 (84,6) 11,3 (6,87)	48 (75,0) 13,5 (5,99)
Woche 22	23 (35,4) 10,5 (7,57)	22 (34,3) 10,8 (6,03)
Woche 24	18 (27,7) 9,3 (8,17)	19 (29,7) 11,4 (6,09)
Woche 26	15 (23,1) 11,4 (8,22)	12 (18,8) 11,8 (3,74)
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. Da alle Studienteilnehmer einen Wert zu Baseline aufwiesen entspricht die Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind, der Rücklaufquote. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>		

Im Folgenden sind die Werte zur Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline inklusive SE grafisch dargestellt:

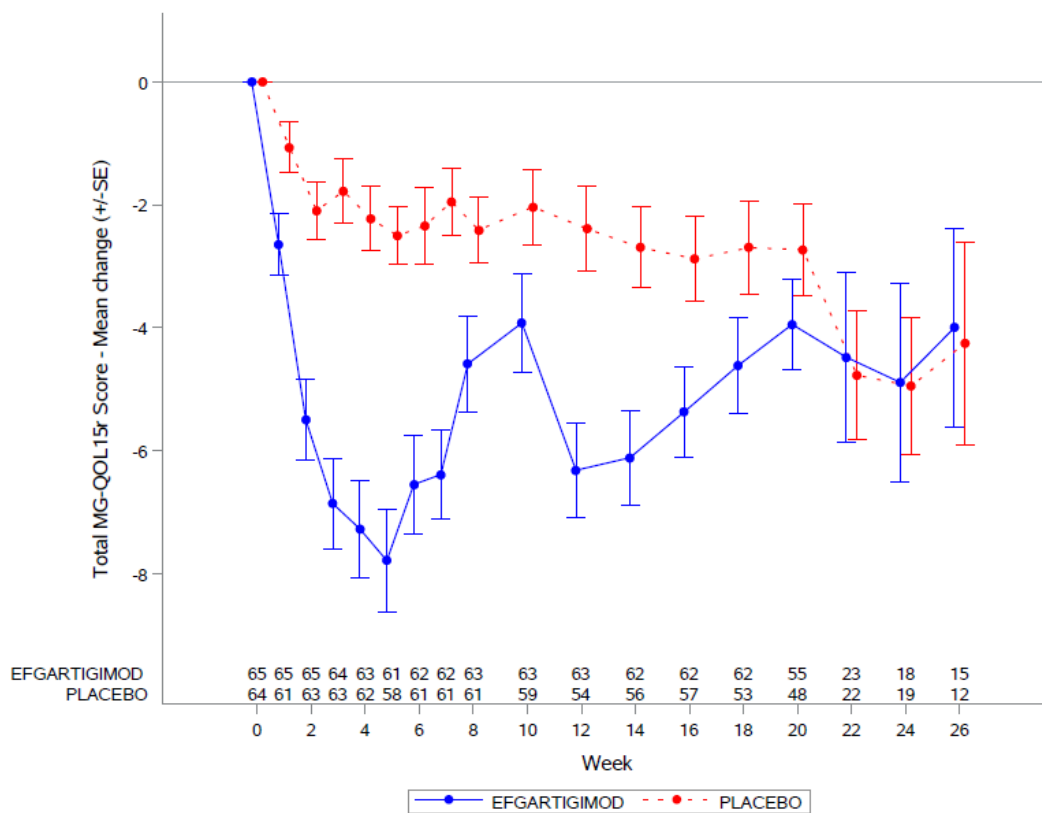


Abbildung 4-8: Veränderung des MG-QoL15r-Scores (SE) im Studienverlauf in Vergleich zu Baseline (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)
Quelle: (4)

In Tabelle 4-59 sind die Rücklaufquoten sowie die MW (SD) des MG-QoL15r-Scores über die Studiendauer von 26 Wochen der Studie ADAPT dargestellt. Die Rücklaufquoten betragen bis Woche 20 in beiden Behandlungsarmen über 70 %. Aus diesem Grund erfolgt die kontinuierliche Analyse des Endpunktes MG-QoL15r-Scores bis Woche 20. Ergänzend erfolgt eine Sensitivitätsanalyse bis Woche 26. Da Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT⁺ übertreten konnten, zeigte sich ab diesem Zeitpunkt eine Verringerung der Rücklaufquote.

Unter einer Behandlung mit Efgartigimod, zusätzlich zur Standardtherapie, ist innerhalb der ersten vier Studienwochen eine starke Verbesserung des MG-QoL15r-Scores zu beobachten. In den darauffolgenden Wochen ist zunächst eine Verschlechterung, erkennbar an einem Anstieg des Scores aufgrund des Aussetzens der Infusionen zu erkennen. Die Dauer, bis eine erneute Behandlungsbedürftigkeit eintritt, ist patientenindividuell. Die Patienten befinden sich nach Woche 8 teilweise bereits in einem erneuten Behandlungszyklus mit Efgartigimod oder stehen kurz vor einer erneuten Behandlungsbedürftigkeit, sodass der Effekt über alle Patienten hinweg in der jeweiligen Woche nicht so groß ist wie zu Studienbeginn. Unter Placebo in Kombination mit der Standardtherapie war innerhalb der ersten vier Studienwochen eine geringe Verbesserung des MG-QoL15r-Scores zu beobachten. Im weiteren Studienverlauf verblieb der Score auf einem annähernd konstanten Niveau. In beiden Studienarmen war nach Woche 20 eine Verringerung des MG-QoL15r-Scores zu beobachten, da Studienteilnehmer, die eine erneute Behandlung benötigten in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertraten.

AUC des MG-QoL15r-Scores

Tabelle 4-60: Ergebnisse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 20 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^d	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 20 Wochen								
Efgartigimod	65	65	15,7 (6,26)	65	-107,5 (93,52)	-91,6 (15,04)	-67,8 [-94,82; -40,78] < 0,001	-0,73 [-1,079; -0,371]
Placebo	64	64	16,6 (5,46)	64	-45,7 (74,92)	-23,7 (15,35)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 20 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Abnahme des MG-QoL15r-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -91,6 (15,04)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Abnahme beobachtet werden (LS-MW (SE): -23,7 (15,35)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -67,8 [-94,82; -40,78]; p < 0,001).

Sensitivitätsanalyse zur AUC des MG-QoL15r-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen dargestellt.

Tabelle 4-61: Ergebnisse für die Sensitivitätsanalyse des Endpunkts „AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline“ über 26 Wochen (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Baseline		Woche 1 - 20			Efgartigimod vs. Placebo	
		n ^c	MW (SD)	n ^c	MW (SD)	LS-MW (SE) ^c	LS-MWD ^d [95 %-KI] p-Wert	Hedges' g [95 %-KI]
AUC über 26 Wochen								
Efgartigimod	65	65	15,7 (6,26)	65	-139,2 (121,74)	-121,8 (19,56)	-84,9 [-120,10; -49,80] < 0,001	-0,70 [-1,049; -0,342]
Placebo	64	64	16,6 (5,46)	64	-62,0 (97,45)	-36,8 (19,96)		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Anzahl Patienten, die in die Analyse eingegangen sind. d: LS-MW sowie LS-MW-Differenz werden mittels ANCOVA-Modell ermittelt, Behandlung, Score zu Baseline, Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) als Kovariate enthält. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)								

Anhand der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores im Vergleich zu Baseline über 26 Wochen konnte bei Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm eine Verbesserung gemessen mithilfe des MG-QoL15r-Scores gezeigt werden (LS-MW (SE): -121,8 (19,56)). Bei Patienten im Placebo-Behandlungsarm konnte ebenfalls eine Verbesserung beobachtet werden (LS-MW (SE): -36,8 (19,96)). Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant zugunsten von Efgartigimod (LS-MWD [95 %-KI]: -84,9 [-120,10; -49,80]; p < 0,001).

Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores

Tabelle 4-62: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 1 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte im Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	43 (66,2)	2,971 [1,446; 6,105]	1,667 [1,174; 2,367]	26,5 [9,2; 41,7]
Placebo	63	25 (39,7)		0,004	
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population, die in die Analyse eingegangen sind c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In der Studie ADAPT trat bei 66,2 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 39,7 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MQ-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,667 [1,174; 2,367]; p = 0,004).

Sensitivitätsanalyse zum Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 dargestellt.

Tabelle 4-63: Ergebnisse für den Endpunkt „Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte“ in Behandlungszyklus 2 (ITT⁺-Population) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte im Behandlungszyklus 2					
Efgartigimod	51	34 (66,7)	7,556 [2,959; 19,292]	3,185 [1,726; 5,877]	45,7 [26,0; 60,6]
Placebo	43	9 (20,9)		< 0,001	

a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.
b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population, die in die Analyse eingegangen sind
c: Die Schätzungen des RR > 1, des OR > 1 und der ARR > 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.
d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.
e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.
Quelle: (4)

In der Studie ADAPT trat bei 66,7 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 20,9 % der Patienten im Placebo-Behandlungsarm eine Verbesserung des MQ-QoL15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 3,185 [1,726; 5,877]; p < 0,001).

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4 Verträglichkeit

4.3.1.3.1.4.1 Unerwünschte Ereignisse

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-64: Operationalisierung von UE

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Die Erhebung der UE erfolgte über den gesamten Studienverlauf von 26 Wochen. Ein UE war definiert als jedwedes ungünstige, medizinische Ereignis, das innerhalb der ADAPT-Studie auftrat. Das Ereignis musste hierbei nicht im kausalen Zusammenhang mit der Behandlung stehen. Die Kodierung von UE erfolgte mittels MedDRA Version 3.0.</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺), die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung.</p> <p>Analysen</p> <p><u>Übersicht der UE bis Woche 20 bzw. Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE (gesamt) • SUE • UE differenziert nach Schweregrad (gemäß CTCAE Version 5.0) • UE, die zum Studienabbruch führten • UE, die zum Tod führten <p><u>Detailldarstellung der UE nach SOC und PT bis Woche 20 bzw. Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • UE mit $\geq 10\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • SUE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • Schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm • UE, die zum Behandlungsabbruch führten (nur deskriptiv) <p><u>UE von besonderem Interesse bis Woche 20 bzw. Woche 26</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtrate, nicht schwer, schwer, schwerwiegend <ul style="list-style-type: none"> ○ Jegliche Infektionen <p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Verträglichkeitspopulation • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%)) • OR, RR, ARR sowie 95 %-KI für den Vergleich zwischen den Behandlungsarmen
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4-6, 61)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotentials für die UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
UE	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-64)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Innerhalb der doppelt-verblindeten Studienphase der ADAPT-Studie waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Verträglichkeitspopulation, welche alle Studienteilnehmer einschließt, die mindesten eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung. Das Auftreten von UE wurde nach international anerkannten Standards im Rahmen der Studiendokumentation erfasst und anhand des MedDRA (Version 23.0) zusammengefasst. Die Erhebungen und Analysen der Studienergebnisse sind in den Studiendokumenten der ADAPT-Studie konsistent beschrieben und die Daten transparent dargestellt worden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Weiterhin konnten in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes UE als niedrig einzustufen.

4.3.1.3.1.4.1.1 Übersicht der UE

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-66: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE (gesamt)					
Efgartigimod	65	49 (75,4)	0,567 [0,235; 1,367]	0,893 [0,750; 1,064] 0,273	-9,0 [-22,6; 5,0]
Placebo	64	54 (84,4)			
UE differenziert nach Schweregrad (mild)					
Efgartigimod	65	41 (63,1)	0,721 [0,346; 1,505]	0,897 [0,702; 1,146] 0,456	-7,2 [-22,8; 8,9]
Placebo	64	45 (70,3)			
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,104 [0,550; 2,215]	1,058 [0,713; 1,569] 0,860	2,4 [-14,3; 19,0]
Placebo	64	27 (42,2)			
UE differenziert nach Schweregrad (schwer)					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,679 [0,204; 2,261]	0,703 [0,235; 2,101] 0,560	-3,2 [-14,1; 7,4]
Placebo	64	7 (10,9)			
SUE					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,307 [0,060; 1,581]	0,328 [0,069; 1,566] 0,164	-6,3 [-16,2; 2,7]
Placebo	64	6 (9,4)			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,646 [0,104; 3,998]	0,656 [0,113; 3,799] 0,680	-1,6 [-10,1; 6,5]
Placebo	64	3 (4,7)			
UE, die zum Tod führten					
Efgartigimod	In der Studie trat kein UE auf, das zum Tod führte.				
Placebo					

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 5)</p>					

UE (gesamt)

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 75,4 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 84,4 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,893 [0,750; 1,064]; p = 0,273).

Milde UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 63,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 70,3 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein mildes UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,897 [0,702; 1,146]; p = 0,456).

Moderate UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 44,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 42,2 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein moderates UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,058 [0,713; 1,569]; p = 0,860).

Schwere UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 7,7 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 10,9 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,703 [0,235; 2,101]; p = 0,560).

SUE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 3,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 9,4 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,328 [0,069; 1,566]; p = 0,164).

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen bei 3,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 4,7 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein UE, das zum Behandlungsabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,656 [0,113; 3,799]; p = 0,680).

UE, die zum Tod führten

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 20 Wochen kein UE auf, das zum Tod führte.

Sensitivitätsanalyse zur Übersicht der UE

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ bis Woche 26 dargestellt.

Tabelle 4-67: Ergebnisse für den Endpunkt „Übersicht der UE“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis zu Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE (gesamt)					
Efgartigimod	65	49 (75,4)	0,567 [0,235; 1,367]	0,893 [0,750; 1,064] 0,273	-9,0 [-22,6; 5,0]
Placebo	64	54 (84,4)			
UE differenziert nach Schweregrad (mild)					
Efgartigimod	65	41 (63,1)	0,721 [0,346; 1,505]	0,897 [0,702; 1,146] 0,456	-7,2 [-22,8; 8,9]
Placebo	64	45 (70,3)			
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,104 [0,550; 2,215]	1,058 [0,713; 1,569] 0,860	2,4 [-14,3; 19,0]
Placebo	64	27 (42,2)			
UE differenziert nach Schweregrad (schwer)					
Efgartigimod	65	6 (9,2)	0,828 [0,262; 2,614]	0,844 [0,300; 2,374] 0,778	-1,7 [-12,8; 9,3]
Placebo	64	7 (10,9)			
SUE					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	0,468 [0,112; 1,957]	0,492 [0,129; 1,884] 0,324	-4,8 [-14,8; 4,8]
Placebo	64	6 (9,4)			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,646 [0,104; 3,998]	0,656 [0,113; 3,799] 0,680	-1,6 [-10,1; 6,5]
Placebo	64	3 (4,7)			

Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis zu Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE, die zum Tod führten					
Efgartigimod	In der Studie trat kein UE, das zum Tod führte, auf.				
Placebo					
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 5)</p>					

UE (gesamt)

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 75,4 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 84,4 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,893 [0,750; 1,064]; p = 0,273).

Milde UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 63,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 70,3 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein mildes UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,897 [0,702; 1,146]; p = 0,456).

Moderate UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 44,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 42,2 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein moderates UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 1,058 [0,713; 1,569]; p = 0,860).

Schwere UE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 9,2 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 10,9 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein schweres UE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,844 [0,300; 2,374]; p = 0,778).

SUE

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 4,6 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 9,4 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein SUE auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,492 [0,129; 1,884]; $p = 0,324$).

UE, die zum Behandlungsabbruch führten

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen bei 3,1 % der Patienten im Efgartigimod-Behandlungsarm und bei 4,7 % der Patienten im Placebo-Kontrollarm ein UE, das zum Behandlungsabbruch führte, auf. Der Unterschied zwischen den Behandlungsarmen war nicht statistisch signifikant (RR [95 %-KI]: 0,656 [0,113; 3,799]; $p = 0,680$).

UE, die zum Tod führten

In der Studie ADAPT trat innerhalb von 26 Wochen kein UE auf, das zum Tod führte.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.1.2 Detaildarstellung der UE

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt unerwünschte Ereignisse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Tabelle 4-68: Ergebnisse für den Endpunkt „UE bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	14 (21,5)	0,897 [0,392; 2,051]	0,919 [0,484; 1,745] 0,835	-1,9 [-16,2; 12,5]
Placebo	64	15 (23,4)			
PT: Diarrhö					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,583 [0,180; 1,889]	0,615 [0,213; 1,781] 0,397	-4,8 [-16,0; 6,1]
Placebo	64	8 (12,5)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	4 (6,2)	0,401 [0,117; 1,375]	0,438 [0,142; 1,349] 0,155	-7,9 [-19,1; 2,9]
Placebo	64	9 (14,1)			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,649 [0,807; 3,372]	1,360 [0,873; 2,118] 0,207	11,8 [-4,9; 27,6]
Placebo	64	21 (32,8)			
PT: Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	0,774 [0,297; 2,018]	0,806 [0,358; 1,812] 0,634	-3,3 [-16,1; 9,4]
Placebo	64	11 (17,2)			
PT: Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	4,982 [1,032; 24,048]	4,431 [0,996; 19,715] 0,054	10,7 [0,8; 21,4]
Placebo	64	2 (3,1)			

SOC PT Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,679 [0,204; 2,261]	0,703 [0,235; 2,101] 0,560	-3,2 [-14,1; 7,4]
Placebo	64	7 (10,9)			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	10 (15,4)	0,788 [0,314; 1,979]	0,821 [0,382; 1,763] 0,646	-3,4 [-16,5; 9,8]
Placebo	64	12 (18,8)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	20 (30,8)	0,650 [0,314; 1,342]	0,757 [0,473; 1,212] 0,273	-9,9 [-25,6; 6,6]
Placebo	64	26 (40,6)			
PT: Kopfschmerzen					
Efgartigimod	65	16 (24,6)	0,903 [0,409; 1,992]	0,927 [0,514; 1,670] 0,842	-1,9 [-16,8; 13,0]
Placebo	64	17 (26,6)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	6 (9,2)	0,712 [0,232; 2,182]	0,738 [0,271; 2,009] 0,584	-3,3 [-14,7; 8,0]
Placebo	64	8 (12,5)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-68 sind die Ergebnisse für UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für alle UE nach SOC und PT bis Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-69: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT Behandlungs- arm	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^b		
			OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] ^c
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺). b: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. c: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. d: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In Tabelle 4-69 sind die Ergebnisse für SUE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 20 dargestellt. Bis Woche 20 wurden keine SUE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm beobachtet.

Tabelle 4-70: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT Behandlungs- arm	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^b		
			OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d	ARR [95 %-KI] ^c
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.					
a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺). b: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. c: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. d: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

In Tabelle 4-70 sind die Ergebnisse für schwere UE, die bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 20 dargestellt. Bis Woche 20 keine schweren UE nach SOC und PT bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-71: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Behandlungsabbruch führten“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20; n (%)	
SOC: Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
PT: Thrombozytose	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Herzerkrankungen		
PT: Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (1,6)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
PT: Ossifikation von Wirbelbändern	0 (0,0)	1 (1,6)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)		
PT: Rektales Adenokarzinom	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
PT: Myasthenia gravis	0 (0,0)	1 (1,6)
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)		

In Tabelle 4-71 sind die UE, die zum Behandlungsabbruch führten, deskriptiv pro Behandlungsarm dargestellt. Es traten bis Woche 20 keine UE, die zum Behandlungsabbruch führten, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit > 5 % in den Behandlungsarmen der Studie ADAPT auf.

Sensitivitätsanalyse zur Detaildarstellung der UE

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „Detaildarstellung der UE“ bis Woche 26 dargestellt.

Tabelle 4-72: Ergebnisse für den Endpunkt „UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
SOC: Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	14 (21,5)	0,897 [0,392; 2,051]	0,919 [0,484; 1,745] 0,835	-1,9 [-16,2; 12,5]
Placebo	64	15 (23,4)			
PT: Diarrhö					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,583 [0,180; 1,889]	0,615 [0,213; 1,781] 0,397	-4,8 [-16,0; 6,1]
Placebo	64	8 (12,5)			
SOC: Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,450 [0,145; 1,400]	0,492 [0,178; 1,361] 0,181	-7,9 [-19,6; 3,5]
Placebo	64	10 (15,6)			
SOC: Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,538 [0,755; 3,131]	1,298 [0,841; 2,002] 0,281	10,2 [-6,5; 26,2]
Placebo	64	22 (34,4)			
PT: Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	0,774 [0,297; 2,018]	0,806 [0,358; 1,812] 0,634	-3,3 [-16,1; 9,4]
Placebo	64	11 (17,2)			
PT: Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	4,982 [1,032; 24,048]	4,431 [0,996; 19,715] 0,054	10,7 [0,8; 21,4]
Placebo	64	2 (3,1)			

SOC PT Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
SOC: Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,679 [0,204; 2,261]	0,703 [0,235; 2,101] 0,560	-3,2 [-14,1; 7,4]
Placebo	64	7 (10,9)			
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	11 (16,9)	0,799 [0,328; 1,945]	0,833 [0,404; 1,720] 0,657	-3,4 [-16,9; 10,1]
Placebo	64	13 (20,3)			
SOC: Erkrankungen des Nervensystems					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	20 (30,8)	0,650 [0,314; 1,342]	0,757 [0,473; 1,212] 0,273	-9,9 [-25,6; 6,6]
Placebo	64	26 (40,6)			
PT: Kopfschmerzen					
Efgartigimod	65	17 (26,2)	0,979 [0,447; 2,143]	0,985 [0,553; 1,753] 1,000	-0,4 [-15,4; 14,6]
Placebo	64	17 (26,6)			
SOC: Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums					
Jegliche PT					
Efgartigimod	65	6 (9,2)	0,712 [0,232; 2,182]	0,738 [0,271; 2,009] 0,584	-3,3 [-14,7; 8,0]
Placebo	64	8 (12,5)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-72 sind die Ergebnisse für UE, die bei $\geq 10\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für alle UE nach SOC und PT bis Woche 26 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Tabelle 4-73: Ergebnisse für den Endpunkt „SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^b		
			OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d	ARR (%) [95 %-KI] ^c
In der Studie traten keine SUE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.					
<p>a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>b: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>c: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>d: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-73 sind die Ergebnisse für SUE, die bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 26 dargestellt. Es traten bis Woche 26 keine SUE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-74: Ergebnisse für den Endpunkt „schwere UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^b		
			OR [95 %-KI] ^c	RR [95 %-KI] ^c p-Wert ^d	ARR (%) [95 %-KI] ^c
In der Studie traten keine schweren UE mit $\geq 5\%$ Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.					
<p>a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>b: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>c: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>d: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-74 sind die Ergebnisse für schwere UE bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auftraten, bis Woche 26 dargestellt. Es traten bis Woche 26 keine schweren UE nach SOC und PT bei $\geq 5\%$ der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.

Tabelle 4-75: Ergebnisse für den Endpunkt „UE, die zum Studienabbruch führten“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

SOC PT	Efgartigimod ^a N ^b = 65	Placebo ^a N ^b = 64
	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche; 26 n (%)	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
PT: Thrombozytose	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Herzerkrankungen		
PT: Vorhofflimmern	0 (0,0)	1 (1,6)
SOC: Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
PT: Ossifikation von Wirbelbändern	0 (0,0)	1 (1,6)
SOC: Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich Zysten und Polypen)		
PT: Rektales Adenokarzinom	1 (1,5)	0 (0,0)
SOC: Erkrankungen des Nervensystems		
PT: Myasthenia gravis	0 (0,0)	1 (1,6)
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety ⁺). Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)		

In Tabelle 4-75 sind die UE, die zum Therapieabbruch führten, deskriptiv pro Behandlungsarm dargestellt. Es traten bis Woche 26 keine UE, die zum Therapieabbruch führten, nach SOC und PT mit einer Häufigkeit > 5 % in den Behandlungsarmen der Studie ADAPT auf.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.1.3 UE von besonderem Interesse

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt UE von besonderem Interesse für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend

Gesamtrate der UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-76: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,649 [0,807; 3,372)	1,360 [0,873; 2,118] 0,207	11,8 [-4,9; 27,6]
Placebo	64	21 (32,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Akute Otitis media					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Augeninfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Atemwegsinfektionen					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	2,371 [0,339; 16,569]	2,298 [0,350; 15,087] 0,619	3,1 [-4,4; 11,3]
Placebo	64	1 (1,6)			
Chronische Sinusitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Gastrointestinalinfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Gastroenteritis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Grippe					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	1,400 [0,266; 7,366]	1,379 [0,282; 6,737] 1,000	1,5 [-6,7; 9,9]
Placebo	64	2 (3,1)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	1,597 [0,399; 6,390]	1,548 [0,424; 5,654] 0,718	3,0 [-6,3; 12,6]
Placebo	64	3 (4,7)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	4,204 [0,997; 17,722]	3,742 [0,970; 14,442] 0,054	10,7 [0,8; 21,4]
Placebo	64	2 (3,1)			
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	0,782 [0,306; 1,997]	0,814 [0,370; 1,789] 0,634	-3,3 [-16,1; 9,4]
Placebo	64	11 (17,2)			
Oraler Herpes					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Pneumonie					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rhinitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Rotaviren-Infektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Sinusitis					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	5,079 [0,239; 107,89]	4,924 [0,241; 100,60] 0,496	3,1 [-3,0; 10,5]
Placebo	64	0 (0,0)			
Virale Tracheitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Zystitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-76 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) bis Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigte sich für kein UE von besonderem Interesse bis Woche 20 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (mild)

Tabelle 4-77: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (mild)“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (mild)					
Efgartigimod	65	18 (27,7)	1,845 [0,791; 4,303]	1,611 [0,828; 3,136] 0,206	10,5 [-4,0; 24,5]
Placebo	64	11 (17,2)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Augeninfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Gastroenteritis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Gastrointestinale Infektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,984 [0,100; 9,717]	0,985 [0,105; 9,224] 1,000	0,0 [-6,9; 6,8]
Placebo	64	1 (1,6)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	7,224 [0,366; 142,73]	6,894 [0,363; 130,84] 0,244	4,6 [-1,8; 12,7]
Placebo	64	0 (0,0)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	7 (10,8)	5,427 [0,907; 32,464]	4,924 [0,882; 27,479] 0,062	9,2 [0,5; 19,1]
Placebo	64	7 (1,6)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	6 (9,2)	0,838 [0,276; 2,544]	0,854 [0,316; 2,304] 0,778	-1,7 [-12,8; 9,3]
Placebo	64	7 (10,9)			
Oraler Herpes					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rhinitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Sinusitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-77 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (mild) bis Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigte sich für kein UE von besonderem Interesse (mild) bis Woche 20 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (moderat)

Tabelle 4-78: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (moderat)					
Efgartigimod	65	14 (21,5)	1,190 [0,502; 2,818]	1,149 [0,576; 2,289] 0,827	2,8 [-11,1; 16,6]
Placebo	64	12 (18,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Akute Otitis media					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Atemwegsinfektionen					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	7,224 [0,366; 142,73]	6,894 [0,363; 130,84] 0,244	4,6 [-1,8; 12,7]
Placebo	64	0 (0,0)			
Chronische Sinusitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,984 [0,100; 9,717]	0,985 [0,105; 9,224] 1,000	0,0 [-6,9; 6,8]
Placebo	64	1 (1,6)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,692 [0,131; 3,640]	0,703 [0,144; 3,437] 0,680	-1,6 [-10,1; 6,5]
Placebo	64	3 (4,7)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	1,667 [0,214; 12,997]	1,641 [0,223; 12,069] 1,000	1,5 [-5,6; 9,1]
Placebo	64	1 (1,6)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	0,753 [0,178; 3,181]	0,766 [0,198; 2,967] 0,718	-1,6 [-10,9; 7,3]
Placebo	64	4 (6,3)			
Pneumonie					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rotaviren-Infektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Sinusitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Virale Tracheitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Zystitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-78 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (moderat) bis Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigte sich für kein UE von besonderem Interesse (moderat) bis Woche 20 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (schwer)

Tabelle 4-79: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwer)					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,984 [0,060; 16,084]	0,985 [0,063; 15,406] 1,000	0,0 [-6,9; 6,8]
Placebo	64	1 (1,6)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-79 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwer) bis Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigte sich für kein UE von besonderem Interesse (schwer) bis Woche 20 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-80: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ bis Woche 20 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR (%) [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwer)					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-80 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) zu Woche 20 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigte sich für kein schwerwiegendes UE von besonderem bis Woche 20 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Sensitivitätsanalyse zu UE von besonderem Interesse

Nachfolgend wird die Sensitivitätsanalyse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ bis Woche 26 dargestellt.

Gesamtrate der UE von besonderem Interesse

Tabelle 4-81: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (gesamt)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,538 [0,755; 3,131]	1,298 [0,841; 2,002] 0,281	10,2 [-6,5; 26,2]
Placebo	64	22 (34,4)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Akute Otitis media					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Atemwegsinfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Augeninfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	2,371 [0,339; 16,569]	2,298 [0,350; 15,087] 0,619	3,1 [-4,4; 11,3]
Placebo	64	1 (1,6)			
Chronische Sinusitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Gastrointestinalinfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Gastroenteritis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Grippe					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	0,984 [0,215; 4,512]	0,985 [0,233; 4,163] 1,000	-0,1 [-8,8; 8,6]
Placebo	64	3 (4,7)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	1,597 [0,399; 6,390]	1,548 [0,424; 5,654] 0,718	3,0 [-6,3; 12,6]
Placebo	64	3 (4,7)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	4,204 [0,997; 17,722]	3,742 [0,970; 14,442] 0,054	10,7 [0,8; 21,4]
Placebo	64	2 (3,1)			
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	9 (13,8)	0,782 [0,306; 1,997]	0,814 [0,370; 1,789] 0,634	-3,3 [-16,1; 9,4]
Placebo	64	11 (17,2)			
Oraler Herpes					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Pneumonie					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rhinitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Rotaviren-Infektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Sinusitis					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	5,079 [0,239; 107,89]	4,924 [0,241; 100,60] 0,496	3,1 [-3,0; 10,5]
Placebo	64	0 (0,0)			
Virale Tracheitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Vulvovaginale Pilzinfektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Zystitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-81 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (Gesamtrate) bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich bis Woche 26 keine statistisch signifikanten Unterschiede für UE von besonderem Interesse zwischen den Behandlungsarmen.

*UE von besonderem Interesse (mild)*Tabelle 4-82: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (mild)“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (mild)					
Efgartigimod	65	18 (27,7)	1,660 [0,724; 3,806]	1,477 [0,776; 2,811] 0,298	8,9 [-5,8; 23,1]
Placebo	64	12 (18,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Augeninfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Gastroenteritis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Gastrointestinalinfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,581 [0,075; 4,534]	0,591 [0,080; 4,345] 0,619	-1,6 [-9,3; 5,5]
Placebo	64	2 (3,1)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	7,224 [0,366; 142,73]	6,894 [0,363; 130,84] 0,244	4,6 [-1,8; 12,7]
Placebo	64	0 (0,0)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	7 (10,8)	5,427 [0,907; 32,464]	4,924 [0,882; 27,479] 0,062	9,2 [0,5; 19,1]
Placebo	64	1 (1,6)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	6 (9,2)	0,838 [0,276; 2,544]	0,854 [0,316; 2,304] 0,778	-1,7 [-12,8; 9,3]
Placebo	64	7 (10,9)			
Oraler Herpes					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rhinitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Sinusitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Vulvovaginale Pilzinfektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-82 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (mild) bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für kein UE von besonderem Interesse (mild) bis Woche 26 ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

*UE von besonderem Interesse (moderat)*Tabelle 4-83: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (moderat)					
Efgartigimod	65	14 (21,5)	1,190 [0,502; 2,818]	1,149 [0,576; 2,289] 0,827	2,8 [-11,1; 16,6]
Placebo	64	12 (18,8)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Akute Otitis media					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Atemwegsinfektion					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Bronchitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	7,224 [0,366; 142,73]	6,894 [0,363; 130,84] 0,244	4,6 [-1,8; 12,7]
Placebo	64	0 (0,0)			
Chronische Sinusitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,984 [0,100; 9,717]	0,985 [0,105; 9,224] 1,000	0,0 [-6,9; 6,8]
Placebo	64	1 (1,6)			
Harnwegsinfektion					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,692 [0,131; 3,640]	0,703 [0,144; 3,437] 0,680	-1,6 [-10,1; 6,5]
Placebo	64	3 (4,7)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	1,667 [0,214; 12,997]	1,641 [0,223; 12,069] 1,000	1,5 [-5,6; 9,1]
Placebo	64	1 (1,6)			

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Nasopharyngitis					
Efgartigimod	65	3 (4,6)	0,753 [0,178; 3,181]	0,766 [0,198; 2,967] 0,718	-1,6 [-10,9; 7,3]
Placebo	64	4 (6,3)			
Pneumonie					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Rotaviren-Infektion					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Sinusitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Virale Tracheitis					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Zystitis					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-83 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (moderat) bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für kein UE von besonderem Interesse (moderat) bis Woche 26 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (schwer)

Tabelle 4-84: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwer)“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwer)					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	0,984 [0,060; 16,084]	0,985 [0,063; 15,406] 1,000	0,0 [-6,9; 6,8]
Placebo	64	1 (1,6)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Grippe					
Efgartigimod	65	1 (1,5)	3,000 [0,120; 75,021]	2,955 [0,123; 71,206] 1,000	1,5 [-4,3; 8,2]
Placebo	64	0 (0,0)			
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-84 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwer) bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für kein UE von besonderem Interesse (schwer) bis Woche 26 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)

Tabelle 4-85: Ergebnisse für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)“ bis Woche 26 (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Behandlungs-arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 26 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^c		
			OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
Jegliche UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen					
Infektion der oberen Atemwege					
Efgartigimod	65	0 (0,0)	0,323 [0,013; 8,081]	0,328 [0,014; 7,912] 0,496	-1,6 [-8,3; 4,2]
Placebo	64	1 (1,6)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺). c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod. d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet. e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

In Tabelle 4-85 sind die Ergebnisse für UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) bis Woche 26 dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für kein UE von besonderem Interesse (schwerwiegend) bis Woche 26 statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

4.3.1.3.1.4.2 Bewertung der Suizidalität

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-86: Operationalisierung der Bewertung der Suizidalität

Studie	Operationalisierung
ADAPT (ARGX-113-1704)	<p>Erhebung</p> <p>Die Suizidalität wurde auf Basis von Frage 9 des Gesundheitsfragebogens PHQ 9 (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?) erfasst. Die Beantwortung erfolgte gemäß des PHQ 9 Fragebogens anhand einer vierstufigen Bewertungsskala („gar nicht“, „mehrere Tage“, mehr als die Hälfte der Tage“, „fast jeden Tag“).</p> <p>Die Bewertung der Suizidalität erfolgte zum Screening sowie zu jeder Visite (wöchentlich innerhalb eines Behandlungszyklus und alle zwei Wochen zwischen den Behandlungszyklen).</p> <p>Datenanalyse</p> <p>Die Analysen erfolgten auf Basis der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺), die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung.</p> <p>Analysen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Suizidalität innerhalb des Behandlungszyklus 1 und des Behandlungszyklus 2 <p>Statistische Methoden</p> <ul style="list-style-type: none"> • Anzahl der Studienteilnehmer (N) in der Verträglichkeitspopulation • Studienteilnehmer mit Ereignis (n (%))
<p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 61)</p>	

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-87: Bewertung des Verzerrungspotentials für die Bewertung der Suizidalität
Bewertung der Suizidalität in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotential auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotential Endpunkt
ADAPT (ARGX-113-1704)						
Bewertung der Suizidalität	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 36, 61-63)						

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Innerhalb der doppelt-verblindeten Studienphase der ADAPT-Studie waren sowohl die Studienteilnehmer als auch die behandelnden Personen (Endpunkterheber) verblindet. Die Auswertung der Studienergebnisse erfolgte auf Basis der Verträglichkeitspopulation, welche alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben, entsprechend ihrer tatsächlichen Behandlung. Die Suizidalität wurde in der Studie mithilfe des validen Messinstruments PHQ 9-Fragebogen (Frage 9) bewertet (50, 53-55). Die Erhebungen und Analysen der Studienergebnisse sind in den Studiendokumenten der ADAPT-Studie konsistent beschrieben und die Daten transparent dargestellt worden. Eine ergebnisabhängige Berichterstattung kann folglich ausgeschlossen werden. Weiterhin konnten in den Studiendokumenten keine weiteren Aspekte identifiziert werden, die auf ein erhöhtes Verzerrungspotential hindeuten. In der Gesamtschau ist das Verzerrungspotential auf Ebene des Endpunktes Bewertung der Suizidalität als niedrig einzustufen.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt Bewertung der Suizidalität für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-88: Ergebnisse für den Endpunkt „Bewertung der Suizidalität“ in den Behandlungszyklen (Safety⁺) aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Zeitpunkt	Antwortmöglichkeiten ^a	Efgartigimod ^b N ^c = 65	Placebo ^b N ^c = 64
		Anteil Patienten mit Ereignis n (%) ^d	
Behandlungszyklus 1			
Baseline	gar nicht	65 (100,0)	63 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	65 (100,0)	64 (100)
Woche 1	gar nicht	64 (100,0)	60 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	64 (100,0)	61 (100,0)
Woche 2	gar nicht	65 (100,0)	63 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	65 (100,0)	63 (100,0)
Woche 3	gar nicht	64 (100,0)	62 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	64 (100,0)	63 (100,0)
Woche 4	gar nicht	63 (100,0)	61 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	63 (100,0)	62 (100,0)
Woche 5	gar nicht	61 (100,0)	58 (98,3)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,7)
	Gesamtzahl der Antworten	61 (100,0)	59 (100,0)
Woche 6	gar nicht	63 (100,0)	61 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	63 (100,0)	62 (100,0)
Woche 7	gar nicht	63 (100,0)	60 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	63 (100,0)	61 (100,0)
Woche 8	gar nicht	63 (100,0)	60 (98,4)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,6)
	Gesamtzahl der Antworten	63 (100,0)	61 (100)
Woche 10	gar nicht	55 (100,0)	57 (98,3)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (1,7)
	Gesamtzahl der Antworten	55 (100,0)	58 (100,0)

Zeitpunkt	Antwortmöglichkeiten ^a	Efgartigimod ^b N ^c = 65	Placebo ^b N ^c = 64
		Anteil Patienten mit Ereignis n (%) ^d	
Woche 12	gar nicht	26 (100,0)	16 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	26 (100,0)	16 (100,0)
Woche 14	gar nicht	16 (100,0)	16 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	16 (100,0)	16 (100,0)
Woche 16	gar nicht	14 (100,0)	15 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	14 (100,0)	15 (100,0)
Woche 18	gar nicht	12 (100,0)	13 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	12 (100,0)	13 (100,0)
Woche 20	gar nicht	9 (100,0)	11 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	9 (100,0)	11 (100,0)
Woche 22	gar nicht	6 (100,0)	11 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	6 (100,0)	11 (100,0)
Woche 24	gar nicht	5 (100,0)	9 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	5 (100,0)	9 (100,0)
Woche 26	gar nicht	5 (100,0)	8 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	5 (100,0)	8 (100,0)
Behandlungszyklus 2			
Baseline	gar nicht	51 (100,0)	43 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	51 (100,0)	43(100,0)
Woche 1	gar nicht	51 (100,0)	42 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	51 (100,0)	42(100,0)
Woche 2	gar nicht	51 (100,0)	43 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	51 (100,0)	43(100,0)

Zeitpunkt	Antwortmöglichkeiten ^a	Efgartigimod ^b N ^c = 65	Placebo ^b N ^c = 64
		Anteil Patienten mit Ereignis n (%) ^d	
Woche 3	gar nicht	50 (100,0)	42 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	50 (100,0)	42(100,0)
Woche 4	gar nicht	47 (100,0)	42 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	47 (100,0)	42 (100,0)
Woche 5	gar nicht	49 (100,0)	42 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	49 (100,0)	42 (100,0)
Woche 6	gar nicht	46 (97,9)	42 (100,0)
	mehrere Tage	1 (2,1)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	47 (100,0)	42 (100,0)
Woche 7	gar nicht	48 (100,0)	42 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	48 (100,0)	42 (100,0)
Woche 8	gar nicht	46 (100,0)	40 (97,6)
	mehrere Tage	0 (0,0)	1 (2,4)
	Gesamtzahl der Antworten	46 (100,0)	41 (100,0)
Woche 10	gar nicht	43 (100,0)	39 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	43 (100,0)	39 (100,0)
Woche 12	gar nicht	7 (100,0)	7 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	7 (100,0)	7 (100,0)
Woche 14	gar nicht	2 (100,0)	5 (100,0)
	mehrere Tage	0 (0,0)	0 (0,0)
	Gesamtzahl der Antworten	2 (100,0)	5 (100,0)

Zeitpunkt	Antwortmöglichkeiten ^a	Efgartigimod ^b N ^c = 65	Placebo ^b N ^c = 64
		Anteil Patienten mit Ereignis n (%) ^d	
<p>a: Die Suizidalität der Studienteilnehmer wurde anhand der Frage „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?“ evaluiert. Als Antwortmöglichkeiten stand den Studienteilnehmer eine vierstufige Bewertungsskala („gar nicht“, „mehrere Tage“, „mehr als die Hälfte der Tage“, „fast jeden Tag“) zur Verfügung. Bei den Befragungen wurden die Antworten „mehr als die Hälfte der Tage“ und „fast jeden Tag“ nicht ausgewählt. Für eine übersichtlichere Darstellung der Ergebnisse werden in dieser Tabelle daher nur die Antwortmöglichkeiten „mehr als die Hälfte der Tage“ und „fast jeden Tag“ aufgeführt.</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>c: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>d: Als Nenner für die Berechnung der prozentualen Anteile diente die Gesamtzahl der Patienten pro Behandlung und Visite, ohne fehlende Werte.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (5)</p>			

In Tabelle 4-88 sind die Ergebnisse für die Bewertung der Suizidalität in Behandlungszyklus 1 und Behandlungszyklus 2 deskriptiv dargestellt. In der Studie ADAPT zeigten sich für beide Behandlungsarme keine Tendenz zur Suizidalität.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Einzelergebnisse mithilfe von Meta-Analysen quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analysen (in der Regel als Forest-Plot) dar. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie, warum eine Meta-Analyse durchgeführt wurde bzw. warum eine Meta-Analyse nicht durchgeführt wurde bzw. warum einzelne Studien ggf. nicht in die Meta-Analyse einbezogen wurden. Machen Sie auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.1.3.2 Subgruppenanalysen – RCT

Für die Darstellung der Ergebnisse aus Subgruppenanalysen gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung von Ergebnissen aus Gesamtpopulationen in Abschnitt 4.3.1.3.1. ¹⁶

Darüber hinaus sind folgende Kriterien zu berücksichtigen:

- Subgruppenanalysen sind nur für die Merkmale (z.B. Alter) durchzuführen, bei denen die resultierenden Subgruppen jeweils mindestens 10 Patienten umfassen.
- Subgruppenanalysen sind für binäre Ereignisse je Merkmal nur dann durchzuführen, wenn in einer der Subgruppen mindestens 10 Ereignisse aufgetreten sind.
- Für Überlebenszeitanalysen müssen Kaplan-Meier-Kurven zu den einzelnen Subgruppen nur für Subgruppenanalysen mit statistisch signifikantem Interaktionsterm ($p < 0,05$) dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist. Zu a priori definierten Ereignissen (z.B. AESI, SMQs) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Bei Vorliegen mehrerer Studien und Durchführung von Metaanalysen zu diesen Studien gelten die zuvor genannten Kriterien für die jeweilige Metaanalyse, nicht für die Einzelstudien.
- Für Studien des pharmazeutischen Unternehmers sind entsprechende Analysen für alle benannten Effektmodifikatoren zu allen relevanten Endpunkten nach den zuvor genannten Kriterien vorzulegen und daher ggf. posthoc durchzuführen.
- Wird für die Nutzenbewertung nur die Teilpopulation einer Studie herangezogen (z.B. wegen Zulassungsbeschränkungen, aufgrund von durch den G-BA bestimmte Teilpopulationen), so gelten die genannten Kriterien für diese Teilpopulation, und die Subgruppenanalysen sind für die Teilpopulation und nicht für die Gesamtpopulation der Studie durchzuführen.
- Subgruppenanalysen, bei denen der Interaktionsterm nicht statistisch signifikant ist, können auch in einem separaten Anhang des vorliegenden Modul 4 dargestellt werden. Dabei kann die Ausgabe der Statistik-Software unverändert verwendet werden, sofern diese alle notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

¹⁶ unbesetzt

Beschreiben Sie die Ergebnisse von Subgruppenanalysen. Stellen Sie dabei zunächst tabellarisch dar, zu welchen der in Abschnitt 4.2.5.5 genannten Effektmodifikatoren Subgruppenanalysen zu den relevanten Endpunkten vorliegen, und ob diese a priori geplant und im Studienprotokoll festgelegt waren oder posthoc durchgeführt wurden.

Orientieren Sie sich an der beispielhaften Angabe in der ersten Tabellenzeile.

Zur Untersuchung, ob der Therapieeffekt über die Subgruppen hinweg konstant war oder es Belege (p -Interaktionswert $< 0,05$) für eine Effektmodifikation gab, wurden Subgruppenanalysen durchgeführt. Im Folgenden werden die hierzu durchgeführten Interaktionstests anhand der p -Interaktionswerte sowie bei Beleg einer Effektmodifikation (p -Interaktionswerte $< 0,05$) die jeweilige Subgruppenanalyse im Detail dargestellt. Die Subgruppenanalysen, die keinen signifikanten Interaktions- p -Wert zeigten, werden detailliert in Anhang 4-G dargestellt.

Des Weiteren müssen für die Durchführbarkeit von Subgruppenanalysen folgende Kriterien erfüllt sein:

- Die resultierenden Subgruppen müssen jeweils mindestens zehn Patienten umfassen.
- Für binäre Ereignisse müssen in den resultierenden Subgruppen mindestens zehn Ereignisse auftreten.
- Zu a priori definierten Ereignissen (z. B. AESI) sowie den UE-Gesamtraten (UE, schwere UE, SUE und Abbrüche wegen UE) müssen Subgruppenanalysen unabhängig vom Vorliegen statistischer Signifikanz in der Gesamtpopulation dargestellt werden.
- Ergebnisse zu UE nach SOC und PT müssen nur dargestellt werden, wenn das jeweilige Ergebnis für die Gesamtpopulation statistisch signifikant ist.

Entsprechend der genannten Kriterien wurden folgende a priori definierte Subgruppen berücksichtigt:

- Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva: ja vs. nein
- Altersgruppe zu Baseline: 18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre
- Geschlecht: männlich vs. weiblich
- MG-ADL-Score zu Baseline: 5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte

Die in der Studie ADAPT präspezifizierte Subgruppen „Region“ und „Ethnizität“ umfassen in mindestens einer der resultierende Subgruppen < 10 Patienten. Somit war das erste Kriterium zur Durchführbarkeit einer Subgruppenanalyse (ausreichend große Gruppengröße der einzelnen Ausprägungsmerkmale) nicht gegeben. Um eine adäquate Subgruppenanalyse durchführen zu können wurden die Subgruppen „Region“ und „Ethnizität“ post hoc für die Nutzenbewertung neu definiert. Die präspezifizierte Subgruppe „Japaner“ umfasst in einer der resultierende Subgruppen ebenfalls < 10 Patienten. Sie wurde gemäß den Kriterien für die Durchführbarkeit von Subgruppenanalysen im vorliegenden Dossier nicht dargestellt.

Insgesamt wurden für die Nutzenbewertung folgende Subgruppen post hoc definiert:

- Region: EU vs. nicht-EU
- Ethnizität: weiß vs. nicht weiß
- Thymektomie: ja vs. nein

Die Subgruppenanalysen wurden für alle Endpunkte der Nutzendimension Morbidität auf Basis der ITT⁺-Population durchgeführt, für alle Endpunkte zur Verträglichkeit erfolgte die Auswertung auf Basis der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).

In der nachfolgenden Tabelle 4-89 ist die Anzahl der Patienten in den jeweiligen Subgruppen gelistet:

Tabelle 4-89: Anzahl der Patienten in den Subgruppen (ITT⁺-Population)

Subgruppe	Merkmal	Efgartigimod ^a (N = 65)	Placebo ^a (N = 64)
Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva	ja	38 (58,5)	37 (57,8)
	nein	27 (41,5)	27 (42,2)
Altersgruppe zu Baseline	18 - 64 Jahre	57 (87,7)	51 (79,7)
	≥ 65 Jahre	8 (12,3)	13 (20,3)
Geschlecht	männlich	19 (29,2)	24 (37,5)
	weiblich	46 (70,8)	40 (62,5)
MG-ADL-Score zu Baseline	5 - 7 Punkte	16 (24,6)	18 (28,1)
	8 - 9 Punkte	25 (38,5)	29 (45,3)
	≥ 10 Punkte	24 (36,9)	17 (26,6)
Region	EU	25 (38,5)	27 (42,2)
	nicht-EU	40 (61,5)	37 (57,8)
Ethnizität	weiß	54 (83,1)	56 (87,5)
	nicht weiß	11 (16,9)	8 (12,5)
Thymektomie	ja	45 (69,2)	30 (46,9)
	nein	20 (30,8)	34 (53,1)
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>			

Eine Übersicht der durchgeführten Subgruppenanalysen ist in Tabelle 4-90 dargestellt.

Tabelle 4-90: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU) ^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) ^a	Thymektomie (ja vs. nein)
Morbidität							
Veränderung des MG-ADL							
AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des QMG							
AUC des QMG-Scores über 20 Wochen	○	○	○	○	○	○	○
Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1	○	○	○	○	○	○	○
Veränderung des MGC							
AUC des MGC-Scores über 20 Wochen	○	○	○	○	○	○	○

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)^a	Thymektomie (ja vs. nein)
Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Veränderung der EQ-5D VAS							
AUC der EQ-5D VAS über 1 Wochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Veränderung des MG-QoL-15r							
AUC des MG-QoL-15r-Scores über 20 Wochen	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verbesserung des MG-QoL-15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Verträglichkeit							
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 20							
UE (gesamt)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)^a	Thymektomie (ja vs. nein)
UE (mild)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE (moderat)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE (schwer)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE, die zum Therapieabbruch führten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE, die zum Tod führten	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b	n. d. ^b
UE bei \geq 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ^c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Schwere UE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ^c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
SUE bei \geq 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm ^c	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
UE von besonderem Interesse (mild)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. \geq 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. \geq 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU) ^a	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß) ^a	Thymektomie (ja vs. nein)
UE von besonderem Interesse (moderat)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse (schwer)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
<p>●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. n.d.: Subgruppenanalyse nicht durchgeführt.</p> <p>a: Die Subgruppe wurde für die Nutzenbewertung post hoc neu definiert, da mindestens eine der präspezifizierten resultierende Subgruppe < 10 Patienten umfasst.</p> <p>b: In der Studie ADAPT traten keine UE, die zum Tod führten, auf.</p> <p>c: Ergebnisse zu UE auf Ebene der SOC und PT werden dargestellt, wenn das jeweilige Ergebnis für die Studienpopulation statistisch signifikant ist.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4, 5)</p>							

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-91 die Ergebnisse der Interaktionsterme für alle Subgruppenanalysen je Endpunkt in tabellarischer Form dar, und zwar für jede einzelne Studie separat. Kennzeichnen Sie dabei statistisch signifikante ($p < 0,05$) Interaktionsterme.

Tabelle 4-91: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt für die Studie ADAPT

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
Morbidität							
Veränderung des MG-ADL							
AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen	0,855	0,071	0,548	0,499	0,591	0,428	0,976
Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1	0,932	0,204	0,818	0,192	0,911	0,119	0,676
Veränderung des QMG							
AUC des QMG-Scores über 20 Wochen	0,949	0,410	0,757	0,285	0,823	0,848	0,494
Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1	0,901	0,326	0,068	0,651	0,379	1,000	0,277

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
Veränderung des MGC							
AUC des MGC-Scores über 20 Wochen	0,706	0,484	0,646	0,446	0,547	0,665	0,317
Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1	0,652	0,456	0,719	0,105	0,187	0,396	0,295
Veränderung der EQ-5D VAS							
AUC der EQ-5D VAS über 20 Wochen	0,392	0,063	0,175	0,498	0,418	0,839	0,121
Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1	0,594	0,168	0,058	0,651	0,977	0,194	0,182
Gesundheitsbezogene Lebensqualität							
Veränderung des MG-QoL-15r							
AUC des MG-QoL-15r-Scores über 20 Wochen	0,840	0,061	0,837	0,198	0,556	0,714	0,682

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)						
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)
Verbesserung des MG-QoL-15r-Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1	0,859	0,112	0,859	0,265	0,144	0,978	0,681
Verträglichkeit							
Unerwünschte Ereignisse bis Woche 20							
Übersicht der UE							
UE (gesamt)	0,673	0,970	0,908	0,626	0,739	0,857	0,316
UE differenziert nach Schweregrad (mild)	0,237	0,972	0,719	0,703	0,517	0,072	0,149
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)	0,170	0,246	0,854	0,092	0,242	0,191	0,047
UE differenziert nach Schweregrad (schwer)	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
SUE	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)							
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)	
UE, die zum Behandlungsabbruch führten	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
UE, die zum Tod führten	In der Studie traten keine UE, die zum Tod führten, auf.							
Detaildarstellung der UE								
<i>UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT bis Woche 20</i>								
Es traten keine UE nach SOC/PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.								
<i>SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm nach SOC/PT bis Woche 20</i>								
Kriterien zur Darstellung für SOC und PT nicht erfüllt.								
UE von besonderem Interesse								
<i>UE von besonderem Interesse (Gesamtrate)</i>	0,418	0,631	0,577	0,469	0,656	0,078	0,296	
<i>UE von besonderem Interesse (mild)</i>	0,469	0,582	0,105	0,544	0,426	0,366	0,548	
<i>UE von besonderem Interesse (moderat)</i>	0,679	0,308	0,092	NA	0,355	0,023	0,011	

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkte der Studie ADAPT	Subgruppenkategorie (Interaktion, p-Wert)							
	Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja vs. nein)	Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre vs. ≥ 65 Jahre)	Geschlecht (männlich vs. weiblich)	MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7 Punkte vs. 8 - 9 Punkte vs. ≥ 10 Punkte)	Region (EU vs. nicht-EU)	Ethnizität (weiß vs. nicht-weiß)	Thymektomie (ja vs. nein)	
<i>UE von besonderem Interesse (schwer)</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
<i>UE von besonderem Interesse (schwerwiegend)</i>	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
NA: In dieser Subgruppe umfasste mindestens ein Merkmal weniger als zehn Patienten oder es traten in den Merkmalen weniger als zehn Ereignisse auf. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4, 5)								

Stellen Sie schließlich alle Subgruppenergebnisse dar.

Sofern eine Effektmodifikation für mehr als ein Subgruppenmerkmal vorliegt, kann eine Untersuchung auf eine Wechselwirkung höherer Ordnung sinnvoll sein. Dies gilt insbesondere dann, wenn diese Effektmodifikation konsistent über mehrere Endpunkte besteht. Zur Interpretation der Ergebnisse sollte dann für diese Endpunkte zusätzlich eine Subgruppenanalyse durchgeführt werden, die die Merkmale mit Effektmodifikation kombiniert. Beispiel: Für die Endpunkte Mortalität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und schwere unerwünschte Ereignisse liegt sowohl für das Merkmal Geschlecht (mit den Ausprägungen „weiblich“ und „männlich“) als auch für das Merkmal Schweregrad (mit den Ausprägungen „niedrig“ und „hoch“) eine Effektmodifikation vor. Die zusätzliche Subgruppenanalyse erfolgt dann für die 3 genannten Endpunkte für das kombinierte Merkmal Geschlecht/Schweregrad mit den 4 Ausprägungen weiblich/niedrig, weiblich/hoch, männlich/niedrig und männlich/hoch.

Sofern die vorliegenden Studien bzw. Daten für eine Meta-Analyse medizinisch und methodisch geeignet sind, fassen Sie die Ergebnisse mithilfe einer Meta-Analyse quantitativ zusammen und stellen Sie die Ergebnisse der Meta-Analyse (als Forest-Plot) dar.

Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend. Begründen Sie Ihr Vorgehen, wenn Sie keine Meta-Analyse durchführen bzw. wenn Sie nicht alle Studien in die Meta-Analyse einschließen.

Im Folgenden werden die detaillierten Ergebnisse für die Subgruppen dargestellt, bei denen ein Interaktions-p-Wert $< 0,05$ aufgetreten ist. Eine vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen ist Anhang 4-G zu entnehmen.

4.3.1.3.2.1 Subgruppenanalysen der Endpunkte zur Verträglichkeit

Für die Studie ADAPT wurden für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit sieben Subgruppenanalysen durchgeführt. Hierbei zeigte sich zwei Belege für eine Effektmodifikation. Da keine Häufungen von Effektmodifikationen über die Endpunkte oder Subgruppen hinweg zu beobachten war, wird insgesamt nicht von einer Modifikation des Behandlungseffekts ausgegangen.

Übersicht der UE

UE differenziert nach Schweregrad (moderat)

Subgruppe: Thymektomie

Tabelle 4-92: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „Übersicht der UE“ (Safety⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^{b, c}		
				OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE differenziert nach Schweregrad (moderat)						
Thymektomie						
Interaktionstest p = 0,047						
ja	Efgartigimod	45	20 (44,4)	3,200 [1,097; 9,334]	2,222 [1,012; 4,880] 0,047	24,4 [2,5; 42,2]
	Placebo	30	6 (20,0)			
nein	Efgartigimod	20	7 (35,0)	0,479 [0,153; 1,495]	0,661 [0,336; 1,300] 0,263	-17,9 [-40,9; 9,2]
	Placebo	34	18 (52,9)			
<p>a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

In der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „Übersicht der UE – UE differenziert nach Schweregrad (moderat)“ bis Woche 20 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions p-Wert: 0,047). Es zeigte sich für Patienten, die eine Thymektomie erhalten hatten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 2,222 [1,012; 4,880]; p = 0,047). Für Patienten die keine Thymektomie erhalten hatten lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,661 [0,336; 1,300]; p = 0,263). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

UE von besonderem Interesse**UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)***Subgruppe: Ethnizität*

Tabelle 4-93: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Ethnizität“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^{b, c}		
				OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)						
Ethnizität						
Interaktionstest p = 0,023						
weiß	Efgartigimod	54	11 (20,4)	2,609 [0,841; 8,096]	2,281 [0,849; 6,133] 0,109	11,4 [-2,0; 25,0]
	Placebo	56	5 (8,9)			
nicht weiß	Efgartigimod	11	2 (18,2)	0,133 [0,016; 1,085]	0,291 [0,074; 1,138] 0,074	-44,3 [-71,5; -0,8]
	Placebo	8	5 (62,5)			
<p>a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

In der Subgruppenanalyse zu „Ethnizität (weiß, nicht weiß)“ ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – UE differenziert nach Schweregrad (moderat)“ bis Woche 20 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions p-Wert: 0,023). Sowohl bei weißen als auch bei nicht weißen Patienten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR [95 %-KI]: 2,281 [0,849; 6,133]; p = 0,109 versus nicht weißen Patienten (RR [95 %-KI]: 0,291 [0,074; 1,138]; p = 0,074)). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

Subgruppe: Thymektomie

Tabelle 4-94: Ergebnisse der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie“ für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse (moderat)“ (Safety⁺) bis Woche 20 aus RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel (Efgartigimod)

Subgruppe	Behandlung	N ^a	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	Efgartigimod vs. Placebo ^{b, c}		
				OR [95 %-KI] ^d	RR [95 %-KI] ^d p-Wert ^e	ARR [95 %-KI] ^d
UE von besonderem Interesse differenziert nach Schweregrad (moderat)						
Thymektomie						
Interaktionstest p = 0,011						
ja	Efgartigimod	45	11 (24,4)	9,382 [1,142; 77,095]	7,333 [0,998; 53,879] 0,022	21,1 [4,3; 35,6]
	Placebo	30	1 (3,3)			
nein	Efgartigimod	20	2 (10,0)	0,309 [0,059; 1,603]	0,378 [0,090; 1,577] 0,181	-16,5 [-34,6; 6,9]
	Placebo	34	9 (26,5)			
<p>a: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺).</p> <p>b: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie.</p> <p>c: Die Schätzungen des RR < 1, des OR < 1 und der ARR < 0 entsprechen einem Vorteil für Efgartigimod.</p> <p>d: Das 95 %-KI wurde für das OR und das RR nach der Wald-Methode berechnet. Für das ARR wurde das 95 %-KI nach der Newcombe-Methode berechnet.</p> <p>e: Der angegebene p-Wert bezieht sich auf alle drei Effektschätzer.</p> <p>Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.</p> <p>Quelle: (4)</p>						

In der Subgruppenanalyse zu „Thymektomie (ja, nein)“ ergab sich für den Endpunkt „UE von besonderem Interesse – UE differenziert nach Schweregrad (moderat)“ bis Woche 20 ein Anhaltspunkt für eine mögliche Effektmodifikation (Interaktions p-Wert: 0,011). Es zeigte sich für Patienten, die eine Thymektomie erhalten hatten ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen zu Ungunsten von Efgartigimod (RR [95 %-KI]: 7,333 [0,998; 53,879]; p = 0,022). Für Patienten, die keine Thymektomie erhalten hatten, lag kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen vor (RR [95 %-KI]: 0,378 [0,090; 1,577]; p = 0,181). Von einer Modifikation des Behandlungseffekts wird nicht ausgegangen.

4.3.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Tabelle 4-95: Liste der eingeschlossenen Studien

Studie	Quelle
ADAPT	Studienprotokoll (6) Statistischer Analyseplan (61) Studienbericht (5) ClinicalTrials.gov (NCT03669588) (62) EU-CTR (2018-002132-25) (63) WHO (NCT03669588) (64) Zusatzauswertungen (4) Publikation (36)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.3.2 Weitere Unterlagen

4.3.2.1 Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn indirekte Vergleiche als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen. Das ist dann möglich, wenn keine direkten Vergleichsstudien für das zu bewertende Arzneimittel gegenüber der zweckmäßigen Vergleichstherapie vorliegen oder diese keine ausreichenden Aussagen über den Zusatznutzen zulassen.

4.3.2.1.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu Studien für indirekte Vergleiche. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.).** Benennen Sie sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.2 Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche

Charakterisieren Sie nachfolgend die Studien, die für indirekte Vergleiche identifiziert wurden und bewerten Sie darüber hinaus deren Ähnlichkeit. Begründen Sie darauf basierend den Ein- bzw. Ausschluss von Studien für die von Ihnen durchgeführten indirekten Vergleiche. Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial der für indirekte Vergleiche herangezogenen Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.3 Ergebnisse aus indirekten Vergleichen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus indirekten Vergleichen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-96: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.1.3.1 <Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT

Für die indirekten Vergleiche soll zunächst für jeden Endpunkt eine Übersicht über die verfügbaren Vergleiche gegeben werden. Anschließend soll die Darstellung der Ergebnisse in drei Schritten erfolgen: 1) Bewertung des Verzerrungspotenzials auf Endpunktebene pro Studie, 2) tabellarische Darstellung der Ergebnisse der einzelnen Studien, 3) Darstellung des indirekten Vergleichs. **Für die Punkte 1 und 2 gelten die gleichen Anforderungen wie für die Darstellung der Ergebnisse der direkten Vergleiche in Abschnitt 4.3.1.3.1.**

Geben Sie für den im vorliegenden Abschnitt präsentierten Endpunkt einen Überblick über die in den Studien verfügbaren Vergleiche. Beispielhaft wäre folgende Darstellung denkbar:

Tabelle 4-97: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden

Anzahl Studien	Studie	Intervention	<Vergleichs- therapie 1>	<Vergleichs- therapie 2>	<Vergleichs- therapie 3>
nicht zutreffend					

Stellen Sie zusätzlich die Netzwerkstruktur des indirekten Vergleichs grafisch dar.

Nicht zutreffend.

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-98: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
	nicht zutreffend

Bewerten Sie das Verzerrungspotenzial für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-99: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
	nicht zutreffend					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse für den Endpunkt xxx für jede einzelne Studie in tabellarischer Form dar. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein. Beschreiben Sie die Ergebnisse zusammenfassend.

Tabelle 4-100: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche

Studie	Tabellarische Präsentation in geeigneter Form (Anforderungen siehe Erläuterung in Abschnitt 4.3.1.3.1)
	nicht zutreffend

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der indirekten Vergleiche in tabellarischer Form dar. Optional können die Ergebnisse zusätzlich auch grafisch illustriert werden. Orientieren Sie sich dabei an der üblichen Darstellung metaanalytischer Ergebnisse. Gliedern Sie die Ergebnisse nach folgenden Punkten:

- *Homogenität der Ergebnisse: Stellen Sie die Ergebnisse der paarweisen Meta-Analysen dar. Diskutieren Sie das Ausmaß sowie die Gründe für das Auftreten der Heterogenität für alle direkten paarweisen Vergleiche.*
- *Ergebnisse zu den Effekten: Stellen Sie die gepoolten Ergebnisse dar.*
- *Konsistenzprüfung: Stellen Sie die Ergebnisse der Konsistenzprüfung dar. Diskutieren Sie insbesondere inkonsistente Ergebnisse.*

Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt für den ein indirekter Vergleich vorgenommen wird fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.1.3.2 Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen auf Basis indirekter Vergleiche aus RCT. Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.1.2.

Nicht zutreffend.

4.3.2.1.4 Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.2 Nicht randomisierte vergleichende Studien

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn nicht randomisierte vergleichende Studien als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.2.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung zu nicht randomisierten vergleichenden Studien. Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie

- Studien des pharmazeutischen Unternehmers
- Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche
- Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken
- Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite
- Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.2 Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien

Charakterisieren Sie nachfolgend die nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.**

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte der nicht randomisierten vergleichenden Studie auf Studienebene mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Beschreibung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-101: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien

Studie	Zeitliche Parallelität der Gruppen	Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
			Patient	Behandelnde Personen		
nicht zutreffend						

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Studienebene.

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.3 Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus nicht randomisierten vergleichenden Studien beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-102: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.2.3.1 <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-103: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Beschreiben Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt mithilfe des Bewertungsbogens in Anhang 4-F. Fassen Sie die Bewertung mit den Angaben in der folgenden Tabelle zusammen. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Dokumentieren Sie die Einschätzung für jede Studie mit einem Bewertungsbogen in Anhang 4-F.

Tabelle 4-104: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
nicht zutreffend				

Beschreiben Sie zusammenfassend die Bewertungsergebnisse zu Verzerrungsaspekten auf Endpunktebene.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der nicht randomisierten vergleichenden Studien gemäß den Anforderungen des TREND- bzw. des STROBE-Statements dar. Machen Sie dabei auch Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus nicht randomisierten vergleichenden Studien fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.2.3.2 Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus nicht randomisierten vergleichenden Studien. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.2.4 Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.3.2.3 Weitere Untersuchungen

Hinweis: Die nachfolgenden Unterabschnitte sind nur dann auszufüllen, wenn über die in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 genannten Studien hinausgehende Untersuchungen als Nachweis für einen Zusatznutzen herangezogen werden sollen.

4.3.2.3.1 Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend das Ergebnis der Informationsbeschaffung nach Untersuchungen, die nicht in den Abschnitten 4.3.1, 4.3.2.1 und 4.3.2.2 aufgeführt sind. **Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.1 (Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel) und stellen Sie Informationen sowohl für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie analog Abschnitt 4.3.1.1 zur Verfügung (einschließlich tabellarischer Darstellungen, Angabe eines Flussdiagramms etc.). Benennen Sie für das zu bewertende Arzneimittel als auch für die zweckmäßige Vergleichstherapie***

- *Studien des pharmazeutischen Unternehmers*
- *Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche*
- *Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken*
- *Studien aus der Suche auf der G-BA Internetseite*

- *Resultierender Studienpool aus den einzelnen Suchschritten*

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.2 Charakteristika der weiteren Untersuchungen

Charakterisieren Sie nachfolgend die weiteren Untersuchungen und bewerten Sie deren Verzerrungsaspekte.

Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Strukturieren Sie diesen Abschnitt analog Abschnitt 4.3.1.2 und stellen Sie Informationen analog Abschnitt 4.3.1.2 zur Verfügung.

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.3 Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen

Geben Sie in der folgenden Tabelle einen Überblick über die patientenrelevanten Endpunkte, auf denen Ihre Bewertung des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens aus weiteren Untersuchungen beruht. Orientieren Sie sich dabei an der beispielhaften Angabe in der ersten Zeile. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-105: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
nicht zutreffend					

4.3.2.3.3.1 <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Beschreiben Sie die Operationalisierung des Endpunkts für jede Studie in der folgenden Tabelle. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-106: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
nicht zutreffend	

Bewerten Sie die Verzerrungsaspekte für den in diesem Abschnitt beschriebenen Endpunkt. Ergebnisse nicht randomisierter Studien, die keine kontrollierten Interventionsstudien sind, gelten aufgrund ihres Studiendesigns generell als potenziell hoch verzerrt. Trifft das auf die von Ihnen vorgelegten Studien nicht zu, begründen Sie Ihre Einschätzung.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die Ergebnisse der weiteren Untersuchungen gemäß den jeweils gültigen Standards für die Berichterstattung dar. Begründen Sie dabei die Auswahl des Standards für die Berichterstattung. Machen Sie darüber hinaus Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext.

Nicht zutreffend.

Stellen Sie die in diesem Abschnitt beschriebenen Informationen für jeden weiteren Endpunkt aus weiteren Untersuchungen fortlaufend in einem eigenen Abschnitt dar.

4.3.2.3.3.2 Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen

*Beschreiben Sie nachfolgend die Ergebnisse von Subgruppenanalysen aus weiteren Untersuchungen. **Berücksichtigen Sie dabei die Anforderungen gemäß Abschnitt 4.3.1.3.2.***

Nicht zutreffend.

4.3.2.3.4 Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen

Listen Sie alle für die Nutzenbewertung berücksichtigten Studien und Untersuchungen unter Angabe der im Dossier verwendeten Studienbezeichnung und der zugehörigen Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregistereinträge).

Nicht zutreffend.

4.4 Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens

4.4.1 Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise

Legen Sie für alle im Dossier eingereichten Unterlagen die Evidenzstufe dar. Beschreiben Sie zusammenfassend auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 präsentierten Ergebnisse die Aussagekraft der Nachweise für einen Zusatznutzen unter Berücksichtigung der Studienqualität, der Validität der herangezogenen Endpunkte sowie der Evidenzstufe.

Efgartigimod ist ein Arzneimittel zur Behandlung eines seltenen Leidens entsprechend der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 1999 (30). Der OD-Status von Efgartigimod wurde am 24.06.2022 vom Ausschuss für Arzneimittel für seltene Leiden (Committee for Orphan Medicinal Products, COMP) der EMA bestätigt (31).

Gemäß § 35a Abs. 1 Satz 11 Halbs. 1 SGB V gilt für Arzneimittel, die zur Behandlung eines seltenen Leides nach der Verordnung (EG) Nr. 141/2000 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16.12.1999 über Arzneimittel für seltene Leiden zugelassen sind, der medizinische Zusatznutzen durch die Zulassung als belegt.

Die Quantifizierung des Zusatznutzens von Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie erfolgte anhand der Zulassungsstudie ADAPT (ARGX-113-1704).

Die ADAPT-Studie ist eine doppelt-verblindete, randomisierte, klinische, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie, in der erwachsene, an generalisierter Myasthenia gravis erkrankte Patienten mit Efgartigimod und einer patientenindividuellen Therapie oder mit Placebo und einer patientenindividuellen Therapie behandelt wurden.

Für die Studie wurde eine Randomisierung mit adäquat erzeugter Randomisierungssequenz durchgeführt. Durch ein IRT-System war eine zentrale und unabhängige Verdeckung der Gruppenzuteilung gewährleistet. Die Patienten, die Prüfarzte und das klinische Personal sowie der Sponsor waren bezüglich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zum Efgartigimod-Behandlungsarm oder dem Vergleichsarm verblindet.

Die Durchführung der ADAPT-Studie erfolgte gemäß den Richtlinien des International Council for Harmonisation (ICH) und der guten klinischen Praxis (good clinical practice, GCP), sowie den Prinzipien der Deklaration von Helsinki. Ein unabhängiges Datenüberwachungskomitee diente der Überwachung der Sicherheit im Studienverlauf (5, 6).

Die im Studienbericht durchgeführten Analysen zur Studie ADAPT erfolgten nach den präspezifizierten Vorgaben des statistischen Analyseplans. Die Analysen zu patientenrelevanten Endpunkten im vorliegenden Dossier erfolgten gemäß Vorgaben des G-BA und IQWiG (2, 3). Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung kann somit ausgeschlossen werden. Nach Prüfung der relevanten Verzerrungsaspekte wurde das Verzerrungspotential auf Studien- und Endpunktebene als niedrig eingestuft, sodass eine hohe Studienqualität und Validität der Studie sowie der erhobenen Endpunkte vorliegt (Anhang 4-F). Die Ergebnisse der Studie sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar (Abschnitt 4.3.1.2.1).

Basierend auf der hohen Ergebnissicherheit der vorliegenden Nachweise sind die Studienergebnisse der Studie ADAPT für eine valide Beurteilung des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod geeignet.

4.4.2 Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß

Führen Sie die in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse zum Zusatznutzen auf Ebene einzelner Endpunkte zusammen und leiten Sie ab, ob sich aus der Zusammenschau der Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten insgesamt ein Zusatznutzen des zu bewertenden Arzneimittels im Vergleich zur zweckmäßigen Vergleichstherapie ergibt. Berücksichtigen Sie dabei auch die Angaben zur Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext. Liegt ein Zusatznutzen vor, beschreiben Sie worin der Zusatznutzen besteht.

Stellen Sie die Wahrscheinlichkeit des Zusatznutzens dar, d. h., beschreiben und begründen Sie unter Berücksichtigung der in Abschnitt 4.4.1 dargelegten Aussagekraft der Nachweise die Ergebnissicherheit der Aussage zum Zusatznutzen.

Beschreiben Sie außerdem das Ausmaß des Zusatznutzens unter Verwendung folgender Kategorisierung (in der Definition gemäß AM-NutzenV):

- *erheblicher Zusatznutzen*
- *beträchtlicher Zusatznutzen*
- *geringer Zusatznutzen*
- *nicht quantifizierbarer Zusatznutzen*
- *kein Zusatznutzen belegbar*
- *der Nutzen des zu bewertenden Arzneimittels ist geringer als der Nutzen der zweckmäßigen Vergleichstherapie*

Berücksichtigen Sie bei den Aussagen zum Zusatznutzen ggf. nachgewiesene Unterschiede zwischen verschiedenen Patientengruppen.

Zur Bewertung und Quantifizierung des medizinischen Zusatznutzens werden im vorliegenden Modul 4A (gemäß § 3 Abs. 1 und 2, 5. Kapitel der VerfO des G-BA) Ergebnisse patientenrelevanter Endpunkte der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Verträglichkeit herangezogen.

Für die Bestimmung der Aussagesicherheit wurde gemäß IQWiG-Methoden-papier 6.1 verfahren (3). Wie in Abschnitt 4.4.1 des vorliegenden Dossiers beschrieben, liegt für die Studie ADAPT eine hohe Ergebnissicherheit vor. Entsprechend kann auf Basis der dargestellten Ergebnisse ein **Hinweis auf einen Zusatznutzen** abgeleitet werden.

Im vorliegenden Dossier erfolgt die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens der Therapie mit Efgartigimod im Vergleich zu einer Therapie mit Placebo bei erwachsenen, AChR-AK positiven Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis auf Grundlage der Studie ADAPT. Diese weist eine Gesamtstudiendauer von 26 Wochen auf. Gemäß Studienprotokoll konnten Studienteilnehmer, die nach Woche 18 eine erneute Behandlung benötigten, in die einarmige Erweiterungsstudie ADAPT+ übertreten, um eine langfristige Behandlung mit Efgartigimod zu erhalten.

Die Ergebnisse der Endpunkte der doppelt-verblindeten, randomisierten Studie ADAPT bis Woche 20 werden im Folgenden tabellarisch dargestellt und die Bewertung des Ausmaßes des Zusatznutzens gemäß IQWiG-Methodenpapier 6.1 vorgenommen (3).

Ableitung des Zusatznutzens von Efgartigimod

Mortalität

Todesfälle wurden im Rahmen der UE, die zum Tod führten, erfasst. In der Studie ADAPT traten keine UE, die zum Tod führten, auf.

Morbidität

Für die Endpunkte der Nutzendimension Morbidität wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod gegenüber Placebo nachfolgend in Tabelle 4-107 und Tabelle 4-108 dargestellt.

Tabelle 4-107: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (kontinuierliche Analysen)

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-29,0 [-43,94; -13,99]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,68 [-1,035; -0,328]		
AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,0 [-81,08; -37,02]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,92 [-1,283; -0,555]		

Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges' g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-59,2 [-90,67; -27,81]	< 0,001	geringer Zusatznutzen
Placebo	64	-0,62 [-0,967; -0,265]		
AUC der Veränderung der EQ-5D VAS über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	107,0 [33,27; 180,73]	0,005	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	0,39 [0,046; 0,739]		
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>				

Tabelle 4-108: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – Morbidität (dichotome Analysen)

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	50 (76,9)	0,578 [0,425; 0,785]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	28 (44,4)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	46 (70,8)	0,157 [0,077; 0,321]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	7 (11,1)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	47 (72,3)	0,351 [0,224; 0,550]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	16 (25,4)			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	44 (67,7)	0,492 [0,334; 0,726]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	21 (33,3)			
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT⁺-Population c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MG-ADL

Der MG-ADL-Fragebogen erfasst typische Einschränkungen des täglichen Lebens durch die Myasthenia gravis. Dabei kann der MG-ADL-Gesamtscore einen Wert von null bis 24 annehmen, wobei höhere Werte eine höhere Symptomlast implizieren (7). Die Baseline-Werte der AChR-AK positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betrug in beiden Behandlungsarmen 9 Punkte. Da der MG-ADL-Fragebogen elementare Alltagsaktivitäten wie das Zähneputzen oder das Aufstehen aus einem Stuhl abfragt, spiegelt ein Score von 9 Punkten zu Baseline eine starke Beeinträchtigung durch die Myasthenia gravis im Leben der Patienten dar (8). Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie schwerwiegende bzw. schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des MG-ADL-Scores über 20 Wochen konnte ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber Placebo gezeigt werden. Aufgrund der Muskelschwäche erfahren Myasthenia gravis-Patienten Einschränkungen in der Ausführung alltäglicher Aktivitäten wie etwa Tätigkeiten zur Körperhygiene, sodass etwa ein Drittel der Patienten auf eine Betreuung angewiesen sind (9, 10). Da der MG-ADL-Fragebogen gezielt den Einfluss der Myasthenia gravis auf zentrale Alltagstätigkeiten abfragt, impliziert die Abschwächung schwerwiegender Symptome durch Efgartigimod in den Endpunkten des MG-ADL eine bedeutsame Verbesserung des Alltags der Patienten. Neben der physischen Verbesserung der Muskelstärke übt Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie durch den Erhalt der Eigenständigkeit der Patienten einen positiven Einfluss auf die Lebensqualität der Betroffenen aus.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des QMG

Der QMG-Fragebogen erfasst die Funktionen verschiedener Muskelgruppen sowie die Ausdauer der Muskelkraft und bildet somit die Myasthenia gravis-spezifische Symptomatik sowie die Krankheitsschwere der Betroffenen ab (11-13). Die Gesamtskala des QMG-Fragebogens erstreckt sich von null bis 39 Punkten, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen (12). Die Baseline-Werte der AChR-AK der positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betrug zwischen 15 und 16 Punkte. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des QMG-Scores über 20 Wochen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des QMG-Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1 ebenfalls ein statistisch signifikanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie beobachtet werden. Das zentrale Symptom der Myasthenia gravis stellt die belastungsabhängige Muskelschwäche dar, die sowohl bezüglich der betroffenen Muskelgruppen als auch der Intensität fluktuiert (14). Der QMG-Fragebogen quantifiziert die belastungsabhängige Ausdauer der Muskelkraft als charakteristisches Symptom der Erkrankung. Der klinisch relevante Vorteil des QMG-Scores stellt für die betroffenen Patienten eine bedeutsame Verbesserung der muskulären Ausdauer und Belastbarkeit im Alltag dar.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand des MGC

Der MGC-Fragebogen erfasst in Form der Muskelstärke sowie der bulbären und respiratorischen Funktion der Patienten charakteristische Symptome der Myasthenia gravis. Dabei kann der MGC-Gesamtscore einen Wert von null bis 50 annehmen, wobei höhere Werte für eine höhere Krankheitslast stehen (15, 16). Die Baseline-Werte der AChR-AK positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betrug zwischen 18 und 19 Punkte. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des MGC-Scores über 20 Wochen konnte ein geringer Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Zudem konnte bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1 ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie gezeigt werden. Dieser zeigt sich einer erhöhten Belastbarkeit der Patienten, durch eine verbesserte Muskelstärke. Darüber hinaus führt eine Therapie mit Efgartigimod für den Patienten zu einer bedeutsamen Stärkung der Verbesserung der der bulbären Muskelfunktion und somit zu einer Reduktion der Beeinträchtigung von Sprechen, Schlucken und Kauen.

Veränderung der krankheitsspezifischen Symptomatik gemessen anhand der EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS erfasst den allgemeinen Gesundheitszustand der Patienten auf einer Skala von null bis 100, wobei eine Zunahme des Wertes eine Verbesserung des Gesundheitszustandes des Patienten darstellt (17). Die Baseline-Werte der AChR-AK der positiven Patienten innerhalb der Studie ADAPT betragen zwischen 57 und 58 Punkten. Entsprechend wird der Endpunkt anhand der Zielgrößenkategorie nicht schwerwiegende bzw. nicht schwere Symptomatik ausgewertet.

Bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1 konnte ein statistisch signifikanter Vorteil, der einem beträchtlichen Zusatznutzen von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie entspricht, gezeigt werden. Dieser statistisch signifikante Vorteil zeigte sich ebenfalls in der AUC-Analyse bis Woche 20. Dieser Vorteil ist nicht klinisch relevant. Zu Woche 26 konnte der statistisch signifikante Vorteil ebenfalls beobachtet werden (Tabelle 4-54).

Eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bewirkt insgesamt eine Verbesserung des allgemeinen Gesundheitszustands von Myasthenia gravis-Patienten, der durch die Erkrankung und ihre fluktuierende Symptomatik vielfältig beeinträchtigt ist (9, 10, 14, 18-21).

Zusammenfassung der Nutzendimension Morbidität

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der Myasthenia gravis-spezifischen Muskelschwäche, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigt. Dieser Behandlungseffekt wurde darüber hinaus im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitwirksamkeit (Woche 26) und im zweiten Behandlungszyklus bestätigt (Abschnitt 4.3.1.3.1.2). Im Rahmen der Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie erfolgt ein schnelles Ansprechen der Patienten, das bereits nach vier Infusionen zu einer spürbaren Reduktion der Symptomatik führt und im erneuten Behandlungszyklus fortgeführt wird. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der Morbidität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Für die Endpunkte der Nutzendimension gesundheitsbezogene Lebensqualität wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapienachfolgend in Tabelle 4-109 dargestellt.

Tabelle 4-109: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (kontinuierliche Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	LS-MWD [95%-KI] ^c Hedges'g [95%-KI]	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
AUC der Veränderung des MG-QoL15r Scores über 20 Wochen				
Efgartigimod	65	-67,8 [-94,82; -40,78]	< 0,001	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	64	-0,73 [-1,079; -0,371]		
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Eine LS-MWD < 0 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)				

Tabelle 4-110: Ausmaß des medizinischen Zusatznutzens auf Endpunktebene – gesundheitsbezogene Lebensqualität (dichotome Analysen)

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Patienten mit Ereignis n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des MG-QoL15r Scores um \geq 5 Punkte in Behandlungszyklus 1					
Efgartigimod	65	43 (66,2)	0,600 [0,422; 0,852]	0,004	beträchtlicher Zusatznutzen
Placebo	63	25 (39,7)			
a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der ITT ⁺ -Population c: Es werden die Kehrwerte des RR dargestellt. Eine RR < 1 zeigt hierbei einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)					

Veränderung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität gemessen anhand des MG-QoL15r

Bei dem MG-QoL15r-Fragebogen handelt es sich um einen validierten Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität. Die durchgeführten Analysen entsprechen den Anforderungen des IQWiG-Methodenpapiers 6.1 (3). Entsprechend wird dieser Endpunkt für die Bestimmung des Ausmaßes des Zusatznutzens anhand der Zielgrößenkategorie „schwerwiegende Symptome und Nebenwirkungen und gesundheitsbezogene Lebensqualität“ ausgewertet.

Anhand der AUC der Veränderung des MG-QoL15r-Scores über 20 Wochen konnte ein beträchtlicher Zusatznutzen von Efgartigimod gegenüber der Vergleichstherapie mit Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie gezeigt werden. Ein statistisch signifikanter sowie klinisch relevanter Vorteil mit beträchtlichem Ausmaß für Efgartigimod und der Standardtherapie gegenüber Placebo und der Standardtherapie konnte zudem bezüglich der klinisch relevanten Verbesserung des MG-QoL15r-Scores um \geq 5 Punkte in Behandlungszyklus 1 gezeigt werden. Der MG-QoL15r-Fragebogen bildet die gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten anhand der vier Themengebiete Mobilität, Symptome, allgemeines und emotionales Wohlbefinden ab (22). Insbesondere bei unzureichend therapierten Patienten geht die Myasthenia gravis mit psychischen Komorbiditäten wie Depressionen, affektiven Störungen oder Angststörungen einher, die einen signifikant negativen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten haben (10, 14, 23-25). Der beträchtliche Zusatznutzen von Efgartigimod bezüglich des MG-QoL15r-Scores äußert sich somit in einer bedeutsamen Verbesserung der vielfältig eingeschränkten Lebensqualität der Patienten, die sowohl in der Bewältigung des Alltags als auch im Rahmen des Sozial- und Berufslebens deutlich wird (9, 10, 14, 23, 24).

Zusammenfassend zeigten Patienten unter einer Therapie mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie im Vergleich zu Placebo und der Standardtherapie eine bedeutsame Verbesserung der durch die Myasthenia gravis eingeschränkten Lebensqualität. Hieraus ergibt sich für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen**.

Verträglichkeit

Für die Endpunkte der Nutzendimension Verträglichkeit wird das Ausmaß der Zusatznutzens von Efgartigimod gegenüber Placebo nachfolgend in Tabelle 4-111 dargestellt.

Tabelle 4-111: Ausmaß des Zusatznutzens auf Endpunktebene - Verträglichkeit

Endpunkt Behandlungs- arm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Übersicht der UE bis Woche 20					
UE (gesamt)					
Efgartigimod	65	49 (75,4)	0,893 [0,750; 1,064]	0,273	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	54 (84,4)			
SUE					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,328 [0,069; 1,566]	0,164	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	6 (9,4)			
UE (mild)					
Efgartigimod	65	41 (63,1)	0,897 [0,702; 1,146]	0,456	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	45 (70,3)			
UE (moderat)					
Efgartigimod	65	29 (44,6)	1,058 [0,713; 1,569]	0,860	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	27 (42,2)			
UE (schwer)					
Efgartigimod	65	5 (7,7)	0,703 [0,235; 2,101]	0,560	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	7 (10,9)			
UE, die zum Behandlungsabbruch führten					
Efgartigimod	65	2 (3,1)	0,656 [0,113; 3,799]	0,680	Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64	3 (4,7)			
UE, die zum Tod führten					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE auf, die zum Tode führten.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				

Endpunkt Behandlungsarm ^a	N ^b	Anteil Patienten mit Ereignis bis Woche 20 n (%)	RR [95 %-KI] ^c	p-Wert	Ausmaß des Zusatznutzens
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: UE bei ≥ 10 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE nach SOC und PT mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine SUE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Detaildarstellung der UE nach SOC und PT: schwere UE mit ≥ 5 % Inzidenz an Patienten in mindestens einem Behandlungsarm bis Woche 20					
Efgartigimod	65	Es traten keine schweren UE bei ≥ 5 % der Patienten in mindestens einem Behandlungsarm auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
UE von besonderem Interesse bis Woche 20					
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (Gesamtrate)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (mild)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (moderat)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwer)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (schwerwiegend)					
Efgartigimod	65	Es traten keine UE von besonderem Interesse mit einem statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsarmen auf.			Zusatznutzen nicht belegt
Placebo	64				
<p>a: Die Studienteilnehmer erhielten Efgartigimod oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. b: Anzahl Patienten in der Verträglichkeitspopulation (Safety⁺) c: Eine RR < 1 zeigt einen Vorteil für Efgartigimod an. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (4)</p>					

Für alle Auswertungen innerhalb der Nutzendimension Verträglichkeit lagen zu Woche 20 keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, vor. Diese Ergebnisse wurden im Rahmen der Sensitivitätsanalyse zur Langzeitverträglichkeit (Woche 26) bestätigt. Hierbei traten ebenfalls keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen auf (Abschnitt 4.3.1.3.1.4). Es konnte kein UE identifiziert werden, das unter Efgartigimod gegenüber einer Placebo-Therapie, jeweils zusätzlich zur Standardtherapie, häufiger auftritt, sodass Efgartigimod insgesamt ein sehr gutes Sicherheitsprofil besitzt. Patienten, die zusätzlich zur Standardtherapie mit Efgartigimod behandelt werden, werden durch die Therapie somit nicht zusätzlich belastet.

Zusammenfassend liegt für die Nutzendimension Verträglichkeit **kein Hinweis auf einen Schaden oder einen Zusatznutzen** für die Therapie mit Efgartigimod und der Standardtherapie und der Standardtherapie gegenüber Placebo vor.

Zusammenfassung zum Zusatznutzen

Eine Behandlung mit Efgartigimod in Kombination mit der Standardtherapie führt bei erwachsenen Patienten mit generalisier Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zu einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der Muskelschwäche, die sich über alle erhobenen Fragebögen hinweg zeigt, sowie der damit verbundenen Ausführung von Alltagsaktivitäten. Dabei zeigt sich eine deutliche Verbesserung der Symptomatik. Die verwendeten Schwellenwerte von 15 % der jeweiligen Skalenspannweite übersteigen hierbei die in der klinischen Praxis akzeptierte Schwellenwerte für minimal relevante Unterschiede (Minimal important difference; MID) (26-29). Unter Einbezug der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich in der Nutzendimension Morbidität somit über alle Endpunkte hinweg ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen.

Eine Behandlung mit Efgartigimod und der Standardtherapie resultiert zudem in einer statistisch signifikanten und bedeutsamen Verbesserung der Lebensqualität von Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis. Entsprechend kann für die Nutzendimension der gesundheitsbezogenen Lebensqualität ebenfalls ein Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen abgeleitet werden.

Darüber hinaus zeichnet sich Efgartigimod durch eine sehr gute Verträglichkeit aus. Es zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen Efgartigimod und Placebo, jeweils in Kombination mit der Standardtherapie.

Insgesamt kann durch eine Behandlung mit Efgartigimod zusätzlich zur Standardtherapie bereits innerhalb weniger Wochen eine deutliche Reduktion der Symptomlast sowie eine bedeutsame Verbesserung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Myasthenia gravis Patienten erzielt werden. Dabei stellt Efgartigimod eine sehr gut verträgliche Therapie dar. Unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten liegt insgesamt ein **Hinweis auf einen beträchtlichen Zusatznutzen** für Efgartigimod gegenüber Placebo zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, vor.

4.4.3 Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht

Geben Sie auf Basis der in den Abschnitten 4.3.1 und 4.3.2 beschriebenen Ergebnisse und unter Berücksichtigung des in Abschnitt 4.4.2 dargelegten Zusatznutzens sowie dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß in der nachfolgenden Tabelle an, für welche Patientengruppen ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht. Benennen Sie das Ausmaß des Zusatznutzens in Patientengruppen mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen. Fügen Sie für jede Patientengruppe mit therapeutisch bedeutsamem Zusatznutzen eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-112: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
erwachsene Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis, die AChR-AK positiv sind, zusätzlich zur Standardtherapie	Hinweis für einen beträchtlichen Zusatznutzen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

4.5 Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte

4.5.1 Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche

Sofern mit dem Dossier indirekte Vergleiche (Abschnitt 4.3.2.1) eingereicht wurden, begründen Sie dies. Begründen Sie dabei auch, warum sich die ausgewählten Studien jeweils für einen indirekten Vergleich gegenüber dem zu bewertenden Arzneimittel und damit für den Nachweis eines Zusatznutzens durch indirekten Vergleich eignen.

Nicht zutreffend.

4.5.2 Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen

Sofern mit dem Dossier nicht randomisierte vergleichende Studien (Abschnitt 4.3.2.2) oder weitere Untersuchungen (Abschnitt 4.3.2.3) eingereicht wurden, nennen Sie die Gründe, nach denen es unmöglich oder unangemessen ist, zu den in diesen Studien bzw. Untersuchungen behandelten Fragestellungen Studien höchster Evidenzstufe (randomisierte klinische Studien) durchzuführen oder zu fordern.

Nicht zutreffend.

4.5.3 Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen

Falls aus Ihrer Sicht valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten zum Zeitpunkt der Bewertung noch nicht vorliegen können, begründen Sie dies.

Nicht zutreffend.

4.5.4 Verwendung von Surrogatendpunkten

Die Verwendung von Surrogatendpunkten bedarf einer Begründung (siehe Abschnitt 4.5.3). Zusätzlich soll dargelegt werden, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Eine Validierung von Surrogatendpunkten bedarf in der Regel einer Meta-Analyse von Studien, in denen sowohl Effekte auf den Surrogatendpunkt als auch Effekte auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt untersucht wurden (Burzykowski 2005¹⁷, Molenberghs 2010¹⁸). Diese Studien müssen bei Patientenkollektiven und Interventionen durchgeführt worden sein, die Aussagen für das dem vorliegenden Antrag zugrundeliegende Anwendungsgebiet und das zu bewertende Arzneimittel sowie die Vergleichstherapie erlauben.

Eine Möglichkeit der Verwendung von Surrogatendpunkten ohne abschließende Validierung stellt die Anwendung des Konzepts eines sogenannten Surrogate-Threshold-Effekts (STE) (Burzykowski 2006¹⁹) dar. Daneben besteht die Möglichkeit einer Surrogatvalidierung in der quantitativen Betrachtung geeigneter Korrelationsmaße von Surrogatendpunkt und interessierendem patientenrelevanten Endpunkt („individuelle Ebene“) sowie von Effekten auf den Surrogatendpunkt und Effekten auf den interessierenden patientenrelevanten Endpunkt („Studienebene“). Dabei ist dann zu zeigen, dass die unteren Grenzen der entsprechenden 95%- Konfidenzintervalle für solche Korrelationsmaße ausreichend hoch sind. Die Anwendung alternativer Methoden zur Surrogatvalidierung (siehe Weir 2006²⁰) soll ausreichend begründet werden, insbesondere dann, wenn als Datengrundlage nur eine einzige Studie verwendet werden soll.

Berichten Sie zu den Studien zur Validierung oder zur Begründung für die Verwendung von Surrogatendpunkten mindestens folgende Informationen:

- Patientenpopulation
- Intervention
- Kontrolle
- Datenherkunft
- verwendete Methodik
- entsprechende Ergebnisse (abhängig von der Methode)
- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

¹⁷ Burzykowski T (Ed.): The evaluation of surrogate endpoints. New York: Springer; 2005.

¹⁸ Molenberghs G, Burzykowski T, Alonso A, Assam P, Tilahun A, Buyse M: A unified framework for the evaluation of surrogate endpoints in mental-health clinical trials. Stat Methods Med Res 2010; 19(3): 205-236.

¹⁹ Burzykowski T, Buyse M. Surrogate threshold effect: an alternative measure for meta-analytic surrogate endpoint validation. Pharm Stat 2006; 5(3): 173-186.

²⁰ Weir CJ, Walley RJ. Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Stat Med 2006; 25(2): 183-203.

Sofern Sie im Dossier Ergebnisse zu Surrogatendpunkten eingereicht haben, benennen Sie die Gründe für die Verwendung von Surrogatendpunkten. Beschreiben Sie, ob und warum die verwendeten Surrogatendpunkte im betrachteten Kontext valide Surrogatendpunkte darstellen bzw. Aussagen zu patientenrelevanten Endpunkten zulassen.

Nicht zutreffend.

4.6 Referenzliste

Listen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge), die Sie im vorliegenden Dokument angegeben haben (als fortlaufend nummerierte Liste). Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard). Geben Sie bei Fachinformationen immer den Stand des Dokuments an.

1. argenx BV. "Fachinformation. Vyvgart 20 mg/ml Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung (Stand: 08/2022)". 2022.
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses in der Fassung vom 18. Dezember 2008; veröffentlicht im Bundesanzeiger Nr. 84a (Beilage) vom 10. Juni 2009; in Kraft getreten am 1. April 2009; zuletzt geändert durch den Beschluss vom 19. Mai 2022 veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 16.08.2022 B4; in Kraft getreten am 17. August 2022". 2022.
3. IQWiG. "Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Allgemeine Methoden. Version 6.1 vom 24.01.2022". 2022.
4. argenx Germany GmbH. "Nachberechnungen zu Efgartigimod. Studie ARGX-113-1704 (ADAPT)". 2022.
5. argenx BV. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness (ADAPT). Clinical Study Report (18.08.2020)". 2020.
6. argenx BVBA. "A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Clinical Trial Protocol v3.0 (11.07.2019)". 2019.
7. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. "Myasthenia gravis activities of daily living profile". Neurology. 1999;52 (7):1487-1489.
8. Petersson M, Feresiadou A, Jons D, Ilinca A, Lundin F, Johansson R, et al. "Patient-Reported Symptom Severity in a Nationwide Myasthenia Gravis Cohort: Cross-sectional Analysis of the Swedish GEMG Study". Neurology. 2021.
9. Sieb JP. "Myasthenia gravis: an update for the clinician". Clin Exp Immunol. 2014;175 (3):408-418.
10. Jacob S. "Refractory Myasthenia Gravis - Patient Burden and the Need for New Therapeutic Targets". Eur Neurol Rev. 2018;13(1):18-20.
11. Bedlack RS, Simel DL, Bosworth H, Samsa G, Tucker-Lipscomb B, Sanders DB. "Quantitative myasthenia gravis score: assessment of responsiveness and longitudinal validity". Neurology. 2005;64 (11):1968-1970.
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. Katzberg HD, Barnett C, Merckies IS, Bril V. *"Minimal clinically important difference in myasthenia gravis: outcomes from a randomized trial"*. Muscle Nerve. 2014;49 (5):661-665.
14. Twork S, Wiesmeth S, Klewer J, Pohlau D, Kugler J. *"Quality of life and life circumstances in German myasthenia gravis patients"*. Health Qual Life Outcomes. 2010;8:129.
15. Burns TM. *"The MG composite: an outcome measure for myasthenia gravis for use in clinical trials and everyday practice"*. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:99-106.
16. Burns TM, Conaway M, Sanders DB, Composite MG, Group M-QS. *"The MG Composite: A valid and reliable outcome measure for myasthenia gravis"*. Neurology. 2010;74 (18):1434-1440.
17. EuroQol Research Foundation. *"EQ-5D-5L User Guide. Basic information on how to use the EQ-5D-5L instrument. Version 3.0"*. 2019.
18. Garzon-Orjuela N, van der Werf L, Prieto-Pinto LC, Lasalvia P, Castaneda-Cardona C, Rosselli D. *"Quality of life in refractory generalized myasthenia gravis: A rapid review of the literature"*. Intractable Rare Dis Res. 2019;8 (4):231-238.
19. Keeseey JC. *"Clinical evaluation and management of myasthenia gravis"*. Muscle Nerve. 2004;29 (4):484-505.
20. Harris L, Graham S, MacLachlan S, Exuzides A, Jacob S. *"Healthcare resource utilization by patients with treatment-refractory myasthenia gravis in England"*. J Med Econ. 2019;22 (7):691-697.
21. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schonenberger S, Bosel J, et al. *"Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases"*. Neurology. 2020;94 (3):e299-e313.
22. Burns TM, Sadjadi R, Utsugisawa K, Gwathmey KG, Joshi A, Jones S, et al. *"International clinimetric evaluation of the MG-QOL15, resulting in slight revision and subsequent validation of the MG-QOL15r"*. Muscle Nerve. 2016;54 (6):1015-1022.
23. Schneider-Gold C, Hagenacker T, Melzer N, Ruck T. *"Understanding the burden of refractory myasthenia gravis"*. Ther Adv Neurol Disord. 2019;12:1756286419832242.
24. Lehnerer S, Jacobi J, Schilling R, Grittner U, Marbin D, Gerischer L, et al. *"Burden of disease in myasthenia gravis: taking the patient's perspective"*. J Neurol. 2021.
25. Law C, Flaherty CV, Bandyopadhyay S. *"A Review of Psychiatric Comorbidity in Myasthenia Gravis"*. Cureus. 2020;12 (7):e9184.
26. Muppidi S. *"The myasthenia gravis-specific activities of daily living profile"*. Ann N Y Acad Sci. 2012;1274:114-119.
27. Muppidi S, Wolfe GI, Conaway M, Burns TM, Mg C, Mg-Qol15 Study G. *"MG-ADL: still a relevant outcome measure"*. Muscle Nerve. 2011;44 (5):727-731.
28. Barnett C, Herbelin L, Dimachkie MM, Barohn RJ. *"Measuring Clinical Treatment Response in Myasthenia Gravis"*. Neurol Clin. 2018;36 (2):339-353.
29. European Medicines Agency (EMA). *"Soliris (Eculizumab). EPAR - Medicine Overview"*. 2019.
30. European Medicines Agency (EMA). *"Public summary of opinion on orphan designation. Efgartigimod alfa for the treatment of myasthenia gravis"*. 2018.
31. European Medicines Agency (EMA). *"EMA/COMP position on review of criteria for orphan designation of an orphan medicinal product submitted for marketing authorisation application. Vyvgart (Efgartigimod alfa). Treatment of myasthenia gravis. EU/3/18/1992"*. 2022.

32. Schulz KF, Altman DG, Moher D, Group C. "CONSORT 2010 statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials". *BMJ*. 2010;340:c332.
33. Keller CW, Pawlitzki M, Wiendl H, Lunemann JD. "Fc-Receptor Targeted Therapies for the Treatment of Myasthenia gravis". *Int J Mol Sci*. 2021;22 (11).
34. Stetefeld H, Schroeter M. "SOP myasthenic crisis". *Neurol Res Pract*. 2019;1:19.
35. Muppidi S, Silvestri NJ, Tan R, Riggs K, Leighton T, Phillips GA. "Utilization of MG-ADL in myasthenia gravis clinical research and care". *Muscle Nerve*. 2022.
36. Howard JF, Jr., Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al. "Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial". *Lancet Neurol*. 2021;20 (7):526-536.
37. Deutsche Gesellschaft für Neurologie (DGN). "Leitlinie für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms". 2017.
38. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV. Beratungsanforderung 2021-B-380. Efgartigimod zur Behandlung generalisierter Myasthenia Gravis.". 2022.
39. Sanders DB, Tucker-Lipscomb B, Massey JM. "A simple manual muscle test for myasthenia gravis: validation and comparison with the QMG score". *Ann N Y Acad Sci*. 2003;998:440-444.
40. Barnett C, Katzberg H, Nabavi M, Bril V. "The quantitative myasthenia gravis score: comparison with clinical, electrophysiological, and laboratory markers". *J Clin Neuromuscul Dis*. 2012;13 (4):201-205.
41. Sharshar T, Chevret S, Mazighi M, Chillet P, Huberfeld G, Berreotta C, et al. "Validity and reliability of two muscle strength scores commonly used as endpoints in assessing treatment of myasthenia gravis". *J Neurol*. 2000;247 (4):286-290.
42. Barnett C, Merkies IS, Katzberg H, Bril V. "Psychometric Properties of the Quantitative Myasthenia Gravis Score and the Myasthenia Gravis Composite Scale". *J Neuromuscul Dis*. 2015;2 (3):301-311.
43. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. "Construction of an efficient evaluative instrument for myasthenia gravis: the MG composite". *Muscle Nerve*. 2008;38 (6):1553-1562.
44. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). "Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuem Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Siponimod (Sekundär progrediente Multiple Sklerose)". 2020.
45. Greiner W, Claes C, Busschbach JJ, von der Schulenburg JM. "Validating the EQ-5D with time trade off for the German population". *Eur J Health Econ*. 2005;6 (2):124-130.
46. Pickard AS, Neary MP, Cella D. "Estimation of minimally important differences in EQ-5D utility and VAS scores in cancer". *Health Qual Life Outcomes*. 2007;5:70.
47. Osoba D, Rodrigues G, Myles J, Zee B, Pater J. "Interpreting the significance of changes in health-related quality-of-life scores". *J Clin Oncol*. 1998;16 (1):139-144.
48. 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.
49. Burns TM, Conaway MR, Cutter GR, Sanders DB, Muscle Study G. "Less is more, or almost as much: a 15-item quality-of-life instrument for myasthenia gravis". *Muscle Nerve*. 2008;38 (2):957-963.

- Simon GE, Rutter CM, Peterson D, Oliver M, Whiteside U, Operskalski B, et al. *"Does response on the PHQ-9 Depression Questionnaire predict subsequent suicide attempt or suicide death?"*. Psychiatr Serv. 2013;64 (12):1195-1202.
- Food and Drug Administration (FDA). *"Guidance for Industry. Suicidal Ideation and Behavior: Prospective Assessment of Occurrence in Clinical Trials. Draft Guidance"*. 2012.
- Minnema LA, Giezen TJ, Souverein PC, Egberts TCG, Leufkens HGM, Gardarsdottir H. *"Exploring the Association between Monoclonal Antibodies and Depression and Suicidal Ideation and Behavior: A VigiBase Study"*. Drug Saf. 2019;42 (7):887-895.
- Löwe B, Spitzer RL, Gräfe K, Kroenke K, Quenter A, Zipfel S, et al. *"Comparative validity of three screening questionnaires for DSM-IV depressive disorders and physicians' diagnoses"*. J Affect Disord. 2004;78 (2):131-140.
- Löwe B, Unützer J, Callahan CM, Perkins AJ, Kroenke K. *"Monitoring depression treatment outcomes with the patient health questionnaire-9"*. Med Care. 2004;42 (12):1194-1201.
- Gilbody S, Richards D, Brealey S, Hewitt C. *"Screening for depression in medical settings with the Patient Health Questionnaire (PHQ): a diagnostic meta-analysis"*. J Gen Intern Med. 2007;22 (11):1596-1602.
- Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN). *"S3-Leitlinie/Nationale VersorgungsLeitlinie. Unipolare Depression. Version 5"*. 2015.
- Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD). *"VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Major Depressive Disorder. Version 3.0"*. 2016.
- Department of Veterans Affairs (VA), Department of Defense (DoD). *"VA/DoD Clinical Practice Guideline for the Assessment and Management of Patients at Risk for Suicide. Version 2.0"*. 2019.
- Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA). *"TragendH Gründe des Gemeinsamen Bundesausschusses über die 17. Änderung der DMP-Anforderungen-Richtlinie (DMP-A-RL): Änderung der Anlage 2, Ergänzung der Anlage 17 (DMP Depression) und der Anlage 18 (Depression - Dokumentation)"*. 2019.
- Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *"IQWiG-Berichte – Nr. 811 Risankizumab (Plaque-Psoriasis) – Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V (Stand: 29.08.2019)"*. 2019.
- Argenx. *"A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter Phase 3 Trial to Evaluate the Efficacy, Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis Having Generalized Muscle Weakness. Statistical Analysis Plan v2.0 (08.05.2020)"*. 2020.
- ClinicalTrials.gov. NCT03669588 - An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness (ADAPT) 2022 [Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03669588?term=NCT03669588&draw=2&rank=1>].
- EU Clinical Trials Register (EU-CTR). 2018-002132-25 - 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 2022 [Available from: <https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=2018-002132-25>].

64. International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP). NCT03669588 - An Efficacy and Safety Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness ADAPT 2022 [Available from: <https://trialsearch.who.int/?TrialID=NCT03669588>].
65. argenx BV. *"Zulassungsdossier Efgartigimod alfa - Kapitel 2.5 Clinical Overview"*. 2022.
66. Lefebvre C., Manheimer E., Glanville J. *"Cochrane Book Series - Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions: Chapter 6.4.11.1 The Cochrane Highly Sensitive Search Strategies for identifying randomized trials in MEDLINE"*. 2008.
67. Wong SS, Wilczynski NL, Haynes RB. *"Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE"*. J Med Libr Assoc. 2006;94 (4):451-455.

Anhang 4-A: Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die bibliografische(n) Literaturrecherche(n) an, und zwar getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.). Für jede durchsuchte Datenbank ist die verwendete Strategie separat darzustellen. Geben Sie dabei zunächst jeweils den Namen der durchsuchten Datenbank (z. B. EMBASE), die verwendete Suchoberfläche (z. B. DIMDI, Ovid etc.), das Datum der Suche, das Zeitsegment (z. B.: „1980 to 2010 week 50“) und die gegebenenfalls verwendeten Suchfilter (mit Angabe einer Quelle) an. Listen Sie danach die Suchstrategie einschließlich der resultierenden Trefferzahlen auf. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel (eine umfassende Suche soll Freitextbegriffe und Schlagwörter enthalten):

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	07.11.2016	
Zeitsegment	1974 to 2016 November 04	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 [Quelle ²¹] – Strategy minimizing difference between sensitivity and specificity	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Diabetes Mellitus/	552986
2	Non Insulin Dependent Diabetes Mellitus/	195234
3	(diabet* or niddm or t2dm).ab,ti.	714228
4	or/1-3	847068
5	linagliptin*.mp.	1562
6	(random* or double-blind*).tw.	1193849
7	placebo*.mp.	388057
8	or/6-7	1382838
9	and/4,5,8	633

²¹ Das Zitat zu dem hier beispielhaft angegebenen Suchfilter lautet wie folgt: Wong SSL, Wilczynski NL, Haynes RB. Comparison of top-performing search strategies for detecting clinically sound treatment studies and systematic reviews in MEDLINE and EMBASE. J Med Libr Assoc 2006; 94(4): 451-455. Hinweis: Für die Suche in der Cochrane-Datenbank „Cochrane Central Register of Controlled Trials (Clinical Trials)“ sollte kein Studienfilter verwendet werden.

Anhang 4-A1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Datenbankname	Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) April 2021	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.07.2022	
Zeitsegment	1991 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Es wurde kein Suchfilter verwendet.	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Efgartigimod.mp.	49
2	Vyvgart.mp.	0
3	(argx-113 or argx 113 or argx113).mp.	26
4	(Fc-Abdeg or Fc Abdeg or FcAbdeg).mp.	0
5	1821402-21-4.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	57
7	remove duplicates from 6	36 ^a
a: CCTR-Einträge ohne Duplikate aus MEDLINE und EMBASE.		

Datenbankname	MEDLINE (Ovid Medline and Epub Ahead of Print, In-Process & Other Non-Indexed Citations, Daily and Versions)	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.07.2022	
Zeitsegment	1946 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 (66) Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (67)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	Efgartigimod.mp.	38
2	Vyvgart.mp.	2
3	(argx-113 or argx 113 or argx113).mp.	3
4	(Fc-Abdeg or Fc Abdeg or FcAbdeg).mp.	0
5	1821402-21-4.rn.	0
6	1 or 2 or 3 or 4 or 5	38
7	randomized controlled trial.pt.	572.058
8	controlled clinical trial.pt.	94.928
9	randomi#ed.ab.	677.676
10	Placebo.ab.	229.628
11	clinical trials as topic.sh.	200.137
12	randomly.ab.	385.891
13	trial.ti.	265.580
14	7 or 8 or 9 or 10 or 11 or 12 or 13	1.499.901 ^a
15	exp animals/ not humans.sh.	5.023.830
16	14 not 15	1.381.702
17	randomized controlled trial.pt.	572.058
18	randomi#ed.mp.	1.009.340
19	placebo*.mp.	251.574
20	17 or 18 or 19	1.083.191 ^b
21	6 and 16	11
22	6 and 20	10
23	21 or 22	11
24	limit 23 to (english or german)	11
25	remove duplicates from 24	11^c
a: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Cochrane 2008 b: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 c: MEDLINE-Einträge ohne Duplikate		

Datenbankname	EMBASE	
Suchoberfläche	Ovid	
Datum der Suche	05.07.2022	
Zeitsegment	1974 bis Datum der Suche	
Suchfilter	Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 (67)	
#	Suchbegriffe	Ergebnis
1	exp efgartigimod alfa/	43
2	Efgartigimod.mp.	105
3	Vyvgart.mp.	2
4	(argx-113 or argx 113 or argx113).mp.	20
5	(Fc-Abdeg or Fc Abdeg or FcAbdeg).mp.	0
6	1821402-21-4.rn.	42
7	1 or 2 or 3 or 4 or 5 or 6	107
8	random*.tw.	1.805.307
9	placebo*.mp.	497.016
10	double-blind*.tw.	231.383
11	8 or 9 or 10	2.073.950 ^a
12	7 and 11	45
13	12 not Medline.cr.	44
14	limit 13 to (english or german)	44
15	remove duplicates from 14	34 ^b
a: Filter für randomisierte kontrollierte Studien nach Wong 2006 b: EMBASE-Einträge ohne Duplikate aus CCTR und MEDLINE		

Anhang 4-A2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-A4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B: Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken

Geben Sie nachfolgend die Suchstrategien für die Suche(n) in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken an. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Für jede/s durchsuchte Studienregister/ Studienergebnisdatenbank ist eine separate Strategie darzustellen. Geben Sie dabei jeweils den Namen des durchsuchten Studienregisters/ Studienergebnisdatenbank (z. B. *clinicaltrials.gov*), die Internetadresse, unter der das/die Studienregister/ Studienergebnisdatenbank erreichbar ist (z. B. <http://www.clinicaltrials.gov>), das Datum der Suche, die verwendete Suchstrategie und die resultierenden Treffer an. Orientieren Sie sich bei Ihren Angaben an dem nachfolgenden Beispiel:

Studienregister/ Studienergebnisdatenbank	International Clinical Trials Registry Platform Search Portal
Internetadresse	http://apps.who.int/trialsearch/
Datum der Suche	07.11.2016
Eingabeoberfläche	Standard Search
Suchstrategie	linagliptin OR BI 1356
Treffer	169

Anhang 4-B1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienregister	<i>clinicaltrials.gov</i>
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced =
Datum der Suche	04.07.2022
Suchstrategie	EFGARTIGIMOD OR VYVGART OR ARGX-113 OR (ARGX 113) OR ARGX113 OR FC-ABDEG OR (FC ABDEG) OR FCABDEG OR 1821402-21-4 [Advanced Search, Other Terms]
Treffer	26

Studienregister	<i>EU Clinical Trials Register</i>
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	04.07.2022
Suchstrategie	EFGARTIGIMOD OR VYVGART OR ARGX-113 OR (ARGX 113) OR ARGX113 OR FC-ABDEG OR (FC ABDEG) OR FCABDEG OR 1821402-21-4 [SearchTerm]
Treffer	20

 Medizinischer Nutzen, medizinischer Zusatznutzen, Patientengruppen mit therap. bedeutsamem Zusatznutzen

Studienregister	<i>International Clinical Trials Registry Platform Search Portal (ICTRP Search Portal, Suchportal der WHO)</i>
Internetadresse	https://trialsearch.who.int/
Datum der Suche	04.07.2022
Suchstrategie	EFGARTIGIMOD OR VYVGART OR ARGX-113 OR (ARGX 113) OR ARGX113 OR FC-ABDEG OR (FC ABDEG) OR FCABDEG OR 1821402-21-4 [SearchTerm]
Treffer	60

Studienregister	<i>Arzneimittel-Informationssystem AMIce</i>
Internetadresse	https://portal.dimdi.de/amguifree/
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Arzneimittelname
Suchstrategie I	Efgartigimod OR Vyvgart OR argx-113 OR Fc-Abdeg
Treffer	0
Eingabeoberfläche	Stoffname
Suchstrategie II	Efgartigimod OR Vyvgart OR argx-113 OR Fc-Abdeg
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister	<i>Clinical Data Suchportal der EMA</i>
Internetadresse	https://clinicaldata.ema.europa.eu
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Product name
Suchstrategie I	Efgartigimod OR Vyvgart OR argx-113 OR Fc-Abdeg
Treffer	0
Eingabeoberfläche	Active substance name/INN
Suchstrategie II	Efgartigimod OR Vyvgart OR argx-113 OR Fc-Abdeg
Treffer	0
Gesamttreffer	0

Studienregister	<i>Internetseite des G-BA</i>
Internetadresse	https://www.g-ba.de
Datum der Suche	04.07.2022
Eingabeoberfläche	Allgemeines Suchfeld
Suchstrategie	Efgartigimod OR Vyvgart OR argx-113 OR Fc-Abdeg
Treffer^a	2
a: ohne Duplikate	

Anhang 4-B2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-B4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C: Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche)

Listen Sie nachfolgend die im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente aus der /den bibliografischen Literaturrecherche(n) auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-C1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
1	Chen, Rui, Zhang, Ningyuan, Gao, Lili, Zhong, Ying, Xu, Ling, Liu, Hongxia, Zheng, Qingshan, Li, Lujin, Quantitative evaluation of drug efficacy in the treatment of myasthenia gravis. Expert opinion on investigational drugs. 2021; 30(12), 1231	Publikationstyp
2	Howard, James F Jr, Bril, Vera, Burns, Ted M, Mantegazza, Renato, Bilinska, Malgorzata, Szczudlik, Andrzej, Beydoun, Said, Garrido, Francisco Javier Rodriguez De Rivera, Piehl, Fredrik, Rottoli, Mariarosa, Van Damme, Philip, Vu, Tuan, Evoli, Amelia, Freimer, Miriam, Mozaffar, Tahseen, Ward, E Sally, Dreier, Torsten, Ulrichs, Peter, Verschuuren, Katrien, Guglietta, Antonio, de Haard, Hans, Leupin, Nicolas, Verschuuren, Jan J G M, Efgartigimod MG Study Group, Randomized phase 2 study of FcRn antagonist efgartigimod in generalized myasthenia gravis. Neurology. 2019; 92(23), e2661	Studiendauer
3	Song, Zhaoming, Zhang, Jie, Meng, Jiahao, Jiang, Guannan, Yan, Zeya, Yang, Yanbo, Chen, Zhouqing, You, Wanchun, Wang, Zhong, Chen, Gang, Different Monoclonal Antibodies in Myasthenia Gravis: A Bayesian Network Meta-Analysis. Frontiers in pharmacology. 2021; 12, 790834	Studiendauer
4	Diener H-C, Generalized myasthenia gravis: efficacy, safety and tolerability of efgartigimod - The ADAPT trial. 2021; 28(5), 219	Publikationstyp
5	Mantegazza R, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Howard J, Safety and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: Phase 3 adapt study results. Journal of the Neurological Sciences. 2021; 429(Supplement):117764	Publikationstyp
6	Howard J, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Murai H, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R, Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Analysis of the Phase 3 ADAPT Study. Neurology. 2021; 96(15 SUPPL 1)	Publikationstyp
7	Tice J.A., Touchette D.R., Lien P.-W., Agboola F., Nikitin D., Pearson S.D, The effectiveness and value of eculizumab and efgartigimod for generalized myasthenia gravis. Journal of Managed Care and Specialty Pharmacy. 2022; 28(1), 119	Studiendauer
8	Bril V, Murai H, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R, Howard, JF, Analysis of Efgartigimod efficacy across patient populations and myasthenia gravis specific scales: Results of the phase 3 adapt study. Annals of Neurology. 2021; 90(SUPPL 27):28	Publikationstyp

Nr.	Titel (Autor) der ausgeschlossenen Dokumente	Ausschlussgrund
9	Mantegazza R, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, Murai H, Bilinska M, Shakarishvili R, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Howard J, Safety and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: Phase 3 adapt study results. <i>Journal of the Neurological Sciences</i> . 2021; 429(Supplement):117764	Publikationstyp ^a
10	Howard J, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Murai H, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R, Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis: Analysis of the Phase 3 ADAPT Study. <i>Neurology</i> . 2021; 96(15 SUPPL 1)	Publikationstyp ^b
11	Howard J, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, De Bleecker J, Murai H, Pasnoor M, Sacca F, Meisel A, Ulrichs P, Guglietta A, T'joen C, Utsugisawa K, Verschuuren J, Mantegazza R, Efgartigimod In AChR-AK-seronegative generalized myasthenia gravis patients: Subgroup analysis of the phase 3 adapt study. <i>Journal of Neuromuscular Diseases</i> . 2021; 8(SUPPL 1):148	Publikationstyp
12	Mantegazza R, Bril V, Vu T, Karam C, Verschuuren J, Peric S, Margania T, Shakarishvili R, Murai H, Biliska M, Smilowski M, Guglietta A, Ulrichs P, Vangeneugden T, Utsugisawa K, Howard J, Safety and tolerability of efgartigimod in patients with generalized myasthenia gravis: Phase 3 adapt study results. <i>European Journal of Neurology</i> . 2021; 28(SUPPL 1):80	Publikationstyp
13	Suzuki, S, Targeted molecular therapy for myasthenia gravis. <i>The Lancet Neurology</i> . 2021; 20(7):499	Publikationstyp
14	Howard J, Vu T, Bril V, De Bleecker J, Verschuuren J, Mantegazza R, Meisel A, Peric S, De Haard H, Parys W, Guglietta A, Ulrichs P, Murai H, ADAPT: A phase 3 study of fern antagonist, efgartigimod, in myasthenia gravis. <i>Muscle and Nerve</i> . 2020; 62(SUPPL 1):76	Publikationstyp
15	Howard J, Vu T, Bril V, Peric S, Verschuuren J, Mantegazza R, Murai H, Ulrichs P, Guglietta A, Parys W, De Haard H, Beydoun S, Pasnoor M, Karam C, Muppidi S, Bertorini T, Bhavaraju-Sanka R, Li Y, Treatment of patients with myasthenia gravis with efgartigimod: Results of the phase 3 adapt study. <i>Muscle and Nerve</i> . 2020; 62(SUPPL 1):125	Publikationstyp
16	Ulrichs P, Guglietta A, De Haard H, Parys W, Beauchamp J, Efgartigimod in myasthenia gravis: Update on clinical development and phase 3 adapt study. <i>Muscle and Nerve</i> . 2019; 60(SUPPL 1):133	Publikationstyp
17	Ulrichs P, Beauchamp J, Guglietta A, De Haard H, Parys W, Efgartigimod in myasthenia gravis: Update on clinical development and phase 3 ADAPT study. <i>Muscle and Nerve</i> . 2019; 60(SUPPL 2):7	Publikationstyp
18	Howard JF, De Haard H, Parys W, Ulrichs P, Guglietta A, Mantegazza RE, Efgartigimod in myasthenia gravis: Phase 3 trial design. <i>European Journal of Neurology</i> . 2020; 27(Supplement 1):353	Publikationstyp
a: Bei Volltext Nr. 9 handelt es sich um ein Duplikat von Volltext Nr. 5 b: Bei Volltext Nr. 6 handelt es sich um ein Duplikat von Volltext Nr. 10		

Anhang 4-C2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-C4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D: Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken)

Listen Sie nachfolgend die durch die Studienregistersuche(n)/ Studienergebnisdatenbanksuche(n) identifizierten, aber ausgeschlossenen Registereinträgen auf. Machen Sie die Angaben getrennt für die einzelnen Recherchen (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel, Suche nach RCT für indirekte Vergleiche etc.) wie unten angegeben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard) und nummerieren Sie die Zitate fortlaufend. Geben Sie jeweils einen Ausschlussgrund an und beziehen Sie sich dabei auf die im Abschnitt 4.2.2 genannten Ein- und Ausschlusskriterien.

Anhang 4-D1: Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
Clinical Trials.gov			
1	NCT03457649	argenx. 2018 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: IV Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, PD and Immunogenicity of ARGX-113 in Healthy Volunteers. https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03457649	Population
2	NCT04073589	argenx. 2019 Dez 30. ClinicalTrials.gov: Efgartigimod Co-administered Subcutaneously With rHuPH20 in Healthy Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04073589	Population
3	NCT03334084	argenx. 2020 Aug 31. ClinicalTrials.gov: A Study to Compare the PK, PD and Safety and Tolerability of a SC With an IV Formulation of ARGX-113 in Healthy Male Subjects. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334084	Population
4	NCT04274452	argenx. 2020 Sep 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04274452	Population
5	NCT03334058	argenx. 2020 Dez 14. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, PD, PK and Efficacy of ARGX-113 in Patients With Pemphigus. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03334058	Population
6	NCT04564066	argenx. 2021 Apr 5. ClinicalTrials.gov: A Phase 1 Study to Compare the Safety and Effect of Efgartigimod as an Intravenous Infusion With the Effect of Efgartigimod as a Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04564066	Population
7	NCT03770403	argenx. 2021 Mai 24. ClinicalTrials.gov: A Safety and Tolerability Study of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03770403	Studientyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
8	NCT04735432	argenx. 2022 Feb 1. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04735432	Studiendauer
9	NCT04225156	argenx. 2022 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Long-term Study to Assess the Safety and Efficacy of Efgartigimod in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04225156	Population
10	NCT04188379	argenx. 2022 Mrz 7. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04188379	Population
11	NCT05163834	argenx. 2022 Mrz 17. ClinicalTrials.gov: Immune Response to PNEUMOVAX 23 in Healthy Adults Receiving Efgartigimod IV. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05163834	Population
12	NCT04818671	argenx. 2022 Apr 5. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04818671	Intervention
13	NCT04777734	argenx. 2022 Apr 29. ClinicalTrials.gov: Efgartigimod Expanded Access for Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04777734	Studientyp
14	NCT04598451	argenx. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Efficacy and Safety of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04598451	Population
15	NCT04598477	argenx. 2022 Mai 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04598477	Population
16	NCT04687072	argenx. 2022 Mai 11. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Efficacy and Safety of Efgartigimod PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04687072	Population
17	NCT05374590	argenx. 2022 Jun 6. ClinicalTrials.gov: Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05374590	Population
18	NCT05267600	argenx. 2022 Jun 8. ClinicalTrials.gov: A Phase 2/3 Study of Efgartigimod PH20 SC in Adult Participants With Bullous Pemphigoid (BALLAD). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT05267600	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
19	NCT04280718	argenx. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod in Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP, an Autoimmune Disorder That Affects the Peripheral Nerves). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04280718	Population
20	NCT04281472	argenx. 2022 Jun 10. ClinicalTrials.gov: A Study to Assess the Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod in Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP, an Autoimmune Disorder That Affects the Peripheral Nerves). https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04281472	Population
21	NCT04812925	argenx. 2022 Jun 28. ClinicalTrials.gov: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04812925	Population
22	NCT04980495	argenx. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: An Open-label Study to Investigate the Clinical Efficacy of Different Dosing Regimens of Efgartigimod IV in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04980495	Studientyp
23	NCT04833894	argenx. 2022 Jun 30. ClinicalTrials.gov: Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT04833894	Population
24	NCT03102593	argenx Quintiles I. 2019 Mai 6. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With ITP. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT03102593	Population
25	NCT02965573	argenx Quintiles I. 2021 Jan 8. ClinicalTrials.gov: A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. https://ClinicalTrials.gov/show/NCT02965573	Studiendauer
EU Clinical Trials Register			
26	2019-002101-21	argenx BV. 2020 Mai 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Open-label, Long-term Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002101-21	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
27	2020-002915-23	argenx BV. 2021 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus) (ADDRESS). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002915-23	Population
28	2020-002917-16	argenx BV. 2021 Jan 25. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-Label, Multicenter, Follow-up Trial of ARGX-113-1904 to Evaluate the Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients with Pemphigus (ADDRESS+). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-002917-16	Population
29	2020-004085-19	argenx BV. 2021 Feb 24. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Randomized, Open-Label, Parallel-Group Study to Compare the Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy, Safety, Tolerability, and Immunogenicity of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC with Multiple Intravenous Infusions of Efgartigimod in Patients with Generalized Myasthenia Gravis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004085-19	Studientyp
30	2020-004032-21	argenx BV. 2021 Mai 7. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and the Safety of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004032-21	Population
31	2020-004086-38	argenx BV. 2021 Aug 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-Term, Single-Arm, Open-label, Multicenter Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Tolerability of Multiple Subcutaneous Injections of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004086-38	Intervention
32	2020-004033-20	argenx BV. 2021 Sep 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Open-Label, Long-Term Trial to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-004033-20	Population
33	2020-005841-18	argenx BV. 2021 Sep 29. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label Uncontrolled Trial to Evaluate Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, Safety, and Activity of Efgartigimod in Children From 2 to Less Than 18 Years of Age With Generalized Myasthenia Gravis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2020-005841-18	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
34	2021-002504-12	argenx BV. 2021 Dez 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3b, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate Different Dosing Regimens of Intravenous Efgartigimod to Maximize and Maintain Clinical Benefit in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002504-12	Studientyp
35	2021-003087-27	argenx BV. 2022 Mrz 29. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2/3, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled, Parallel-Group Study to Investigate the Efficacy and Safety of Efgartigimod PH20 SC in Adult Participants With Bullous Pemphigoid. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-003087-27	Population
36	2021-002460-46	argenx BV. 2022 Apr 4. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-term, Single-Arm, Open-label, Multicenter, Follow-on Trial of ARGX113-2006 to Evaluate Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2021-002460-46	Population
37	2016-002938-73	argenx BVBA. 2016 Okt 31. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double blind, Placebo Controlled Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX 113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-002938-73	Studiendauer
38	2016-003038-26	argenx BVBA. 2017 Feb 8. ClinicalTrialsRegister.eu: A Randomized, Double-blind, Placebo-controlled, Phase II Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia, followed by an open-Label Treatment Period. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2016-003038-26	Population
39	2017-002333-40	argenx BVBA. 2018 Jan 31. ClinicalTrialsRegister.eu: An Open-label, Non-controlled, Phase II Study to Evaluate the Safety, Pharmacodynamics, Pharmacokinetics, Efficacy and Conditions of Use of ARGX-113 in Patients with Mild to Moderate Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2017-002333-40	Population
40	2019-000361-21	argenx BVBA. 2019 Apr 30. ClinicalTrialsRegister.eu: A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Activity of Efgartigimod (ARGX-113) in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-000361-21	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
41	2018-002133-37	argenx BVBA. 2019 Jun 6. ClinicalTrialsRegister.eu: A Long-Term, Single-Arm, Open-Label, Multicenter, Phase 3 Follow-on Trial of ARGX-113-1704 to Evaluate the Safety and Tolerability of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis having Generalized Muscle Weakness. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2018-002133-37	Studientyp
42	2019-002100-41	argenx BVBA. 2019 Nov 1. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 3, Multicenter, Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of Efgartigimod (ARGX-113) 10 mg/kg Intravenous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-002100-41	Population
43	2019-003076-39	argenx BVBA. 2020 Jun 25. ClinicalTrialsRegister.eu: A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003076-39	Population
44	2019-003107-35	argenx BVBA. 2020 Jul 15. ClinicalTrialsRegister.eu: Open-label Extension of the ARGX-113-1802 Trial to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003107-35	Population
International Clinical Trials Registry Platform (WHO)			
45	JPRN-jRCT2061210025	Aoyama Y. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Trial of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2061210025	Population
46	JPRN-jRCT2031210277	Aoyama Y. 2021 Sep 27. WHO ICTRP: Open-label follow-up trial of ARGX-113-1904. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2031210277	Population
47	NCT04274452	argenx. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04274452	Population
48	NCT03334084	argenx. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Compare the PK, PD and Safety and Tolerability of a SC With an IV Formulation of ARGX-113 in Healthy Male Subjects. https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334084	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
49	NCT03102593	argenx. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With ITP. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03102593	Population
50	NCT04073589	argenx. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: Efgartigimod Co-administered Subcutaneously With rHuPH20 in Healthy Subjects. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04073589	Population
51	NCT03457649	argenx. 2020 Dez 12. WHO ICTRP: IV Dose Study to Assess the Safety, Tolerability, PK, PD and Immunogenicity of ARGX-113 in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03457649	Population
52	NCT03334058	argenx. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, PD, PK and Efficacy of ARGX-113 in Patients With Pemphigus. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT03334058	Population
53	NCT02965573	argenx. 2021 Jan 18. WHO ICTRP: A Study to Evaluate the Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics of ARGX-113 in Patients With Myasthenia Gravis Who Have Generalized Muscle Weakness. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT02965573	Studiendauer
54	NCT04564066	argenx. 2021 Apr 12. WHO ICTRP: A Phase 1 Study to Compare the Safety and Effect of Efgartigimod as an Intravenous Infusion With the Effect of Efgartigimod as a Subcutaneous Injection in Healthy Volunteers. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04564066	Population
55	NCT04735432	argenx. 2022 Feb 21. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04735432	Studiendauer
56	NCT04188379	argenx. 2022 Mrz 14. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy and Safety of Efgartigimod in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia (ITP). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04188379	Population
57	NCT05163834	argenx. 2022 Mrz 28. WHO ICTRP: Immune Response to PNEUMOVAX 23 in Healthy Adults Receiving Efgartigimod IV. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05163834	Population
58	NCT04818671	argenx. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04818671	Intervention
59	NCT04980495	argenx. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: An Open-label Study to Investigate the Clinical Efficacy of Different Dosing Regimens of Efgartigimod IV in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04980495	Studentyp

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
60	NCT04833894	argenx. 2022 Mai 2. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04833894	Population
61	NCT04777734	argenx. 2022 Mai 9. WHO ICTRP: Efgartigimod Expanded Access for Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04777734	Studientyp
62	NCT05267600	argenx. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: A Phase 2/3 Study of Efgartigimod PH20 SC in Adult Participants With Bullous Pemphigoid (BALLAD). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05267600	Population
63	NCT04812925	argenx. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: A Phase 3 Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04812925	Population
64	NCT04280718	argenx. 2022 Mai 16. WHO ICTRP: A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod in Adults With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP, an Autoimmune Disorder That Affects the Peripheral Nerves). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04280718	Population
65	NCT04598451	argenx. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: A Study to Assess the Efficacy and Safety of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04598451	Population
66	NCT04598477	argenx. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: A Study to Assess the Long-term Safety and Efficacy of a Subcutaneous Formulation of Efgartigimod PH20 SC in Adults With Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT04598477	Population
67	NCT05374590	argenx. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NCT05374590	Population
68	EUCTR2020-002917-16-HU	argenx BV. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: A study to assess the safety and efficacy of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 SC in adults with Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002917-16-HU	Population
69	EUCTR2020-002917-16-GR	argenx BV. 2020 Dez 7. WHO ICTRP: A study to assess the safety and efficacy of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 SC in adults with Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002917-16-GR	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
70	EUCTR2020-002915-23-FR	argenx BV. 2020 Dez 14. WHO ICTRP: A study to assess the safety and efficacy of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 SC in adults with Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002915-23-FR	Population
71	EUCTR2020-004086-38-HU	argenx BV. 2021 Aug 10. WHO ICTRP: Evaluating the Long-term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004086-38-HU	Intervention
72	EUCTR2020-005841-18-Outside-EU/EEA	argenx BV. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005841-18-Outside-EU/EEA	Population
73	EUCTR2020-004033-20-ES	argenx BV. 2021 Aug 17. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004033-20-ES	Population
74	EUCTR2020-004033-20-IT	argenx BV. 2021 Aug 24. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004033-20-IT	Population
75	EUCTR2020-005841-18-BE	argenx BV. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005841-18-BE	Population
76	EUCTR2020-004033-20-BG	argenx BV. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004033-20-BG	Population
77	EUCTR2020-004033-20-NO	argenx BV. 2021 Okt 8. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004033-20-NO	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
78	EUCTR2020-004033-20-PT	argenx BV. 2021 Nov 15. WHO ICTRP: Study to Evaluate the Safety and Efficacy of Efgartigimod (ARGX-113) PH20 Subcutaneous in Adult Patients With Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004033-20-PT	Population
79	CTRI/2021/02/03 1558	argenx BV. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A follow up study of ARGX-113-1904 to give the option to prolong the treatment with efgartigimod PH20 SC, in patients who suffer from a skin blistering disease called pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/02/03 1558	Population
80	CTRI/2021/01/03 0594	argenx BV. 2021 Nov 24. WHO ICTRP: A study to assess if efgartigimod PH20 SC is safe and effective in patients who suffer from a skin blistering disease called pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=CTRI/2021/01/03 0594	Population
81	EUCTR2021-002504-12-ES	argenx BV. 2021 Dez 6. WHO ICTRP: An open-label study to investigate the clinical efficacy of different dosing regimens of efgartigimod IV in patients with generalized myasthenia gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002504-12-ES	Studientyp
82	EUCTR2021-002504-12-IT	argenx BV. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: A Phase 3b, Randomized, Open-label, Parallel-Group Study to Evaluate Different Dosing Regimens of Intravenous Efgartigimod to Maximize and Maintain Clinical Benefit in Patients With Generalized Myasthenia Gravis (gMG). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002504-12-IT	Studientyp
83	EUCTR2020-004085-19-HU	argenx BV. 2022 Mrz 2. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacodynamic Noninferiority of Efgartigimod PH20 Administered Subcutaneously as Compared to Efgartigimod Administered Intravenously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-004085-19-HU	Studientyp
84	EUCTR2021-002460-46-FR	argenx BV. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002460-46-FR	Population
85	EUCTR2021-003087-27-HU	argenx BV. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 in adults with bullous pemphigoid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003087-27-HU	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
86	EUCTR2021-002460-46-BE	argenx BV. 2022 Apr 4. WHO ICTRP: Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002460-46-BE	Population
87	EUCTR2021-003087-27-ES	argenx BV. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 in adults with bullous pemphigoid. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-003087-27-ES	Population
88	EUCTR2021-002460-46-ES	argenx BV. 2022 Apr 19. WHO ICTRP: Evaluating Long-term Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002460-46-ES	Population
89	EUCTR2020-005841-18-NL	argenx BV. 2022 Apr 25. WHO ICTRP: Evaluating the Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Safety of Efgartigimod Administered Intravenously in Children With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-005841-18-NL	Population
90	EUCTR2020-002917-16-DE	argenx BV. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: A study to assess the safety and efficacy of a subcutaneous formulation of efgartigimod PH20 SC in adults with Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2020-002917-16-DE	Population
91	EUCTR2021-002504-12-PL	argenx BV. 2022 Mai 23. WHO ICTRP: An open-label study to investigate the clinical efficacy of different dosing regimens of efgartigimod IV in patients with generalized myasthenia gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2021-002504-12-PL	Studientyp
92	EUCTR2016-002938-73-BE	Argenx BVBA. 2017 Dez 11. WHO ICTRP: A Study of the safety and effectiveness of ARGX-113 in Patients with Myasthenia Gravis who have Generalized Muscle Weakness. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-002938-73-BE	Studiendauer
93	EUCTR2016-003038-26-DE	Argenx BVBA. 2019 Dez 10. WHO ICTRP: A Study of the safety and effectiveness of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003038-26-DE	Population
94	EUCTR2019-000361-21-GB	Argenx BVBA. 2020 Jul 13. WHO ICTRP: A Multicenter, Open-Label, Phase 2 Trial to Evaluate the Safety and Activity of Efgartigimod (ARGX-113) in Adult Patients with Primary Immune Thrombocytopenia - ARGX-113-1804. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-000361-21-GB	Population

Nr.	Studienbezeichnung	Referenz der ausgeschlossenen Studien	Ausschlussgrund
95	EUCTR2016-003038-26-GB	Argenx BVBA. 2020 Jul 27. WHO ICTRP: A Study of the safety and effectiveness of ARGX-113 in Patients with Primary Immune Thrombocytopenia. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2016-003038-26-GB	Population
96	EUCTR2017-002333-40-DE	Argenx BVBA. 2020 Okt 6. WHO ICTRP: A study to evaluate the safety and efficacy of ARGX-113 in patients with Mild to Moderate Pemphigus Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002333-40-DE	Population
97	EUCTR2017-002333-40-HU	Argenx BVBA. 2020 Nov 23. WHO ICTRP: A study to evaluate the safety and efficacy of ARGX-113 in patients with Mild to Moderate Pemphigus (Vulgaris or Foliaceus). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2017-002333-40-HU	Population
98	EUCTR2018-002133-37-NL	Argenx BVBA. 2021 Jan 11. WHO ICTRP: A safety and tolerability study of ARGX-113 in patients with myasthenia gravis who have generalized muscle weakness. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2018-002133-37-NL	Studientyp
99	EUCTR2019-002100-41-NL	Argenx BVBA. 2022 Mrz 21. WHO ICTRP: A study to assess the efficacy and safety of efgartigimod in adult patients with primary immune thrombocytopenia (an autoimmune disorder that destructs platelets, blood cells that help with clotting, and can lead to easy or excessive bruising and bleeding). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=EUCTR2019-002100-41-NL	Population
100	JPRN-jRCT2021210016	Matsuura Y. 2022 Mrz 1. WHO ICTRP: A Phase 3 study of Efgartigimod PH20 SC in patient with Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210016	Studientyp
101	JPRN-jRCT2021210043	Matsuura Y. 2022 Mrz 1. WHO ICTRP: Evaluating the Long-Term Safety and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC Administered Subcutaneously in Patients With Generalized Myasthenia Gravis. https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2021210043	Intervention
102	JPRN-jRCT2051210001	Tsuruyama E. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial of ARGX-113 PH20 SC in Adult Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051210001	Population
103	JPRN-jRCT2051200151	Tsuruyama E. 2022 Jan 10. WHO ICTRP: A Phase 2 Trial of ARGX-113 PH20 SC in Adult Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP). https://trialssearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=JPRN-jRCT2051200151	Population

Anhang 4-D2: Suche nach RCT für indirekte Vergleiche

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D3: Suche nach nicht randomisierten vergleichenden Studien

Nicht zutreffend.

Anhang 4-D4: Suche nach weiteren Untersuchungen

Nicht zutreffend.

Anhang 4-E: Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT

Beschreiben Sie nachfolgend die Methodik jeder eingeschlossenen, in Abschnitt 4.3.1.1.5 genannten Studie. Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Sollten Sie im Dossier indirekte Vergleiche präsentieren, beschreiben Sie ebenfalls die Methodik jeder zusätzlich in den indirekten Vergleich eingeschlossenen Studie (Abschnitt 4.3.2.1). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version der nachfolgend dargestellten Tabelle 4-113 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-113 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ARGX-113-1704 (ADAPT)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<p>Primäres Studienziel</p> <p>Bewertung der Wirksamkeit von Efgartigimod gemessen anhand des Anteils an MG-ADL-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK positiven Population</p> <p>Sekundäre Studienziele</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils an QMG-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK positiven Population • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils an MG-ADL-Respondern im ersten Behandlungszyklus in der Gesamtpopulation • Bewertung der Wirksamkeit gemessen anhand des Anteils der Studiendauer, in der die AChR-AK positive Population eine klinisch relevante Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores aufweist • Bewertung der Wirksamkeit anhand der Dauer bis zur Qualifizierung für eine erste Wiederholung der Behandlung in der AChR-AK positiven Population • Bewertung des Einsetzens der Wirksamkeit anhand des Anteils an „frühen MG-ADL-Respondern“ im ersten Behandlungszyklus in der AChR-AK positiven Population • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit in der Gesamtpopulation und in Subgruppen <p>Hypothese</p> <p>Die Nullhypothese besagte, dass kein Unterscheid im Anteil der MG-ADL-Responder zwischen dem Vergleichsarm und dem Efgartigimod-Behandlungsarm besteht.</p> <p>Die Prüfung der primären und sekundären Wirksamkeitsendpunkte erfolgte sequenziell, wie unter Punkt 6a dargestellt. Erwies sich ein Endpunkt als nicht signifikant, wurden die nachfolgenden Endpunkte nicht ausgewertet.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Methoden		
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	<p>Studienorganisation: multizentrisch</p> <p>Phase: III</p> <p>Studiendesign: zwei-armig, parallel, Placebo-kontrolliert</p> <p>Allokation: Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1:1)</p> <p>Verblindung: doppelt-verblindet</p> <p>Studienhorizont: Die Studie besteht aus einer 2-wöchigen Screening-Phase, einem initialen 8-wöchigen Behandlungszyklus, der in eine 3-wöchige Behandlungsperiode und eine 5-wöchige Follow-up Periode unterteilt ist, sowie einer Phase zwischen zwei Behandlungszyklen variabler Länge. Ein erneuter Behandlungszyklus wurde in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen des Patienten initiiert. Die Gesamtstudiedauer beträgt 28 Wochen, einschließlich der 2-wöchigen Screening-Phase.</p> <p>Studienteilnehmer, die die Studie abschlossen, konnten in die offene, einarmige Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 (ADAPT+) aufgenommen werden. Darüber hinaus konnten Studienteilnehmer, die sich nach Tag 127 für eine erneute Behandlung qualifizierten, frühzeitig in die offene Erweiterungsstudie ARGX113-1705 übertreten.</p>
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll</p> <p>Das Studienprotokoll in der Version 1.0 stammt vom 15.06.2018 und wurde insgesamt zweimal geändert.</p> <p>Version 2.0 des Studienprotokolls vom 28.11.2018 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Version 1.0 des Protokolls wurde als Kriterium zur Qualifikation für eine erneute Behandlung die Beendigung des vorherigen Behandlungszyklus, einschließlich der Prozeduren in Visite 9 definiert. Um Fälle abzudecken, in denen Visite 9 fehlt, wurde die Definition eines beendeten Behandlungszyklus angepasst und als ein Zeitraum von acht Wochen nach der ersten Dosis der Studienmedikation beschrieben. • In Version 1.0 des Protokolls wurde für das Ausschlusskriterium 7 die Autoimmunthyreoiditis anstelle eines Beispiels, als Spezifizierung bekannter Autoimmunerkrankungen angeführt. Diese Angabe wurde korrigiert, indem spezifische Autoimmunerkrankungen als Beispiele für bekannte Autoimmunerkrankungen angeführt wurden. • Es wurde ergänzt, dass der Antikörperstatus (AChR-AK/MuSK-AK Serotyp) aus der medizinischen Vorgeschichte des Patienten zwecks einer lückenlosen Stratifizierung bei der Randomisierung verwendet werden sollte, sofern kein Analyseergebnis des Serotyps innerhalb der 2-wöchigen Screening-Phase verfügbar war. • Die Definition des Studienendes als die letzte Visite des letzten Patienten wurde ergänzt. • Es wurde erläutert, dass die Verwendung verbotener Therapien zu einem Therapieabbruch führen.

		<ul style="list-style-type: none"> • Eine mehr als einmalige Verwendung von PLEX oder Immunoabsorption während des Studienzeitraums, wurde als verbotene Therapie definiert und ergänzt. • Es wurde verdeutlicht, dass die Bewertungen beim QMG und MGC durch einen geschulten Mitarbeiter durchgeführt werden können, und nicht zwangsläufig durch einen Arzt. • Es wurde ergänzt, dass für weibliche Patienten eine separate schriftliche Einverständniserklärung in Bezug auf Schwangerschaften notwendig war, sofern diese durch lokale Regularien erforderlich war. • Im Rahmen der tertiären Endpunkte wurde in Version 1.0 des Protokolls die Bestimmung von Efgartigimod-Konzentrationen im Plasma beschrieben. Da die Efgartigimod-Konzentration jedoch im Serum zu bestimmen ist wurden die Angaben entsprechend angepasst. <p>Version 3.0 des Studienprotokolls vom 11.07.2019 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Screening-Frist konnte um weitere fünf Kalendertage erweitert werden, falls das Laborergebnis zur Bestimmung des AChR-AK/MuSK-AK Serotyps nicht rechtzeitig innerhalb des zweiwöchigen Screening-Fensters verfügbar war. Die Verwendung des Serostatus aus der Vorgeschichte des Patienten wurde nicht mehr gestattet. • Gemäß Version 2.0 des Studienprotokolls war die Anwendung jedweder Vakzine im Rahmen der Studie verboten. Dieses Verbot wurde auf Lebendimpfstoffe und attenuierte Vakzine eingeschränkt. • Um das Infektionsrisiko im Rahmen einer Senkung des IgG-Spiegels sicher zu monitorieren, wurden Infektionen als UE von besonderem Interesse definiert und systematisch erfasst. <p>Landesspezifische Amendments des Studienprotokolls</p> <p>Für die Tschechische Republik, die Niederlande, Großbritannien und Japan wurden landesspezifische Amendments des Studienprotokolls angefertigt. Es ist nicht zu erwarten, dass die landesspezifischen Änderungen zu einer Verzerrung der Studienergebnisse führten.</p> <p><u>Tschechische Republik</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 15.06.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Auflage der zuständigen Behörde wurde die Empfehlung zur vorherigen Rücksprache mit den medizinischen Verantwortlichen beim Sponsor und Dienstleister vor Gabe einer Rescue-Therapie gelöscht und die Formulierung zur Entblindung in Notfallsituationen leicht geändert. <p><u>Niederlande</u></p> <p>Version 2.1 des Studienprotokoll vom 08.02.2019^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Auf Wunsch der niederländischen Ethikkommission wurden die Angaben zur Aufbewahrung von Proben nach Ende der Studie angepasst. <p><u>Großbritannien</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 04.12.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p>
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<ul style="list-style-type: none"> • Gemäß der Rückmeldung der Zulassungsbehörde in Großbritannien, wurde für das Ausschlusskriterium 1 die folgende Ergänzung vorgenommen: Sexuelle Enthaltsamkeit war nur zulässig, wenn dies die bevorzugte und übliche Lebensweise der Patientin war. Periodische Abstinenz (kalendarische, symptothermale oder post-ovulatorische Methoden) wurden nicht akzeptiert. <p><u>Japan</u></p> <p>Version 1.1 des Studienprotokoll vom 28.09.2018 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Da in Japan Personen in einem Alter ≥ 20 Jahren als erwachsen definiert sind, wurde die Altersangabe in Einschlusskriterium 2 von ≥ 18 Jahre zu ≥ 20 Jahre angepasst • Nach Konsultation der japanischen Zulassungsbehörde wurden für die Bestimmung des AUC bei Japanern vier zusätzliche Pharmakokinetik-Blutentnahmen in jedem Behandlungszyklus aufgenommen • Nach Konsultation der japanischen Zulassungsbehörde wurden für japanische Patienten folgende Regeln ergänzt: • Besondere Vorsichtsmaßnahmen und Regeln wurden zur Gewährleistung der Patientensicherheit definiert: die ersten fünf Patienten wurden einzeln nacheinander randomisiert und jeweils zunächst für 24 Stunden beobachtet. Bei ausreichend guter Sicherheit/Verträglichkeit nach Einschätzung des Prüfarztes konnte ein weiterer Patient randomisiert werden oder, wenn nötig, die Beobachtungsdauer verlängert werden. Außerdem wurde die Bewertung entblindeter Daten zu einem frühen Zeitpunkt durch das Data Safety Monitoring Board (DSMB) zu folgenden Zeitpunkten festgelegt: <ul style="list-style-type: none"> ○ bei Auftreten eines behandlungsbedingten UE vom Grad ≥ 3 nach CTCAE innerhalb von 24 Stunden nach erster Dosis der Studienmedikation und ○ nachdem die ersten 5 (oder 8 Patienten, falls weniger als zwei der ersten fünf Patienten mit Efgartigimod behandelt wurden) ihre erste Dosis der Studienmedikation erhalten haben <p>Das DSMB erteilte abschließend auf Grundlage dieser Bewertung eine Empfehlung zur Aufhebung der definierten Regeln und zur Fortsetzung der Randomisierung.</p> <p>Version 1.3 des Studienprotokoll vom 03.12.2018^b beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß Auflage der japanischen Zulassungsbehörde wurde das Ausschlusskriterium „Bekannte Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile von Efgartigimod oder Placebo in der Vorgeschichte“ ergänzt <p>Version 3.1 des Studienprotokoll vom 11.07.2019 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Regeln zur Randomisierung japanischer Patienten wurden angepasst so, dass die ersten acht japanischen Patienten sequenziell randomisiert werden sollten. Gemäß dem Protokoll sollten drei weitere Patienten sequenziell randomisiert werden, sofern durch das DSMB bestätigt wurde, dass weniger als zwei, der ersten fünf Patienten mit Efgartigimod behandelt wurden. Die Regelung wurde angepasst und zwei fixe DSMB-Meetings nach
--	--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>der Randomisierung der ersten fünf und acht Patienten festgelegt, um eine teilweise Entblindung, durch Kenntnis der Anzahl an Patienten, die mit Efgartigimod behandelt wurden, zu verhindern.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ergänzt, dass Patienten spätestens am 06.04.2020 ein Übertritt in die offene Erweiterungsstudie ARGX-113-1705 angeboten werden sollte <p>Änderungen zwischen dem Studienprotokoll und dem statistischen Analyseplan</p> <p>Änderungen zwischen Protokoll Version 3.0 (11.07.2018) und statistischen Analyseplan Version 1.0 (14.01.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde eine Sensitivitätsanalyse mit Patienten durchgeführt, die gemäß der medizinischen Vorgeschichte AChR-AK positiv waren und gemäß Analyse des zentralen Labors AChR-AK negativ waren. Diese Sensitivitätsanalyse wurde ergänzt, da eine geringe Anzahl der eingeschlossenen Patienten eine Diskrepanz des Antikörperstatus zwischen der medizinischen Vorgeschichte und dem zentralen Labortest aufwies. • Es wurde ergänzt, dass der pharmakokinetische Parameter AUC_{0-t} für japanische Studienteilnehmer zu Visite 1 und 4 berechnet werden sollte <p>Änderungen im statistischen Analyseplan</p> <p>Der statistische Analyseplan in der Version 1.0 stammt vom 14.01.2020 und wurde einmalig geändert.</p> <p>Version 2.0 des statistischen Analyseplans vom 08.05.2020 beinhaltet folgende Hauptänderungen:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Es wurde ergänzt, dass einmalige Fehldosierungen der Infusion als übereinstimmend mit der geplanten Behandlung gewertet werden sollten • Es wurde ergänzt, dass Werte bezüglich der Verträglichkeits- und Pharmakodynamik-Analysen, die oberhalb der Nachweisgrenze waren, von den Analysen ausgeschlossen werden sollten • Es wurde ergänzt, dass alle im statistischen Analyseplan beschriebenen Analysen für die Subgruppe Japaner (ja, nein) durchgeführt werden sollten, um diese für die Beantragung der Zulassung in Japan zu verwenden • Die Darstellung von deskriptiven Statistiken nach Studienvisite wurde auf Visiten mit insgesamt mindestens zehn Studienteilnehmern beschränkt • Die Dokumentation von Ereignissen im Zusammenhang mit COVID-19 wurde ergänzt • Die Darstellung folgender Daten wurde ergänzt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl der Patienten mit mindestens einer, zwei bzw. drei Myasthenia gravis-spezifischen Vortherapien ○ Ergebnisse der logistischen Regression für Ansprechen mittels MG-ADL und Ansprechen mittels QMG in Behandlungszyklus 2 ○ deskriptiven Statistiken des MG-ADL nach Anzahl von Behandlungszyklen • Für die Analyse der Pharmakodynamik wurden folgende Zeitpunkte für jeden Behandlungszyklus ergänzt:
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> ○ Maximaler Abfall im Vergleich zur Baseline zu Studienbeginn sowie zur Baseline zu Beginn des Behandlungszyklus ○ Minimaler Wert nach Baseline • Es wurde die Definition von infusionsbedingten Reaktionen ergänzt und die separate Darstellung dieser festgelegt <p>Änderungen zwischen dem statistischen Analyseplan und dem Studienbericht</p> <p>Änderungen zwischen dem statistischen Analyseplan Version 2.0 (08.05.2020) und dem Studienbericht (18.08.2020):</p> <ul style="list-style-type: none"> • Gemäß statistischen Analyseplan sollten deskriptive Statistiken für die Pharmakokinetik (PK)- und Pharmakodynamik (PD)-Analysen nach Stratifikationsfaktoren wie randomisiert dargestellt werden. Da Patienten anhand fehlerhafter Stratifikationsfaktoren randomisiert wurden, wurden die tatsächlichen Stratifikationsfaktoren separat für die PK- und PD-Analysen verwendet.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	<p>Einschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer mussten die folgenden Kriterien erfüllen, um in die Studie aufgenommen zu werden:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Fähigkeit, die Anforderungen der Studie zu verstehen, eine schriftliche Einverständniserklärung nach erfolgter Aufklärung zu erteilen und die Anweisungen des Studienprotokolls einzuhalten 2. Männlich oder weiblich im Alter ≥ 18 Jahre (nur in Japan: männlich oder weiblich im Alter ≥ 20 Jahre) 3. Diagnose einer Myasthenia gravis mit generalisierter Muskelschwäche, die die klinischen Kriterien für die Diagnose einer Myasthenia gravis der Klassen II, III, IVa und IVb, gemäß der Definition der MGFA erfüllt. Die Diagnose sollte dokumentiert und durch mindestens einen der folgenden Tests unterstützt sein: <ul style="list-style-type: none"> • Abnormale neuromuskuläre Übertragungen in der medizinischen Vorgeschichte, nachgewiesen durch Einzelfaser-Elektromyographie oder repetitive Nervenstimulation • Positiver Edrophoniumchlorid-Test in der Vorgeschichte • Nachgewiesene Besserung der Myasthenia gravis Symptome unter der Behandlung mit oralen AChE-Inhibitoren, nach Ermessen des behandelnden Arztes 4. MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte zum Screening und bei Studienbeginn, wobei mehr als 50 % des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein mussten 5. Stabile Dosis der Myasthenia gravis-Behandlung (SoC) vor dem Screening. Die begleitende Behandlung der Myasthenia gravis war auf AChE-Inhibitoren, Steroide und nicht-steroidale Immunsuppressiva (NSIDs) beschränkt. Für Patienten, die NSIDs, Steroide und/oder AChE-Inhibitoren als Begleitmedikation erhielten, galten folgende Bedingungen für eine stabile Dosis:

		<ul style="list-style-type: none"> • NSIDs (z. B. Azathioprin, Methotrexat, Cyclosporin, Tacrolimus, Mycophenolatmofetil und Cyclophosphamid): Die Behandlung musste mindestens sechs Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb von drei Monaten vor dem Screening nicht verändert worden sein • Steroide: Die Behandlung musste mindestens drei Monate vor dem Screening begonnen haben und die Dosis durfte innerhalb des Monats vor dem Screening nicht verändert worden sein • AChE-Inhibitoren: Es musste eine stabile Dosis, ohne Dosisescalation innerhalb von zwei Wochen vor dem Screening, vorliegen. Der Patient musste, entsprechend der Empfehlung im überarbeiteten Handbuch des QMG-Fragebogens der MGFA, die Einnahme eines AChE-Inhibitors mindestens 12 Stunden vor der QMG-Bewertung pausieren. <p>Ausschlusskriterien</p> <p>Studienteilnehmer, die eines der folgenden Kriterien erfüllten, wurden von der Studie ausgeschlossen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen, die beabsichtigten, während der Studie oder innerhalb von 90 Tagen nach der letzten Dosis der Studienmedikation schwanger zu werden. Frauen im gebärfähigen Alter sollten zum Screening einen negativen Serumschwangerschaftstest und bei Studienbeginn, vor der Verabreichung der ersten Dosis der Studienmedikation, einen negativen Urinschwangerschaftstest vorweisen. Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Studie und bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine hochwirksame Methode zur Empfängnisverhütung (d. h. Schwangerschaftsrate < 1 % pro Jahr) anwenden. Sie mussten seit mindestens einem Monat eine stabile hormonelle Methode zur Empfängnisverhütung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten zur Ovulationshemmung, Gestagen-Monopräparaten mit Ovulationshemmung, ein Intrauterinpessar oder intrauterine Hormonfreisetzungssysteme anwenden, einen bilateralen Eileiterverschluss oder einen vasktomierten Partner haben oder sich zu einer kontinuierlichen Abstinenz von heterosexuellen Sexualkontakten bereiterklären. (Nur Großbritannien: Sexuelle Enthaltbarkeit war nur zulässig, wenn dies die bevorzugte und übliche Lebensweise der Patientin war. Periodische Abstinenz (kalendarische, symptothermale oder post-ovulatorische Methoden) wurden nicht akzeptiert.) 2. Sexuell aktive Männer, die nicht beabsichtigten während der Studie oder bis 90 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation eine wirksame Methode der Empfängnisverhütung (wie oben erwähnt) anzuwenden. Sterilisierte männliche Patienten, die eine Vasektomie mit dokumentierter Aspermie nach dem Eingriff hatten, oder männliche Patienten mit einer nicht gebärfähigen Partnerin konnten eingeschlossen werden 3. Patienten der MGFA Klassen I und V
--	--	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ol style="list-style-type: none"> 4. Sekundäre Verschlechterung der Muskelschwäche als Folge von Infektionen oder Medikamenten (Aminoglykoside, Fluorchinolone, Betablocker usw.) 5. Bekannte Seropositivität oder positiver Test auf eine aktive Virusinfektion zum Screening mit dem Hepatitis-B-Virus (HBV), ausgenommen Patienten mit Seropositivität aufgrund einer HBV-Impfung, dem Hepatitis-C-Virus (HCV) oder dem humanen Immundefizienzvirus (HIV) 6. Bekannte schwere bakterielle, virale oder Pilzinfektion oder jedwede erhebliche Infektion, die eine stationäre oder parenterale antimikrobielle Therapie innerhalb von acht Wochen vor dem Screening erforderten 7. Bekannte Autoimmunerkrankung außer Myasthenia gravis (z. B. Autoimmunthyreoiditis, rheumatoide Arthritis), die eine akkurate Bewertung der klinischen Symptome beeinträchtigen könnte 8. IgG-Gesamtspiegel < 6 g/l zum Screening 9. Dokumentation eines fehlenden klinischen Ansprechens auf einen Plasmaaustausch (PLEX) 10. Verwendung eines Prüfpräparats innerhalb von drei Monaten oder fünf Halbwertszeiten des Präparats (je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening 11. Intravenöse, subkutane oder intramuskuläre Verabreichung von Immunglobulinen oder PLEX innerhalb eines Monats vor dem Screening 12. Maligne Erkrankungen in der Vorgeschichte, einschließlich maligner Thymome oder myeloproliferativer oder lymphoproliferativer Erkrankungen, es sei denn, sie galten durch eine angemessene Behandlung als geheilt und es gab seit ≥ 3 Jahren vor dem Screening keine Anzeichen für eine Wiederauftreten. Patienten mit vollständig exzidiertem nicht-Melanom-Hautkrebs (z. B. Basalzellkarzinom oder Plattenepithelkarzinom) oder einem Carcinoma in situ der Zervix waren zu jedem Zeitpunkt zugelassen. 13. Thymektomie, wenn diese < 3 Monate vor dem Screening durchgeführt wurde oder während der Studiendauer durchgeführt werden sollte 14. Klinische Hinweise auf andere schwerwiegende Erkrankungen oder kürzlich durchgeführte größere Operationen, die die Ergebnisse der Studie verfälschen oder den Patienten einem unangemessenen Risiko aussetzen konnten. Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion konnten eingeschlossen werden. 15. Vorherige Teilnahme an einer klinischen Studie mit Efgartigimod 16. Impfung (z. B. Grippeimpfung) innerhalb von vier Wochen vor dem Screening 17. Verwendung von monoklonalen Antikörpern wie Rituximab und Eculizumab innerhalb von sechs Monaten vor der ersten Dosis der Studienmedikation 18. Nur Japan: bekannte Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile von Efgartigimod oder Placebo in der Vorgeschichte

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>Kriterien für eine erneute Behandlung</p> <p>Erneute Behandlungszyklen wurden auf Basis des Ansprechens des Studienteilnehmers, gemessen anhand des MG-ADL-Fragebogens, eingeleitet. Um erneut behandelt zu werden, mussten Studienteilnehmer alle folgenden Kriterien erfüllen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Abschluss des vorherigen Behandlungszyklus (d. h. Abschluss der 3-wöchigen Behandlungsphase und der 5-wöchigen Follow-up Phase) 2. MG-ADL-Gesamtscore ≥ 5 Punkte, wobei $> 50\%$ des Gesamtscores auf nicht-okuläre Symptome zurückzuführen sein musste 3. Der nachfolgende Behandlungszyklus konnte spätestens an Tag 127 begonnen und innerhalb der 26-wöchigen Studienphase abgeschlossen werden <p>Studienteilnehmer, die in einem vorangegangenen Behandlungszyklus MG-ADL-Responder waren, mussten dieses Ansprechen verloren haben (< 2 Punkte Verringerung des MG-ADL-Gesamtscores in Behandlungszyklus n (Cn) im Vergleich zu Baseline des Behandlungszyklus (CnB))</p>
4b	Studienorganisation und Ort der Studiendurchführung	<p>Studienorganisation</p> <p>Sponsor: argenx BVBA</p> <p>Studiendurchführung</p> <p>56 Studienzentren in 15 Ländern (Deutschland, Belgien, Tschechische Republik, Dänemark, Frankreich, Georgien, Ungarn, Italien, Niederlande, Polen, Serbien, Russland, Kanada, USA und Japan)</p>
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	<p>Efgartigimod</p> <p>Efgartigimod wurde in einer Dosis von 10 mg/kg Körpergewicht, maximal jedoch 1.200 mg, als intravenöse Infusion verabreicht. 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. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Efgartigimod verabreicht (Tag 1, 8, 15 und 22).</p> <p>Die bestehende SoC-Therapie des Patienten wurde unverändert fortgeführt.</p> <p>Placebo</p> <p>Placebo mit der gleichen Formulierung, ohne Efgartigimod, wurde analog zu Efgartigimod als intravenöse Infusion verabreicht. Bei jeder Verabreichung wurde ein Volumen von 125 ml über einen Zeitraum von einer Stunde verabreicht. Pro Behandlungszyklus wurden vier Infusionen Placebo verabreicht (Tag 1, 8, 15 und 22).</p> <p>Die bestehende SoC-Therapie des Patienten wurde unverändert fortgeführt.</p>

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunkte, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethoden (z. B. Mehrfachbeobachtungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur Validierung von Erhebungsinstrumenten	<p>Primärer Endpunkt</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) <p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) • Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation (AChR-AK positive und AChR-AK negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation in Behandlungszyklus 1 (C1), im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) • Prozentualer Anteil der Studiendauer, bis einschließlich Tag 126, in der AChR-AK positive Patienten eine klinisch relevante Reduktion des MG-ADL-Gesamtscores im Vergleich zu Baseline des Studienbeginns aufwiesen • Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK positiver Patienten ab Woche 4 (Visite 5), bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einem frühen Ansprechen, definiert als Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte, über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung nach einer oder spätestens zwei Infusionen der Studienmedikation im ersten Behandlungszyklus. In der Praxis war Woche 2 der letzte Zeitpunkt, zu dem der Beginn des Ansprechens möglich war, um als frühes Ansprechen zu gelten. <p>Tertiäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab Behandlungszyklus 2 (C2), im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungszyklus (CnB)

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Prozentualer Anteil AChR-AK positiver Patienten mit einer Verbesserung des QMG Gesamtscores um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab Behandlungszyklus 2 (C2), im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungs-zyklus (CnB) • Prozentualer Anteil der Gesamtpopulation (AChR-AK positive und AChR-AK negative) mit einer Verbesserung des MG-ADL Gesamtscores um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens vier aufeinanderfolgenden Wochen mit der ersten Verbesserung spätestens eine Woche nach der letzten Dosis der Studienmedikation ab Behandlungszyklus 2 (C2), im Vergleich zu Baseline des jeweiligen Behandlungs-zyklus (CnB) • Prozentualer Anteil der Studiendauer, bis einschließlich Tag 126, in dem Patienten der Gesamtpopulation eine klinisch relevante Reduktion des MG ADL Gesamtscores im Vergleich zu Baseline des Studienbeginns aufwiesen • Veränderung des MG-QoL15r-Gesamtscores zu jedem Zeitpunkt, im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) <p>Explorative Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Charakterisierung der Response anhand des MG-ADL pro Behandlungszyklus <ul style="list-style-type: none"> ○ Einsetzen der Response (erste Verbesserung um ≥ 2 Punkte in einer Abfolge von vier Wochen/ fünf Bewertungen) ○ Dauer der Response in Tagen und kategorisiert in Wochen ○ Ausmaß des Ansprechens (maximale Verbesserung im Vergleich zu CnB) ○ Minimaler MG-ADL innerhalb der Dauer des Ansprechens • Charakterisierung der Responder anhand des QMG pro Behandlungszyklus • Charakterisierung der klinisch relevanten Verbesserung anhand des MG-ADL (d. h. Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte) <ul style="list-style-type: none"> ○ Einsetzen der klinisch relevanten Verbesserung (erste Verbesserung des MG-ADL-Gesamtscores um ≥ 2 Punkte) ○ Dauer der klinisch relevanten Verbesserung in Tagen und kategorisiert in Wochen ○ Ausmaß der klinisch relevanten Verbesserung (maximale Verbesserung im Vergleich zu Baseline zu Studienbeginn) ○ Minimaler MG-ADL innerhalb der Dauer der klinisch relevanten Verbesserung • Charakterisierung der klinisch relevanten Verbesserung anhand des QMG (d. h. Verbesserung des QMG-Gesamtscores um ≥ 3 Punkte) • Überblick zu Respondern bzw. nicht-Respondern anhand des MG-ADL im ersten sowie den nachfolgenden Behandlungszyklen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<ul style="list-style-type: none"> • Tatsächliche Werte des MG-ADL-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) • Tatsächliche Werte des QMG-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) • Tatsächliche Werte des MGC-Gesamtscores und den einzelnen Items, sowie ihre Veränderung im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) • Häufigkeitstabelle zum EQ-5D-5L (d. h. Mobilität, Selbstversorgung, übliche Aktivitäten, Schmerzen/Beschwerden, Angst/Depression) zu jedem Zeitpunkt • Veränderung der EQ-5D-5L VAS zu jedem Zeitpunkt im Vergleich zu Baseline (Baseline zu Studienbeginn und CnB) <p>Verträglichkeit</p> <ul style="list-style-type: none"> • UE • Bewertung der Suizidalität • klinische Labortests • Bestimmung der Vitalparameter • Elektrokardiogramme • physische Untersuchung
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	<p>Änderungen im Studienprotokoll</p> <p>Änderungen zwischen Protokoll Version 2.0 (28.11.2018) und Protokoll Version 3.0 (11.07.2019):</p> <ul style="list-style-type: none"> • In Version 2.0 des Studienprotokolls wurde als sekundärer Endpunkt die Zeit bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung AChR-AK positiver Patienten ab Beginn des ersten Behandlungszyklus, bewertet mittels MG-ADL-Gesamtscore im Vergleich zu Baseline des ersten Behandlungszyklus (C1B) definiert. Da jedoch eine erneute Behandlung erst nach Erhalt von vier Dosen der Studienmedikation (ein Behandlungszeitraum) möglich war, wurde eine Anpassung des Endpunktes vorgenommen und der betrachtete Zeitraum bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung ab Woche 4 (Visite 5) des ersten Behandlungszyklus definiert.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	<p>Planung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Geplant waren insgesamt 150 Studienteilnehmer, hiervon sollten etwa 16 Studienteilnehmer Japaner sein • Maximal 20 % der Studienteilnehmer sollten AChR-AK negativ sein <p>Fallzahlbestimmung</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Fallzahlen wurden so kalkuliert, um mit einem Wirkungsgrad von 90 % und einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 % einen Behandlungsunterschied von 29 % für das Ansprechen mittels MG-ADL-Fragebogen zugunsten der Efgartigimod-Gruppe detektieren zu können. Bei dem Behandlungsunterschied von

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>29 % handelt es sich um einen gewichteten Durchschnitt des Behandlungsunterschieds nach folgenden Parametern:</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ 80 % AChR-AK positive Patienten mit einem Behandlungsunterschied von 35 % ○ 20 % AChR-AK negative Patienten mit einem Behandlungsunterschied von 5 % <ul style="list-style-type: none"> • Für die Fallzahlbestimmung wurden zudem folgende Parameter angenommen: <ul style="list-style-type: none"> ○ Ansprechen mittels MG-ADL-Fragebogen im Vergleichsarm von 30 % ○ Abbruchrate von 10 %
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	<p>Interimsanalyse</p> <p>Für die vorliegende Studie war gemäß Studienprotokoll keine Interimsanalyse geplant. Es wurde keine ungeplante Interimsanalyse vorgenommen.</p> <p>Gründe für den vorzeitigen Studienabbruch</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer konnten die Studie zu jeder Zeit auf eigenen Wunsch abbrechen • Studienteilnehmer mussten die Studie vorzeitig abbrechen, wenn sie eines der folgenden Kriterien erfüllten: <ul style="list-style-type: none"> ○ Zurückziehen der Einverständniserklärung ○ Vorzeitiges Verletzen des Randomisierungs-codes durch den Prüfarzt oder das Personal ○ Der Prüfarzt war nach Rücksprache mit dem medizinischen Verantwortlichen beim Sponsor der Ansicht, dass ein Studienabbruch zum Besten Wohl des Patienten war <p>Kriterien für einen vorzeitigen Abbruch der Behandlung</p> <p>Bei einem vorzeitigen Abbruch der Behandlung verblieb der Patient in der Studie und wurde weiterhin gemäß Protokoll nachbeobachtet. Die Behandlung musste bei Auftreten eines der folgenden Kriterien abgebrochen werden:</p> <ul style="list-style-type: none"> • im Falle einer Schwangerschaft • bei Anwendung einer Rescue-Therapie • ein SUE, das lebensbedrohlich war oder ein ernsthaftes Sicherheitsrisiko für den Patienten darstellte • Einnahme unzulässiger Medikation laut Protokoll
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IRT

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	Die Randomisierung erfolgte anhand der folgenden Stratifizierungsfaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Japaner (ja, nein) • AChR-AK Status (positiv, negativ) • Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) Maximal 20 % der Studienteilnehmer durften AChR-AK negativ sein.
9	Randomisierung, Geheimhaltung der Behandlungsfolge (allocation concealment) Durchführung der Zuteilung (z. B. nummerierte Behälter; zentrale Randomisierung per Fax / Telefon), Angabe, ob Geheimhaltung bis zur Zuteilung gewährleistet war	Die 1:1 Randomisierung erfolgte mittels IRT. Die Patienten, die Prüfarzte und das klinische Personal sowie der Sponsor waren bezüglich der Zugehörigkeit der Studienteilnehmer zu dem Efgartigimod-Behandlungsarmen und dem Vergleichsarm verblindet.
10	Randomisierung, Durchführung Wer hat die Randomisierungsliste erstellt, wer nahm die Probanden/Patienten in die Studie auf und wer teilte die Probanden/Patienten den Gruppen zu?	Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Der Randomisierungscode wurde durch den IRT-Anbieter verwahrt.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden / Patienten und / oder b) diejenigen, die die Intervention / Behandlung durchführten, und / oder c) diejenigen, die die Zielgrößen beurteilten, verblindet oder nicht verblindet, wie wurde die Verblindung vorgenommen?	a) verblindet b) verblindet c) verblindet Im Fall eines medizinischen Notfalls konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Die Entblindung des Prüfarztes sollte nur im Fall eines UE erfolgen, das Kenntnis der Studienmedikation für eine geeignete Behandlung erforderte. In einem solchen Fall sollten zuvor der medizinische Monitor und der Sponsor kontaktiert werden. Die Umstände der Entblindung mussten im elektronischen Prüfbogen (eCRF, electronic Case Report Form) dokumentiert werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	<ul style="list-style-type: none"> • Identische Verabreichung als intravenöse Infusion mit einem Volumen von 125 ml • Placebo mit den gleichen physikalischen Eigenschaften wie Efgartigimod • Identische Verpackung und Verpackungsgröße • Identische Beschriftung
12	Statistische Methoden	

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<p>Allgemeine Vorgehensweise</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die primären und sekundären Endpunkte wurden in einer streng hierarchischen Reihenfolge auf einen Typ I Fehler getestet, hierbei diente das 2-seitige 5 %-Alpha-Niveau des primären Endpunktes als Gatekeeper für die Prüfung der sekundären Endpunkte. • Erwies sich ein Endpunkt als nicht signifikant, mit einem Signifikanzniveau von 5 %, wurden die nachfolgenden Endpunkte nicht ausgewertet. <p>Primärer Endpunkt</p> <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Verbesserung um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive Population)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte auf Basis der mITT-Population sowie der PP-Population, anhand der AChR-AK positiven Patienten. • Die Analyse des primären Endpunktes erfolgte sowohl anhand der Werte der Stratifikationsfaktoren, die für die Randomisierung verwendet wurden und den tatsächlichen Werten. • Der primäre Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Tests unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Der Behandlungseffekt wurde als OR zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert dargestellt. • Zur Überprüfung des Typ I Fehlers wird das 2-seitige 5 %-Alpha-Niveau des primären Endpunktes getestet. • Für die Primäranalyse wurden folgende Sensitivitätsanalysen durchgeführt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Analyse anhand der PP-Population ○ Analyse anhand der mITT-Population unter Verwendung einer Imputation, bei der fehlende Daten zu den Visiten in Woche 1 bis Woche 8 als nicht Erreichen einer Verbesserung von ≥ 2 Punkten des MG-ADL betrachtet wurden • Für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) erfolgte eine Analyse mittels Cochran-Mantel-Haenszel Statistik. Der Behandlungseffekt wurde hierbei als Odds Ratio zusammen mit einem 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigem p-Wert sowie einer adjustierten Differenz der Anteile mit 95 %-Konfidenzintervall und 2-seitigen p-Wert dargestellt. • Für Subgruppenanalysen des primären Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet.

		<p>Sekundäre Endpunkte</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Analyse der sekundären Endpunkte erfolgte auf Basis der mITT-Population. • Eine Sensitivitätsanalyse der sekundären Endpunkte erfolgte anhand der PP-Population. <p><u>QMG-Score: Verbesserung um ≥ 3 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein). • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Verbesserung um ≥ 2 Punkte über einen Zeitraum von mindestens 4 aufeinanderfolgenden Wochen des ersten Behandlungszyklus (Gesamtpopulation)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein), sowie dem AChR-AK Status als zusätzlichen Stratifizierungsfaktor unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Dauer der klinisch relevanten Verbesserung (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels ANCOVA-Modell unter Verwendung der erhaltenen Behandlung gemäß Randomisierung und des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariaten analysiert. Es erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein). • Folgende Daten wurden für die Analyse mittels ANCOVA-Modell dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ LS-MW mit SE und 95 %-Konfidenzintervall pro Behandlungsgruppe ○ LS-MW-Differenz mit SE und 95 %-Konfidenzintervall zwischen den Behandlungsarmen ○ 2-seitiger p-Wert zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen
--	--	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

	<p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Dauer bis zur Qualifikation für eine erneute Behandlung (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels Kaplan-Meier-Analyse (stratifizierter Log-Rank-Test), mit Stratifikation gemäß der Stratifikationsvariablen analysiert. • Folgende Daten wurden für die Kaplan-Meier-Analyse dargestellt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Anzahl und prozentualer Anteil der Ereignisse ○ Anzahl und prozentualer Anteil der zensierten Beobachtungen ○ 25. Perzentil mit 95 %-Konfidenzintervall ○ Median mit 95 %-Konfidenzintervall ○ 75. Perzentil mit 95 %-Konfidenzintervall ○ p-Wert zur Prüfung von Unterschieden zwischen den Behandlungsgruppen unter Verwendung des stratifizierten Log-Rank-Tests <p><u>MG-ADL-Gesamtscore: Patienten mit frühem Ansprechen im ersten Behandlungszyklus (AChR-AK positive)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Der Endpunkt wurde mittels 2-seitigen exakten Test unter Verwendung logistischer Regression analysiert. Dabei erfolgte eine Stratifizierung für die Stratifikationsfaktoren Japaner (ja, nein) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) unter Verwendung des MG-ADL-Scores zu Baseline als Kovariate mit einem 2-seitigen Signifikanzniveau von 5 %. • Für Subgruppenanalysen des Endpunktes wurden Ansprechraten sowie die Unterschiede in den Ansprechraten zwischen den Behandlungsgruppen, jeweils mit 95 %-Wald-Konfidenzgrenzen berechnet. <p>Studienpopulationen</p> <p><u>Screening Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die eine schriftliche Einwilligungserklärung erteilt haben.</p> <p><u>ITT-Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung.</p> <p><u>mITT-Population</u> Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die zu einer Behandlungsgruppe randomisiert wurden und für die ein MG-ADL-Score zu Baseline und mindestens ein Score nach Baseline vorlag. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>PP-Population</u> Die Population stellt eine Teilpopulation der mITT-Population dar und schließt Studienteilnehmer ein, die mindestens drei der vier Infusionen innerhalb des ersten Behandlungszyklus erhalten haben und keine wesentlichen Protokollabweichungen hatten. Die Analyse erfolgte entsprechend der Randomisierung, unabhängig von der</p>
--	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<p>tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Wirksamkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>Verträglichkeitspopulation</u></p> <p>Die Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Die Analyse erfolgte entsprechend der tatsächlichen Behandlung. Diese Population wurde für die Analyse der Verträglichkeitsendpunkte herangezogen.</p> <p><u>PK-Population</u></p> <p>Die Population stellt eine Teilpopulation der Verträglichkeitspopulation dar und schließt Patienten des Vergleichsarms aus. Die Population schließt Studienteilnehmer ein, für die mindestens eine PK-Bestimmung nach erfolgter Verabreichung von Efgartigimod vorlag.</p>
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<p>Subgruppenanalysen</p> <p>Die folgenden Subgruppenmerkmale waren a priori definiert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Japaner (ja, nein) • Begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein) • AChR-AK Status (positiv, negativ) • Altersgruppe zu Baseline (18 - 64 Jahre, ≥ 65 Jahre) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Ethnizität (schwarz oder afroamerikanisch, asiatisch, weiß) • Region (USA, Japan, Rest der Welt) • MG-ADL-Score zu Baseline (5 - 7, 8 - 9, ≥ 10) • Anzahl Behandlungszyklen (1, 2, 3)
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Intervention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	<p>a) n = 167</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 84 • Placebo: n = 83 <p>b)</p> <p>Behandlungszyklus 1: n = 167</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 84 • Placebo: n = 83 <p>Behandlungszyklus 2: n = 120</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 63 • Placebo: n = 57 <p>Behandlungszyklus 3: n = 10</p> <ul style="list-style-type: none"> • Efgartigimod: n = 7 • Placebo: n = 3

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		c) mITT-Population (n = 167) <ul style="list-style-type: none"> Efgartigimod: n = 84 Placebo: n = 83 PP-Population (n = 140) <ul style="list-style-type: none"> Efgartigimod: n = 69 Placebo: n = 71
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Behandlungszyklus 1 <u>Efgartigimod (n = 4)</u> <ul style="list-style-type: none"> UE (n = 2) Protokollverletzung (n = 1) Rescue-Therapie (n = 1) <u>Placebo (n = 9)</u> <ul style="list-style-type: none"> UE (n = 2) verbotene Medikamente (n = 1) Rescue-Therapie (n = 2) Entscheidung des Sponsors (n = 2) Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 2) Behandlungszyklus 2 <u>Efgartigimod (n = 1)</u> <ul style="list-style-type: none"> UE (n = 1) <u>Placebo (n = 1)</u> <ul style="list-style-type: none"> Rücknahme der Einverständniserklärung (n = 1) Behandlungszyklus 3 Es brach kein Patient die Studie/Medikation ab oder wurde ausgeschlossen.
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Einschluss des ersten Patienten: 22.08.2018 Beendigung der Studie durch den letzten Patienten: 06.04.2020 Datum des Studienberichts: 18.08.2020
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde gemäß Prüfplan beendet.
a: nach CONSORT 2010 (32) b: Aufgrund individueller Genehmigungsprozesse in den jeweiligen Ländern liegt das Datum der landesspezifischen Versionen des Studienprotokolls nach dem Datum der Version 2.0 bzw. der Version 3.0 des (Master) Studienprotokolls. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: (5, 6, 61)		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

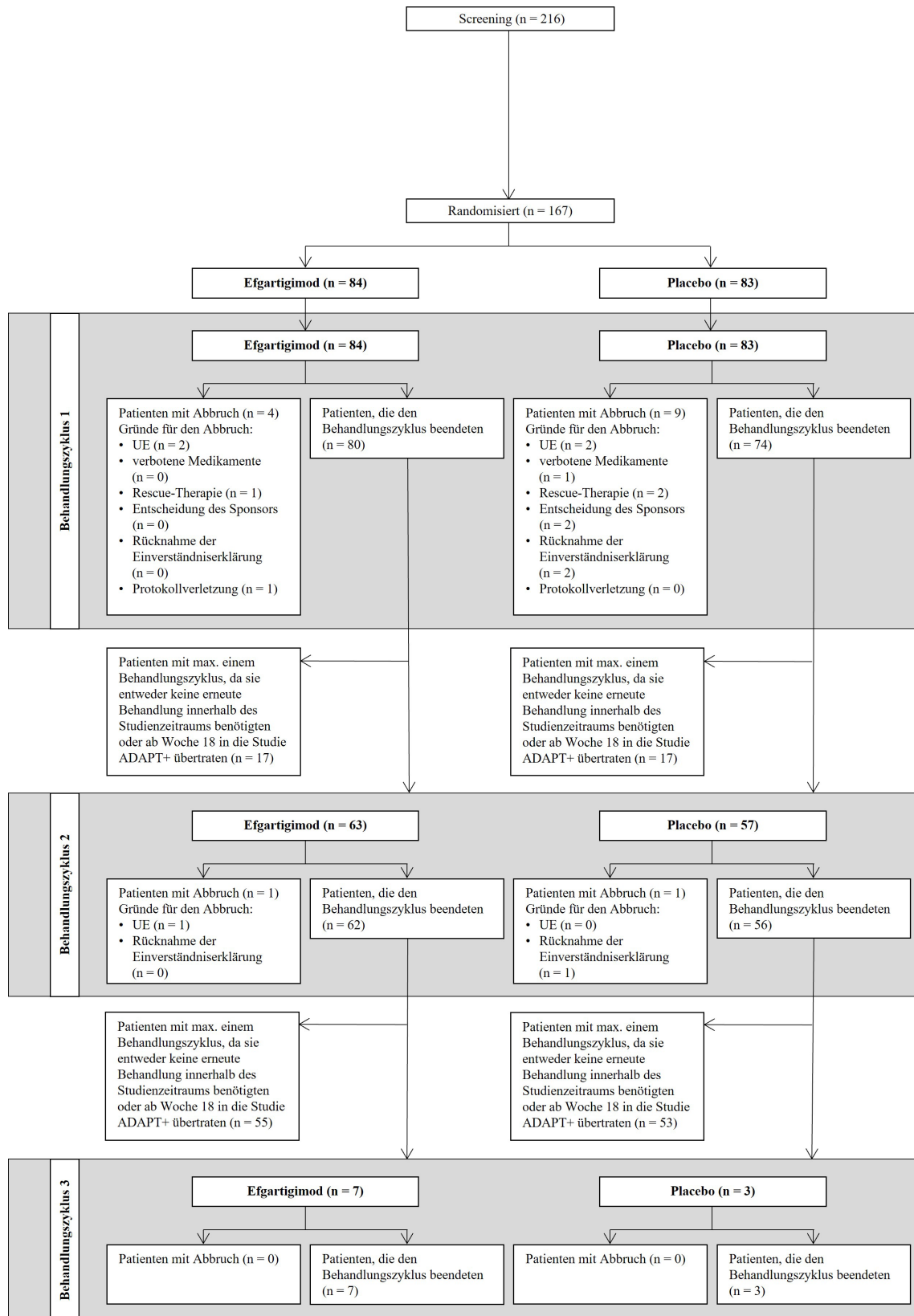


Abbildung 4-9: Flow-Chart gemäß CONSORT für die Studie ADAPT

Anhang 4-F Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten

Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen dient der Dokumentation der Einstufung des Potenzials der Ergebnisse für Verzerrungen (Bias). Für jede Studie soll aus diesem Bogen nachvollziehbar hervorgehen, inwieweit die Ergebnisse für die einzelnen Endpunkte als möglicherweise verzerrt bewertet wurden, was die Gründe für die Bewertung waren und welche Informationen aus den Quellen dafür Berücksichtigung fanden.

Der Bogen gliedert sich in zwei Teile:

- Verzerrungsaspekte auf Studienebene. In diesem Teil sind die endpunktübergreifenden Kriterien aufgelistet.
- Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene. In diesem Teil sind die Kriterien aufgelistet, die für jeden Endpunkt separat zu prüfen sind.

Für jedes Kriterium sind unter „Angaben zum Kriterium“ alle relevanten Angaben aus den Quellen zur Bewertung einzutragen (Stichworte reichen ggf., auf sehr umfangreiche Informationen in den Quellen kann verwiesen werden).

Grundsätzlich sollen die Bögen studienbezogen ausgefüllt werden. Wenn mehrere Quellen zu einer Studie vorhanden sind, müssen die herangezogenen Quellen in der folgenden Tabelle genannt und jeweils mit Kürzeln (z. B. A, B, C ...) versehen werden. Quellenspezifische Angaben im weiteren Verlauf sind mit dem jeweiligen Kürzel zu kennzeichnen.

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen ist die Blankoversion des Bogens. Dieser Blankobogen ist für jede Studie heranzuziehen. Im Anschluss daran ist ein Bewertungsbogen inklusive Ausfüllhinweisen abgebildet, der als Ausfüllhilfe dient, aber nicht als Vorlage verwendet werden soll.

Beschreiben Sie nachfolgend die Verzerrungsaspekte jeder eingeschlossenen Studie (einschließlich der Beschreibung für jeden berücksichtigten Endpunkt). Erstellen Sie hierfür je Studie eine separate Version des nachfolgend dargestellten Bewertungsbogens.

Tabelle 4-114 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADAPT

Studie: ADAPT

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genauere Benennung der Quelle	Kürzel
Studienbericht (5)	A
Studienprotokoll (6)	B
Statistischer Analyseplan (61)	C
Registereinträge	
ClinicalTrials.gov (NCT03669588) (62)	D
EU-CTR (2018-002132-25) (63)	E
WHO (NCT03669588) (64)	F
Publikation Howard et. al., 2021 (36)	G

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:

Einstufung als randomisierte Studie

 ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien **nein** → Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Randomisierung erfolgte im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo.
A, B, C, D, E, F, G

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Es erfolgte eine Stratifizierung für Japaner (ja, nein), AChR-AK-Status (positiv, negativ) und begleitende Behandlung der generalisierten Myasthenia gravis mit nicht-steroidalen Immunsuppressiva (ja, nein).
A, B, C, E, G

für nicht randomisierte Studien: Zeitliche Parallelität der Gruppen **ja** **unklar** **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien: Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“) ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Randomisierung erfolgte mittels IRT.
A, B, C

für nicht randomisierte Studien: Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:3. **Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**
Patient: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Alle Patienten erhielten vier intravenöse Infusionen der Studienmedikation (Efgartigimod oder Placebo) pro Behandlungszyklus, mit einem Gesamtvolumen von jeweils 125 ml, über einen Zeitraum von einer Stunde. Die Studienteilnehmer waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.

A, B, C, D, E, G

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen: ja unklar neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Das behandelnde Personal war hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Efgartigimod und Placebo wurden auf identische Weise, als intravenöse Infusion mit einem Gesamtvolumen von 125 ml, über einen Zeitraum von einer Stunde, verabreicht. Sie wiesen die gleichen physikalischen Eigenschaften auf. Die Verpackung, die Verpackungsgröße sowie die Beschriftung war in beiden Fällen identisch.

In medizinisch akuten oder dringenden Situationen, die die Kenntnis der Studienmedikation für das Patientenmanagement erforderten, konnte die Verblindung über das IRT aufgehoben werden. In einem solchen Fall sollten zuvor der medizinische Monitor und der Sponsor kontaktiert werden. Die Umstände der Entblindung mussten im elektronischen Fallberichts-formular dokumentiert werden. Studienteilnehmer, für die die Randomisierung aufgehoben wurde, mussten die Studie abbrechen.

A, B, C, D, E, G

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte ja unklar neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.
A, B, C, D, E, F, G

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential endpunktübergreifend beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie, die die Wirksamkeit und Verträglichkeit von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit generalisierter Myasthenia gravis untersucht. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT im Zuteilungsverhältnis 1:1 auf die Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Es wird von einer ergebnisunabhängigen Berichterstattung aller relevanter Endpunkte ausgegangen. Es finden sich zudem keine Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Studienebene beeinflussen. Insgesamt ist das Verzerrungspotential auf Studienebene als niedrig einzustufen.
A, B, C, D, E, F, G

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:**Endpunkt: Veränderung des MG-ADL**

- Veränderung des MG-ADL-Scores über 26 Wochen
- AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-ADL-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2
- Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus ab Woche 4

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-ADL erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MG-ADL als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MG-ADL wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet oder post hoc für die Nutzenbewertung definiert:

- Veränderung des MG-ADL-Scores über 26 Wochen
- AUC des MG-ADL-Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-ADL-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-ADL-Scores um ≥ 4 Punkte in Behandlungszyklus 2
- Zeit bis zur Qualifikation für einen zweiten Behandlungszyklus ab Woche 4

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des QMG

- Veränderung des QMG Scores über 26 Wochen
- AUC des QMG Scores über 20 Wochen
- AUC des QMG Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des QMG erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des QMG als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die folgenden Analysen zum Endpunkt Veränderung des QMG wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Veränderung des QMG Scores über 26 Wochen
- AUC des QMG Scores über 20 Wochen
- AUC des QMG Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des QMG Scores um ≥ 6 Punkte in Behandlungszyklus 2

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des MGC

- Veränderung des MGC-Scores über 26 Wochen
- AUC des MGC-Scores über 20 Wochen
- AUC des MGC-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MGC erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MGC als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MGC wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Veränderung des MGC-Scores über 26 Wochen
- AUC des MGC-Scores über 20 Wochen
- AUC des MGC-Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MGC-Scores um ≥ 8 Punkte in Behandlungszyklus 2

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung der EQ-5D VAS

- Veränderung der EQ-5D VAS über 26 Wochen
- AUC der EQ-5D VAS über 20 Wochen
- AUC der EQ-5D VAS über 26 Wochen
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung der EQ-5D VAS erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung der EQ-5D VAS wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Veränderung der EQ-5D VAS über 26 Wochen
- AUC der EQ-5D VAS über 20 Wochen
- AUC der EQ-5D VAS über 26 Wochen
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung der EQ-5D VAS um ≥ 15 Punkte in Behandlungszyklus 2

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Veränderung des MG-QoL15r

- Veränderung des MG-QoL15r Scores über 26 Wochen
- AUC des MG-QoL15r Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-QoL15r Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 2

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Veränderung des MG-QoL15r erfolgte anhand der ITT-Population, die alle randomisierten Studienteilnehmer entsprechend ihrer Randomisierung, unabhängig von der tatsächlichen Behandlung, umfasst.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): **niedrig** **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Veränderung des MG-QoL15r als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Veränderung des MG QoL15r wurden post hoc für die Nutzenbewertung definiert und sind daher nicht im Studienbericht enthalten:

- Veränderung des MG-QoL15r Scores über 26 Wochen
- AUC des MG-QoL15r Scores über 20 Wochen
- AUC des MG-QoL15r Scores über 26 Wochen
- Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 1
- Verbesserung des MG-QoL15r Scores um ≥ 5 Punkte in Behandlungszyklus 2

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Unerwünschte Ereignisse

- UE (gesamt) bis Woche 20
- UE (gesamt) bis Woche 26
- SUE bis Woche 20
- SUE bis Woche 26
- UE differenziert nach Schweregrad bis Woche 20
- UE differenziert nach Schweregrad bis Woche 26
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten bis Woche 20
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten bis Woche 26
- UE, die zum Tod führten bis Woche 20
- UE, die zum Tod führten bis Woche 26
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE (CTCAE ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT bis Woche 20
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE (CTCAE ≥ 3) auf Ebene der SOC und PT bis Woche 26
- UE von besonderem Interesse bis Woche 20
- UE von besonderem Interesse bis Woche 26

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunkts Auftreten von UE erfolgte auf Grundlage der Verträglichkeitspopulation, die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C, G

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können ja neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.
A, B, C, D, E, F, G

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen): niedrig hoch

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt Auftreten von UE als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt.

Die folgenden Analysen zu dem Endpunkt Auftreten von UE wurden nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet oder post hoc für die Nutzenbewertung definiert:

- UE (gesamt) bis Woche 20
- UE (gesamt) bis Woche 26
- SUE bis Woche 20
- SUE bis Woche 26
- UE differenziert nach Schweregrad bis Woche 20
- UE differenziert nach Schweregrad bis Woche 26
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten bis Woche 20
- UE, die zum Behandlungsabbruch führten bis Woche 26
- UE, die zum Tod führten bis Woche 20
- UE, die zum Tod führten bis Woche 26
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE (CTCAE \geq 3) auf Ebene der SOC und PT bis Woche 20
- Detaildarstellung der UE, SUE und schweren UE (CTCAE \geq 3) auf Ebene der SOC und PT bis Woche 26
- UE von besonderem Interesse bis Woche 20
- UE von besonderem Interesse bis Woche 26

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Endpunkt: Bewertung der Suizidalität

- Anteil der suizidalen Patienten

1. Verblindung der Endpunkterheber

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Bei der Studie ADAPT handelt es sich um eine multizentrische, randomisierte, doppelt-verblindete, Placebo-kontrollierte, Phase-III-Studie. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet.

A, B, C, D, E, F, G

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Die Erhebung und Analyse des Endpunktes Bewertung der Suizidalität erfolgte auf Grundlage der Verträglichkeitspopulation, die alle Studienteilnehmer einschließt, die mindestens eine Dosis, oder eine Teildosis, der Studienmedikation erhalten haben. Patienten dieses Sets wurden in dem Behandlungsarm ausgewertet, dessen Behandlung sie tatsächlich erhalten haben.

A, B, C

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

ja unklar nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es liegen keine Hinweise vor, die gegen eine ergebnisunabhängige Berichterstattung des Endpunkts sprechen.

A, B, C

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

ja nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Es gab keine sonstigen Aspekte, die das Verzerrungspotential auf Endpunktebene beeinflussen.

A, B, C

Einstufung des Verzerrungspotentials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

niedrig **hoch**

Begründung für die Einstufung:

Insgesamt ist das Verzerrungspotential für den Endpunkt „Bewertung der Suizidalität“ als niedrig einzustufen. Sowohl die Studienteilnehmer als auch das behandelnde Personal und der Sponsor waren hinsichtlich der Zuteilung der Studienmedikation während der gesamten Studiendauer verblindet. Das ITT-Prinzip wurde adäquat umgesetzt. Die Auswertung des Endpunktes Bewertung der Suizidalität wurde nach den präspezifizierten Vorgaben in den Studienunterlagen ausgewertet.

Es gab keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder sonstige Aspekte, die das Verzerrungspotential beeinflussen.

A, B, C, D, E, F, G

Hinweis: Der nachfolgend dargestellte Bewertungsbogen mit Ausfüllhinweisen dient nur als Ausfüllhilfe für den Blankobogen. Er soll nicht als Vorlage verwendet werden.

Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten (Ausfüllhilfe)

Anhand der Bewertung der folgenden Kriterien soll das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen eingeschätzt werden (A: endpunktübergreifend; B: endpunktspezifisch).

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene:**Einstufung als randomisierte Studie**

ja → Bewertung der Punkte 1 und 2 für randomisierte Studien

nein: Aus den Angaben geht klar hervor, dass es keine randomisierte Zuteilung gab, oder die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, es liegen jedoch Anzeichen vor, die dem widersprechen (z. B. wenn eine alternierende Zuteilung erfolgte). Eine zusammenfassende Bewertung der Verzerrungsaspekte soll für nicht randomisierte Studien nicht vorgenommen werden.

→ Bewertung der Punkte 1 und 2 für nicht randomisierte Studien

Angaben zum Kriterium:

1.

für randomisierte Studien:**Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz**

ja: Die Gruppenzuteilung erfolgte rein zufällig, und die Erzeugung der Zuteilungssequenz ist beschrieben und geeignet (z. B. computergenerierte Liste).

unklar: Die Studie ist zwar als randomisiert beschrieben, die Angaben zur Erzeugung der Zuteilungssequenz fehlen jedoch oder sind ungenügend genau.

nein: Die Erzeugung der Zuteilungssequenz war nicht adäquat.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Zeitliche Parallelität der Gruppen**

ja: Die Gruppen wurden zeitlich parallel verfolgt.

unklar: Es finden sich keine oder ungenügend genaue diesbezügliche Angaben.

nein: Die Gruppen wurden nicht zeitlich parallel verfolgt.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

2.

für randomisierte Studien:**Verdeckung der Gruppenzuteilung („allocation concealment“)** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Zuteilung durch zentrale unabhängige Einheit (z. B. per Telefon oder Computer)
- Verwendung von für die Patienten und das medizinische Personal identisch aussehenden, nummerierten oder kodierten Arzneimitteln/Arzneimittelbehältern
- Verwendung eines seriennummerierten, versiegelten und undurchsichtigen Briefumschlags, der die Gruppenzuteilung beinhaltet

 unklar: Die Angaben der Methoden zur Verdeckung der Gruppenzuteilung fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Gruppenzuteilung erfolgte nicht verdeckt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

für nicht randomisierte Studien:**Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. adäquate Berücksichtigung von prognostisch relevanten Faktoren** **ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:

- Es erfolgte ein Matching bzgl. der wichtigen Einflussgrößen und es gibt keine Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse durch weitere Einflussgrößen verzerrt sind.
- Die Gruppen sind entweder im Hinblick auf wichtige Einflussgrößen vergleichbar (siehe Baseline-Charakteristika), oder bestehende größere Unterschiede sind adäquat berücksichtigt worden (z. B. durch adjustierte Auswertung oder Sensitivitätsanalyse).

 unklar: Die Angaben zur Vergleichbarkeit der Gruppen bzw. zur Berücksichtigung von Einflussgrößen fehlen oder sind ungenügend genau. **nein:** Die Vergleichbarkeit ist nicht gegeben und diese Unterschiede werden in den Auswertungen nicht adäquat berücksichtigt.Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Verblindung von Patienten und behandelnden Personen**Patient:** **ja:** Die Patienten waren verblindet. **unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben. **nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass die Patienten nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:

ja: Das behandelnde Personal war bzgl. der Behandlung verblindet. Wenn es, beispielsweise bei chirurgischen Eingriffen, offensichtlich nicht möglich ist, die primär behandelnde Person (z. B. Chirurg) zu verblinden, wird hier beurteilt, ob eine angemessene Verblindung der weiteren an der Behandlung beteiligten Personen (z. B. Pflegekräfte) stattgefunden hat.

unklar: Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.

nein: Aus den Angaben geht hervor, dass die behandelnden Personen nicht verblindet waren.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

4. Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte

Falls die Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts von seiner Ausprägung (d. h. vom Resultat) abhängt, können erhebliche Verzerrungen auftreten. Je nach Ergebnis kann die Darstellung unterlassen worden sein (a), mehr oder weniger detailliert (b) oder auch in einer von der Planung abweichenden Weise erfolgt sein (c).

Beispiele zu a und b:

- *Der in der Fallzahlplanung genannte primäre Endpunkt ist nicht / unzureichend im Ergebnisteil aufgeführt.*
- *Es werden (signifikante) Ergebnisse von vorab nicht definierten Endpunkten berichtet.*
- *Nur statistisch signifikante Ergebnisse werden mit Schätzern und Konfidenzintervallen dargestellt.*
- *Lediglich einzelne Items eines im Methodenteil genannten Scores werden berichtet.*

Beispiele zu c: Ergebnisgesteuerte Auswahl in der Auswertung verwendeter

- *Subgruppen*
- *Zeitpunkte/-räume*
- *Operationalisierungen von Zielkriterien (z. B. Wert zum Studienende anstelle der Veränderung zum Baseline-Wert; Kategorisierung anstelle Verwendung stetiger Werte)*
- *Distanzmaße (z. B. Odds Ratio anstelle der Risikodifferenz)*
- *Cut-off-points bei Dichotomisierung*
- *statistischer Verfahren*

Zur Einschätzung einer potenziell vorhandenen ergebnisgesteuerten Berichterstattung sollten folgende Punkte – sofern möglich – berücksichtigt werden:

- *Abgleich der Angaben der Quellen zur Studie (Studienprotokoll, Studienbericht, Registerbericht, Publikationen).*
- *Abgleich der Angaben im Methodenteil mit denen im Ergebnisteil. Insbesondere eine stark von der Fallzahlplanung abweichende tatsächliche Fallzahl ohne plausible und ergebnisunabhängige Begründung deutet auf eine selektive Beendigung der Studie hin.*

Zulässige Gründe sind:

- *erkennbar nicht ergebnisgesteuert, z. B. zu langsame Patientenrekrutierung*
- *Fallzahladjustierung aufgrund einer verblindeten Zwischenauswertung anhand der Streuung der Stichprobe*
- *geplante Interimanalysen, die zu einem vorzeitigen Studienabbruch geführt haben*
- *Prüfen, ob statistisch nicht signifikante Ergebnisse weniger ausführlich dargestellt sind.*
- *Ggf. prüfen, ob „übliche“ Endpunkte nicht berichtet sind.*

Anzumerken ist, dass Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Darstellung eines Endpunkts zu Verzerrungen der Ergebnisse der übrigen Endpunkte führen kann, da dort ggf. auch mit einer selektiven Darstellung gerechnet werden muss. Insbesondere bei Anzeichen dafür, dass die Ergebnisse einzelner Endpunkte selektiv nicht berichtet werden, sind Verzerrungen für die anderen Endpunkte möglich. Eine von der Planung abweichende selektive Darstellung des Ergebnisses eines Endpunkts führt jedoch nicht zwangsläufig zu einer Verzerrung der anderen Endpunkte; in diesem Fall ist die ergebnisgesteuerte Berichterstattung endpunktspezifisch unter Punkt B.3 (siehe unten) einzutragen. Des Weiteren ist anzumerken, dass die Berichterstattung von unerwünschten Ereignissen üblicherweise ergebnisabhängig erfolgt (es werden nur Häufungen / Auffälligkeiten berichtet) und dies nicht zur Verzerrung anderer Endpunkte führt.

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor, die das Verzerrungspotenzial aller relevanten Endpunkte beeinflusst.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrung führen können

z. B.

- *zwischen den Gruppen unterschiedliche Begleitbehandlungen außerhalb der zu evaluierenden Strategien*
- *intransparenter Patientenfluss*
- *Falls geplante Interimanalysen durchgeführt wurden, so sind folgende Punkte zu beachten:*
 - *Die Methodik muss exakt beschrieben sein (z. B. alpha spending approach nach O'Brien Fleming, maximale Stichprobengröße, geplante Anzahl und Zeitpunkte der Interimanalysen).*
 - *Die Resultate (p-Wert, Punkt- und Intervallschätzung) des Endpunktes, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, sollten adjustiert worden sein.*
 - *Eine Adjustierung sollte auch dann erfolgen, wenn die maximale Fallzahl erreicht wurde.*
 - *Sind weitere Endpunkte korreliert mit dem Endpunkt, dessentwegen die Studie abgebrochen wurde, so sollten diese ebenfalls adäquat adjustiert werden.*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen Punkte A.1 bis A.5. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse durch diese endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

- hoch:** Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt:

Die folgenden Punkte B.1 bis B.4 dienen der Einschätzung der endpunktspezifischen Aspekte für das Ausmaß möglicher Ergebnisverzerrungen. Diese Punkte sollten i. d. R. für jeden relevanten Endpunkt separat eingeschätzt werden (ggf. lassen sich mehrere Endpunkte gemeinsam bewerten, z. B. Endpunkte zu unerwünschten Ereignissen).

Endpunkt: _____

1. Verblindung der Endpunkterheber

Für den Endpunkt ist zu bestimmen, ob das Personal, welches die Zielkriterien erhoben hat, bzgl. der Behandlung verblindet war.

In manchen Fällen kann eine Verblindung auch gegenüber den Ergebnissen zu anderen Endpunkten (z. B. typischen unerwünschten Ereignissen) gefordert werden, wenn die Kenntnis dieser Ergebnisse Hinweise auf die verabreichte Therapie gibt und damit zu einer Entblindung führen kann.

- ja:** Der Endpunkt wurde verblindet erhoben.
- unklar:** Es finden sich keine diesbezüglichen Angaben.
- nein:** Aus den Angaben geht hervor, dass keine verblindete Erhebung erfolgte.

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

Kommen in einer Studie Patienten vor, die die Studie entweder vorzeitig abgebrochen haben oder wegen Protokollverletzung ganz oder teilweise aus der Analyse ausgeschlossen wurden, so sind diese ausreichend genau zu beschreiben (Abbruchgründe, Häufigkeit und Patientencharakteristika pro Gruppe) oder in der statistischen Auswertung angemessen zu berücksichtigen (i. d. R. ITT-Analyse, siehe Äquivalenzstudien). Bei einer ITT („intention to treat“)-Analyse werden alle randomisierten Patienten entsprechend ihrer Gruppenzuteilung ausgewertet (ggf. müssen fehlende Werte für die Zielkriterien in geeigneter Weise ersetzt werden). Zu beachten ist, dass in Publikationen der Begriff ITT nicht immer in diesem strengen Sinne Verwendung findet. Es werden häufig nur die randomisierten Patienten ausgewertet, die die Therapie zumindest begonnen haben und für die mindestens ein Post-Baseline-Wert erhoben worden ist („full analysis set“). Dieses Vorgehen ist in begründeten Fällen Guideline-konform, eine mögliche Verzerrung sollte jedoch, insbesondere in nicht verblindeten Studien, überprüft werden. Bei Äquivalenz- und Nichtunterlegenheitsstudien ist es besonders wichtig, dass solche Patienten sehr genau beschrieben werden und die Methode zur Berücksichtigung dieser Patienten transparent dargestellt wird.

- ja:** Eines der folgenden Merkmale trifft zu:
- Laut Studienunterlagen sind keine Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten in relevanter Anzahl (z. B. Nichtberücksichtigungsanteil in der Auswertung < 5 %) aufgetreten, und es gibt keine Hinweise (z. B. diskrepante Patientenzahlen in Flussdiagramm und Ergebnistabelle), die dies bezweifeln lassen.

- Die Protokollverletzer und Lost-to-follow-up-Patienten sind so genau beschrieben (Art, Häufigkeit und Charakteristika pro Gruppe), dass deren möglicher Einfluss auf die Ergebnisse abschätzbar ist (eigenständige Analyse möglich).
- Die Strategie zur Berücksichtigung von Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten (u. a. Ersetzen von fehlenden Werten, Wahl der Zielkriterien, statistische Verfahren) ist sinnvoll angelegt worden (verzerrt die Effekte nicht zugunsten der zu evaluierenden Behandlung).

unklar: Aufgrund unzureichender Darstellung ist der adäquate Umgang mit Protokollverletzern und Lost-to-follow-up-Patienten nicht einschätzbar.

nein: Keines der unter „ja“ genannten drei Merkmale trifft zu.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

Beachte die Hinweise zu Punkt A.4!

ja: Eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung ist unwahrscheinlich.

unklar: Die verfügbaren Angaben lassen eine Einschätzung nicht zu.

nein: Es liegen Anzeichen für eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung vor.

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

z. B.

- *relevante Dateninkonsistenzen innerhalb der oder zwischen Studienunterlagen*
- *unplausible Angaben*
- *Anwendung inadäquater statistischer Verfahren*

ja

nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

Die Einstufung des Verzerrungspotenzials erfolgt unter Berücksichtigung der einzelnen Bewertungen der vorangegangenen endpunktspezifischen Punkte B.1 bis B.4 sowie der Einstufung des Verzerrungspotenzials auf Studienebene. Falls die endpunktübergreifende Einstufung mit „hoch“ erfolgte, ist das Verzerrungspotenzial für den Endpunkt i. d. R. auch mit „hoch“ einzuschätzen. Eine relevante Verzerrung bedeutet hier, dass sich die Ergebnisse bei Behebung der verzerrenden Aspekte in ihrer Grundaussage verändern würden.

niedrig: Es kann mit großer Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden, dass die Ergebnisse für diesen Endpunkt durch die endpunktspezifischen sowie endpunktübergreifenden Aspekte relevant verzerrt sind.

hoch: Die Ergebnisse sind möglicherweise relevant verzerrt.

Begründung für die Einstufung:
