

Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V

Efgartigimod alfa (Vyvgart[®])

argenx Germany GmbH

Modul 4 A

Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen

Medizinischer Nutzen und
medizinischer Zusatznutzen,
Patientengruppen mit therapeutisch
bedeutsamem Zusatznutzen

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Tabellenverzeichnis.....	4
Abbildungsverzeichnis.....	10
Abkürzungsverzeichnis.....	13
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.....	30
4.2.3 Informationsbeschaffung.....	32
4.2.3.1 Studien des pharmazeutischen Unternehmers.....	32
4.2.3.2 Bibliografische Literaturrecherche.....	33
4.2.3.3 Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....	34
4.2.3.4 Suche auf der Internetseite des G-BA.....	35
4.2.3.5 Selektion relevanter Studien.....	36
4.2.4 Bewertung der Aussagekraft der Nachweise.....	37
4.2.5 Informationssynthese und -analyse.....	38
4.2.5.1 Beschreibung des Designs und der Methodik der eingeschlossenen Studien.....	38
4.2.5.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien.....	39
4.2.5.2.1 Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika.....	40
4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte.....	41
4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte....	42
4.2.5.2.3.1 Mortalität.....	42
4.2.5.2.3.2 Morbidität.....	42
4.2.5.2.3.3 Sicherheit.....	48
4.2.5.2.4 Methodik der statistischen Analysen.....	49
4.2.5.2.4.1 Überblick aller statistischer Analysen für das Dossier.....	49
4.2.5.2.4.2 Stratifikationsvariablen.....	54
4.2.5.2.4.3 Ereigniszeitanalysen.....	54
4.2.5.2.4.4 Binäre Analysen (Sicherheit und Responderanalysen).....	55
4.2.5.2.4.5 Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen.....	55
4.2.5.2.4.6 Deskriptive Analysen.....	55
4.2.5.2.4.7 Zensierung und fehlende Werte.....	55
4.2.5.2.4.8 Rücklaufraten.....	55
4.2.5.2.5 Patientenpopulationen.....	56
4.2.5.3 Meta-Analysen.....	57
4.2.5.4 Sensitivitätsanalysen.....	59
4.2.5.5 Subgruppenmerkmale und andere Effektmodifikatoren.....	61
4.2.5.6 Indirekte Vergleiche.....	63
4.3 Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und zum medizinischen Zusatznutzen.....	66
4.3.1 Ergebnisse randomisierter kontrollierter Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	66

4.3.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	66
4.3.1.1.1	Studien des pharmazeutischen Unternehmers	66
4.3.1.1.2	Studien aus der bibliografischen Literaturrecherche	68
4.3.1.1.3	Studien aus der Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken	69
4.3.1.1.4	Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA	70
4.3.1.1.5	Resultierender Studienpool: RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	71
4.3.1.2	Charakteristika der in die Bewertung eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	72
4.3.1.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen	72
4.3.1.2.2	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	90
4.3.1.3	-Ergebnisse aus randomisierten kontrollierten Studien	90
4.3.1.3.1	Endpunkte – RCT	91
4.3.1.3.1.1	Mortalität	95
4.3.1.3.1.2	Morbidität	99
4.3.1.3.1.3	Sicherheit - RCT	184
4.3.1.3.2	Subgruppenanalysen – RCT	223
4.3.1.3.2.1	Ergebnisse der Interaktionsterme – RCT	224
4.3.1.3.2.2	Subgruppenergebnisse – RCT	232
4.3.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	235
4.3.2	Weitere Unterlagen	235
4.3.2.1	Indirekte Vergleiche auf Basis randomisierter kontrollierter Studien	235
4.3.2.1.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – Studien für indirekte Vergleiche	235
4.3.2.1.2	Charakteristika der Studien für indirekte Vergleiche	236
4.3.2.1.3	Ergebnisse aus indirekten Vergleichen	236
4.3.2.1.3.1	<Endpunkt xxx> – indirekte Vergleiche aus RCT	236
4.3.2.1.3.2	Subgruppenanalysen – indirekte Vergleiche aus RCT	239
4.3.2.1.4	Liste der eingeschlossenen Studien – indirekte Vergleiche aus RCT ..	239
4.3.2.2	Nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – nicht randomisierte vergleichende Studien	239
4.3.2.2.2	Charakteristika der nicht randomisierten vergleichenden Studien	240
4.3.2.2.3	Ergebnisse aus nicht randomisierten vergleichenden Studien	241
4.3.2.2.3.1	<Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	241
4.3.2.2.3.2	Subgruppenanalysen – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
4.3.2.2.4	Liste der eingeschlossenen Studien – nicht randomisierte vergleichende Studien	243
4.3.2.3	Weitere Untersuchungen	243
4.3.2.3.1	Ergebnis der Informationsbeschaffung – weitere Untersuchungen	243
4.3.2.3.2	Charakteristika der weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.3	Ergebnisse aus weiteren Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.1	<Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen	244
4.3.2.3.3.2	Subgruppenanalysen – weitere Untersuchungen	245
4.3.2.3.4	Liste der eingeschlossenen Studien – weitere Untersuchungen	245

4.4	Abschließende Bewertung der Unterlagen zum Nachweis des Zusatznutzens.....	245
4.4.1	Beurteilung der Aussagekraft der Nachweise	245
4.4.2	Beschreibung des Zusatznutzens einschließlich dessen Wahrscheinlichkeit und Ausmaß.....	246
4.4.3	Angabe der Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht	260
4.5	Begründung für die Vorlage weiterer Unterlagen und Surrogatendpunkte	260
4.5.1	Begründung für die Vorlage indirekter Vergleiche.....	260
4.5.2	Begründung für die Vorlage nicht randomisierter vergleichender Studien und weiterer Untersuchungen.....	260
4.5.3	Begründung für die Bewertung auf Grundlage der verfügbaren Evidenz, da valide Daten zu patientenrelevanten Endpunkten noch nicht vorliegen	260
4.5.4	Verwendung von Surrogatendpunkten	261
4.6	Referenzliste.....	262
Anhang 4-A : Suchstrategien – bibliografische Literaturrecherche		266
Anhang 4-B : Suchstrategien – Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken.....		270
Anhang 4-C : Liste der im Volltext gesichteten und ausgeschlossenen Dokumente mit Ausschlussgrund (bibliografische Literaturrecherche).....		272
Anhang 4-D : Liste der ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgrund (Suche in Studienregistern/ Studienergebnisdatenbanken).....		273
Anhang 4-E : Methodik der eingeschlossenen Studien – RCT		275
Anhang 4-F : Bewertungsbögen zur Einschätzung von Verzerrungsaspekten		298
Anhang 4-G : Alle Analysen zu Stage B.....		322
Anhang 4-H : Supportive Analysen zu Stage A und Stage AB		323

Tabellenverzeichnis

	Seite
Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B	19
Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)	31
Tabelle 4-3: Überblick aller statistischer Analysen für das Dossier	50
Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Sensitivitätsanalysen der Stage B der Studie ADHERE.....	60
Tabelle 4-5: Übersicht der prädefinierten Subgruppen und potenziellen Effektmodifikatoren der Studie ADHERE.....	62
Tabelle 4-6: Liste der Studien des pharmazeutischen Unternehmers – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	67
Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	67
Tabelle 4-8: Relevante Studien (auch laufende Studien) aus der Suche in Studienregistern / Studienergebnisdatenbanken – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	70
Tabelle 4-9: Relevante Studien aus der Suche auf der Internetseite des G-BA – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	71
Tabelle 4-10: Studienpool – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	72
Tabelle 4-11: Charakterisierung der eingeschlossenen Studien – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	73
Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	75
Tabelle 4-13: Übersicht der dargestellten Populationen	76
Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation ITT in der Stage B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten.....	78
Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation ProReAcT in der Stage B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten	82
Tabelle 4-16: Behandlungsdauer in Stage A für die ITT-Population	88
Tabelle 4-17: Behandlungsdauer in Stage A für die ProReAcT-Population	88
Tabelle 4-18: Behandlungsdauer in Stage B für die ITT-Population.....	89
Tabelle 4-19: Behandlungsdauer in Stage B für die ProReAcT-Population.....	89
Tabelle 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	90
Tabelle 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	91
Tabelle 4-22: Operationalisierung von Todesfällen.....	95

Tabelle 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle mit dem zu bewertenden Arzneimittel	96
Tabelle 4-24: Anzahl der Todesfälle – Stage B, ITT-Population	96
Tabelle 4-25: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – Stage B, ITT-Population	97
Tabelle 4-26: Anzahl der Todesfälle – Stage B, ProReAcT-Population.....	97
Tabelle 4-27: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – Stage B, ProReAcT-Population	98
Tabelle 4-28: Operationalisierung von Endpunkt ECI.....	99
Tabelle 4-29: Bewertung des Verzerrungspotenzials für ECI mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	100
Tabelle 4-30: Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ITT-Population.....	101
Tabelle 4-31: Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ProReAcT-Population	102
Tabelle 4-32: Operationalisierung des aINCAT	105
Tabelle 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für aINCAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	107
Tabelle 4-34: Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ITT-Population	108
Tabelle 4-35: Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ProReAcT-Population.....	109
Tabelle 4-36: Operationalisierung von I-RODS	112
Tabelle 4-37: Bewertung des Verzerrungspotenzials für I-RODS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	114
Tabelle 4-38: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population	115
Tabelle 4-39: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	116
Tabelle 4-40: Operationalisierung von der mittleren Griffkraft.....	119
Tabelle 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mittlere Griffkraft in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel.....	120
Tabelle 4-42: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ITT-Population.....	121
Tabelle 4-43: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ProReAcT-Population.....	123
Tabelle 4-44: Operationalisierung von MRC-Summenscore.....	126
Tabelle 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den MRC-Summenscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	127

Tabelle 4-46: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population	128
Tabelle 4-47: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	130
Tabelle 4-48: Operationalisierung des TUG-Tests	133
Tabelle 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TUG-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	134
Tabelle 4-50: Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline – Stage B, ITT-Population	135
Tabelle 4-51: Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline – Stage B, ProReAcT-Population.....	138
Tabelle 4-52: Operationalisierung von BPI-SF.....	143
Tabelle 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	145
Tabelle 4-54: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population.....	147
Tabelle 4-55: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population.....	148
Tabelle 4-56: Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population.....	150
Tabelle 4-57: Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population.....	151
Tabelle 4-58: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ITT-Population	153
Tabelle 4-59: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ProReAcT-Population	154
Tabelle 4-60: Operationalisierung von RT-FSS.....	157
Tabelle 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den RT-FSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	158
Tabelle 4-62: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population	159
Tabelle 4-63: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	161
Tabelle 4-64: Operationalisierung von HADS.....	163
Tabelle 4-65: Bewertung des Verzerrungspotenzials für HADS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	165
Tabelle 4-66: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population	166
Tabelle 4-67: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	167

Tabelle 4-68: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population	169
Tabelle 4-69: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population	170
Tabelle 4-70: Operationalisierung von PGIC	173
Tabelle 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	174
Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“) – Stage B, ITT-Population	175
Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“) – Stage B, ProReAcT-Population	175
Tabelle 4-74: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) – Stage B, ITT-Population	176
Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) – Stage B, ProReAcT-Population	177
Tabelle 4-76: Operationalisierung von EQ-5D VAS	178
Tabelle 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	179
Tabelle 4-78: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ITT-Population	180
Tabelle 4-79: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population	181
Tabelle 4-80: Operationalisierung von Sicherheit	184
Tabelle 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel	187
Tabelle 4-82: Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ITT-Population	188
Tabelle 4-83: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT– Stage B, ITT-Population	189
Tabelle 4-84: Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ProReAcT-Population	191
Tabelle 4-85: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT– Stage B, ProReAcT-Population	192
Tabelle 4-86: Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ITT-Population	195
Tabelle 4-87: Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ProReAcT-Population	196
Tabelle 4-88: Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population	199
Tabelle 4-89: Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ProReAcT-Population	200
Tabelle 4-90: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ITT-Population	203
Tabelle 4-91: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen (deskriptiv) – Stage B, ITT-Population	204

Tabelle 4-92: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ProReAcT-Population.....	205
Tabelle 4-93: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population.....	206
Tabelle 4-94: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen (deskriptiv) – Stage B, ProReAcT-Population.....	207
Tabelle 4-95: Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population.....	208
Tabelle 4-96: Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population....	209
Tabelle 4-97: Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population.....	211
Tabelle 4-98: Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	212
Tabelle 4-99: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UESI „Infektionen“ für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population.....	214
Tabelle 4-100: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population.....	214
Tabelle 4-101: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	216
Tabelle 4-102: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UESI „Infektionen“ für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population.....	217
Tabelle 4-103: Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ITT-Population.....	219
Tabelle 4-104: Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ProReAcT-Population.....	220
Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen.....	225
Tabelle 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in Stage B der ADHERE-Studie – ProReAcT-Population.....	226
Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für da Merkmal „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	232
Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „aINCAT“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	234
Tabelle 4-109: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT	235
Tabelle 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche	236
Tabelle 4-111: Zusammenfassung der verfügbaren Vergleiche in den Studien, die für den indirekten Vergleich herangezogen wurden.....	237
Tabelle 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>.....	237

Tabelle 4-113: Bewertung des Verzerrungspotenzials für <Endpunkt xxx> in RCT für indirekte Vergleiche	238
Tabelle 4-114: Ergebnisse für <Endpunkt xxx> aus RCT für indirekte Vergleiche.....	238
Tabelle 4-115: Verzerrungsaspekte auf Studienebene – nicht randomisierte vergleichende Interventionsstudien	240
Tabelle 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien	241
Tabelle 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>	241
Tabelle 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien	242
Tabelle 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen ..	244
Tabelle 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen.....	244
Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B	249
Tabelle 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens.....	260
Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADHERE	276
Tabelle 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADHERE - Stage B	299

Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abbildung 4-1: <i>Post hoc</i> Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+	28
Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel	69
Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie ADHERE.....	86
Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ITT-Population	102
Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ProReAcT-Population	103
Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ITT-Population.....	109
Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ProReAcT-Population.....	110
Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population.....	116
Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	117
Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ITT-Population	122
Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ProReAcT-Population.....	124
Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population	130
Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population	131
Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population	148
Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population	149
Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population	151
Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population	152
Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ITT-Population.....	154

Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ProReAcT-Population.....	155
Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population	160
Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population	162
Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population.....	167
Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	168
Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population ..	170
Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	171
Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ITT-Population.....	181
Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population.....	182
Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ITT-Population.....	189
Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ProReAcT-Population.....	192
Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ITT-Population	196
Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ProReAcT-Population.....	197
Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population.....	200
Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population.....	201
Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ITT-Population	204
Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ProReAcT-Population	206
Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population	209

Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	210
Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population	212
Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	213
Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population	215
Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population.....	217
Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ITT-Population.....	220
Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ProReAcT-Population.....	221
Abbildung 4-44: <i>Post hoc</i> Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+	258
Abbildung 4-45: Patientenfluss in der Studie ADHERE	297

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
(a)INCAT	(adjusted) Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment
AESI	Adverse event of special interest
AK	Antikörper
AM-NutzenV	Arzneimittel-Nutzenbewertungsverordnung
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
BMI	Body Mass Index
BPI-SF	Brief Pain Inventory Short Form
CCC	CIDP confirmation committee (unabhängiges Experten-Komitee zur Bestätigung der CIDP-Diagnose)
CD4/8+	Cluster of differentiation 4/8 positive (immunphänotypisches Oberflächenmerkmal)
CDAS	CIDP Disease Activity Scale
CIDP	Chronisch-entzündliche demyelinisierende Polyneuropathie (Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy)
CMH	Cochrane Mantel Haenzel
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CTCAE	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation
EAN	European Academy of Neurology
EAN/PNS	European Academy of Neurology und die Peripheral Nerve Society
ECI	Evidence of Clinical Improvement (Nachweis einer klinischen Verbesserung)
ECMD	Evidence of Clinically Meaningful Deterioration (Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung)
Efg Ph20 Sc	Efgartigimod in Co-Formulierung mit rHuPH20 zur subkutanen Verabreichung (entspricht Efgartigimod)
EFNS	European Federation of Neurological Societies
EG	Europäische Gemeinschaft
EMA	European Medicines Agency (Europäische Arzneimittel-Agentur)
EU-CTR	EU Clinical Trials Register
Fc	Fragment crystallizable (kristallisierbares Fragment)
FcRn	Neonataler Fc Rezeptor

GBS	Guillain-Barré Syndrom
HADS	Hospital Anxiety and Depression Scale
HR	Hazard Ratio
ICF	Informed Consent Form (Formular für die Einwilligung nach Aufklärung)
ICH	International Conference on Harmonization
Ig	Immunglobuline
IQWiG	Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I-RODS	24-item Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale
IRR	Injection-Related Reactions
IRT	Interactive Response Technologie
ITT	Intention-to-treat
IVIg	Intravenöse Immunglobuline
KI	Konfidenzintervall
kPa	Kilopascal
M(C)ID	Minimal (Clinically) Important Difference (minimale [klinisch] relevante Schwelle)
MedDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
mITT	Modified Intention-to-treat
MMRM	Mixed effect Model Repeat Measurement
MRC	Medical Research Council
MTC	Mixed Treatment Comparison
NA	Nicht berechnet, da das Modell nicht konvergiert.
NAb	neutralisierende Antikörper
NB	Nicht berechnet, da die Subgruppe entweder zu wenige Patienten oder zu wenige Ereignisse enthält
NCI	National Cancer Institute
OLE	Open-Label-Extensionsstudie
OR	Odds Ratio
Pbo Ph20 Sc	Placebo in Co-Formulierung mit rHuPH20 zur subkutanen Verabreichung (entspricht Placebo)
PGIC	Patient Global Impression of Change
PP	Per Protocol
PRO	Patient-Reported Outcome (patientenberichteter Endpunkt)

ProReAcT	<u>P</u> rogressive or <u>r</u> elapsing, <u>a</u> ctive and <u>t</u> reated ITT (Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP und vorheriger CIDP-Behandlung)
PT	Preferred Term nach MedDRA
PZN	Pharmazentralnummer
QoL	Quality of Life
RCT	Randomized Controlled Trial (randomisierte kontrollierte Studie)
rHuPH20	Rekombinante humane Hyaluronidase PH20
RR	Relatives Risiko
RT-FSS	Rasch-transformed Fatigue Severity Scale
s. c./SC	Subkutan
SAP	Statistischer Analyseplan
SCIg	Subkutane Immunglobuline
SGB	Sozialgesetzbuch
SMQs	Standardized MedDRA Queries
SOC	System Organ Class (Systemorganklasse nach MedDRA)
STE	Surrogate Threshold Effects
STROBE	Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology
SUE	Schwerwiegendes UE
TREND	Transparent Reporting of Evaluations with Non-Randomized Design
TTE	Time-to-event (Ereigniszeitanalyse)
TUG	Timed Up-and-Go
UE	Unerwünschtes Ereignis
UESI	Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse
VAS	Visual Analogue Scale (visuelle Analogskala)
VerfO	Verfahrensordnung
WHO	World Health Organization

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird die gleichzeitige Verwendung der Sprachformen männlich, weiblich und divers (m/w/d) vermieden. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichermaßen für alle Geschlechter.

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

Das Ziel des vorliegenden Dossiers ist die Darstellung des medizinischen Nutzens und Bewertung des Zusatznutzens für Efgartigimod alfa als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver chronisch-entzündlicher demyelinisierender Polyneuropathie (CIDP) nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen. Im Folgenden wird für den Wirkstoff die Bezeichnung Efgartigimod verwendet. In den beigefügten Unterlagen finden sich auch die Synonyme Efgartigimod alfa oder Efgartigimod PH20 SC. Die Bewertung erfolgt auf Grundlage der verfügbaren Evidenz und orientiert sich an patientenrelevanten Endpunkten der Nutzendimensionen Mortalität, Morbidität, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Sicherheit.

Datenquellen

Die Bewertung des Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der 48-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Stage B der ADHERE-Studie. Die Studie konnte im Rahmen der systematischen Literaturrecherche in Studienregistern identifiziert werden (Abschnitt 4.3.1.1). Als Datenquellen für das Dossier dienen der Studienbericht der ADHERE-Studie vom 21.11.2023 inklusive Appendizes nach ICH E3 Struktur sowie spezifische Analysen für das Dossier. Ergänzend werden Morbiditätsendpunkte der Open-Label-Extensionsstudie (OLE) ADHERE+/ARGX-113-1902 in der Zusammenfassung genannt, um den Langzeiteffekt zu belegen.

Ein-/Ausschlusskriterien für Studien

Die Auswahl relevanter Studien für die Bewertung erfolgte anhand klar definierter Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 4-2). Diese Kriterien grenzen Studien auf spezifische Merkmale, darunter die Patientenpopulation, die Intervention, die Vergleichstherapie, die Endpunkte, den Studientyp sowie die Studiendauer ein.

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

Die Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage und des Anhang 4-F. Die relevante Studie ADHERE wurde entsprechend den Anforderungen des Consolidated Standards of Reporting Trials (CONSORT)-Statements für randomisierte Studien beschrieben (siehe Tabelle 4-123). Die Studienpopulation wurde anhand *a priori* definierter demografischer Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, Body Mass Index [BMI], Region), krankheitsspezifischer Charakteristika (z. B. Zeit seit Diagnose, Krankheitsverlauf, Krankheitsaktivität) sowie vorangegangener Therapien detailliert charakterisiert.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten wurde nicht durchgeführt, da lediglich eine relevante Studie identifiziert wurde. Ein indirekter Vergleich von Efgartigimod gegenüber

einem aktiven Vergleichsarm im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, wie auch bereits vom Committee for Orphan Medicinal Products festgestellt wurde, aufgrund der Studienheterogenität nicht möglich [1].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die bewertungsrelevante ADHERE-Studie ist eine globale, prospektive und pivotale Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität sowie pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften von Efgartigimod bei erwachsenen CIDP-Patienten untersucht. Nach einer Screening-Phase, in der die CIDP-Diagnose durch ein unabhängiges Experten-Komitee (CIDP confirmation committee, CCC) bestätigt wurde, traten Patienten mit bestätigter CIDP in die Run-in-Phase ein, in der bestehende Behandlungen abgesetzt wurden. Patienten mit einem Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Evidence of Clinically Meaningful Deterioration, ECMD) oder Patienten mit kürzlicher Verschlechterung, die zumindest in den 6 Monaten vor dem Screening keine Behandlung erhielten, wechselten in die offene Stage A, wo sie bis zu 12 Wochen Efgartigimod erhielten. Patienten mit einem bestätigten Nachweis einer klinischen Verbesserung (Evidence of Clinical Improvement, ECI) in Stage A wurden in die doppelblinde, randomisierte Stage B aufgenommen, wo sie entweder Efgartigimod oder Placebo erhielten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Veränderung des adjusted Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (aINCAT) in Stage A. Patienten blieben bis zu 48 Wochen, bis zur klinischen Verschlechterung oder bis zum Ende der Studie in Stage B. Die Studie endete, sobald das 88. Ereignis für den primären Endpunkt in Stage B erreicht wurde. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des 88. Ereignisses in der Run-In Phase, in Stage A oder Stage B waren, konnten in die OLE ADHERE+ übertreten. Außerdem konnten Patienten, die 48 Wochen in Stage B verblieben oder während Stage B eine klinische Verschlechterung aufwiesen, an der OLE teilnehmen. Für die Darstellung der Ergebnisse in vorliegendem Modul werden zwei Populationen verwendet: die Gesamtstudienpopulation (Intention-to-treat; ITT) der ADHERE-Studie sowie Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und Vorbehandlung (progressive or relapsing, active and treated ITT; ProReAcT), die einen hohen therapeutischen Bedarf für Efgartigimod aufweisen und gemäß dem Anwendungsgebiet der Fachinformation die Zielpopulation darstellen.

Die Placebo-kontrollierte Stage B der ADHERE-Studie steht im Mittelpunkt der Darstellung, da sie komparative Daten liefert. Das Ergebnis des primären Endpunkts der Stage A der ADHERE-Studie, in der die Patienten erstmals Efgartigimod erhielten, wird detailliert in Abschnitt 4.3.1.3 berichtet. Weitere Endpunkte aus Stage A und die Daten von Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum von maximal 60 Wochen Efgartigimod erhielten (Stage AB), werden im gleichen Abschnitt supportiv in zusammengefasster Form dargestellt. Detaillierte Ergebnisse zu Stage A und AB sind in Anhang 4-H zu finden.

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

Tabelle 4-1: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Mortalität			
Todesfälle			
	0/111 (0 %) vs. 1/110 (1 %) RR: 0,74 [0,173; 3,214] 0,6923	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) RR: 0,65 [0,117; 3,633] 0,6264	Gesamtmortalität: nicht belegt
Morbidität			
aINCAT			
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	31/111 (28 %) vs. 59/110 (54 %) HR: 0,39 [0,253; 0,614] < 0,0001	13/48 (27 %) vs. 32/47 (68 %) HR: 0,27 [0,138; 0,523] < 0,0001	erheblich
I-RODS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	40/111 (36 %) vs. 57/110 (52 %) HR: 0,54 [0,354; 0,814] 0,0034	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,40 [0,218; 0,734] 0,0031	erheblich
Mittlere Griffkraft			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	45/111 (41 %) vs. 63/110 (57 %) HR: 0,55 [0,371; 0,812] 0,0027	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,31 [0,164; 0,599] 0,0004	erheblich

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
MRC-Summenscore			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC- Summenscores (≥ 4 Punkte)	28/111 (25 %) vs. 44/110 (40 %) HR: 0,51 [0,316; 0,831] 0,0067	14/48 (29 %) vs. 22/47 (47 %) HR: 0,48 [0,235; 0,960] 0,0380	gering
TUG-Test			
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline: Woche 48	33/111 (30 %) vs. 18/109 (17 %) LS MD: 0,43 [-1,884; 2,734] 0,7180 Hedges: 0,10 [-0,483; 0,691]	13/48 (27 %) vs. 4/46 (9 %) LS MD: -1,42 [-4,101; 1,269] 0,3003 Hedges: -0,56 [-1,791; 0,665]	nicht belegt
BPI-SF			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	14/111 (13 %) vs. 8/110 (7 %) HR: 1,06 [0,429; 2,615] 0,9003	8/48 (17 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,49 [0,300; 7,391] 0,6259	nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,55 [0,217; 1,419] 0,2189	3/48 (6 %) vs. 6/47 (13 %) HR: 0,17 [0,040; 0,752] 0,0192	geringerer Nutzen ¹
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI9A-G)	10/111 (9 %) vs. 10/110 (9 %) HR: 0,67 [0,272; 1,667] 0,3922	5/48 (10 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,18 [0,221; 6,273] 0,8471	nicht belegt

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
RT-FSS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)	13/111 (12 %) vs. 15/110 (14 %) HR: 0,56 [0,254; 1,254] 0,1600	5/48 (10 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,42 [0,108; 1,630] 0,2096	nicht belegt
HADS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression (≥ 3,15 Punkte)	6/111 (5 %) vs. 9/110 (8 %) HR: 0,28 [0,096; 0,845] 0,0236	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,11 [0,021; 0,598] 0,0104	erheblich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung (≥ 3,15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 5/110 (5 %) HR: 1,05 [0,342; 3,204] 0,9364	5/48 (10 %) vs. 1/47 (2 %) HR: 1,65 [0,190; 14,243] 0,6512	nicht belegt
PGIC			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)	84/111 (76 %) vs. 60/110 (55 %) RR: 1,39 [1,134; 1,702] 0,0015	39/48 (81 %) vs. 25/47 (53 %) RR: 1,52 [1,118; 2,079] 0,0077	beträchtlich

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)	20/111 (18 %) vs. 25/110 (23 %) RR: 0,79 [0,464; 1,338] 0,3777	7/48 (15 %) vs. 14/47 (30 %) RR: 0,50 [0,218; 1,163] 0,1082	nicht belegt
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,62 [0,256; 1,501] 0,2894	3/48 (6 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 0,92 [0,141; 5,943] 0,9261	nicht belegt
Sicherheit			
Zeit bis zum ersten UE	71/111 (64 %) vs. 62/110 (56 %) HR: 0,79 [0,552; 1,138] 0,2073	36/48 (75 %) vs. 27/47 (57 %) HR: 0,71 [0,416; 1,219] 0,2160	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	nicht belegt
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2/111 (2 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,10 [0,022; 0,465] 0,0032	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,19 [0,036; 0,986] 0,0481	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	10/111 (9 %) vs. 14/110 (13 %) HR: 0,37 [0,161; 0,874] 0,0230	6/48 (12 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,37 [0,101; 1,364] 0,1357	

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Zeit bis zum ersten schweren UE	7/111 (6 %) vs. 7/110 (6 %) HR: 0,75 [0,249; 2,259] 0,6093	2/48 (4 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,27 [0,048; 1,528] 0,1390	nicht belegt
Zeit bis zum ersten SUE	6/111 (5 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 0,67 [0,204; 2,205] 0,5111	1/48 (2 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,13 [0,015; 1,240] 0,0767	nicht belegt
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	3/111 (3 %) vs. 1/110 (1 %) HR: 1,27 [0,116; 13,916] 0,8458	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 4/110 (4 %) HR: 0,15 [0,016; 1,481] 0,1051	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 3/110 (3 %) HR: 0,18 [0,017; 1,850] 0,1487	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zur ersten IRR	11/111 (10 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 1,18 [0,418; 3,312] 0,7578	6/48 (12 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,64 [0,166; 2,480] 0,5197	nicht belegt
1: formale Ableitung, Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 Hinweis: Im Hauptteil des Moduls werden Ereigniszeitanalysen bezüglich der Verschlechterung der Endpunkte dargestellt. Patienten, die in die Stage B aufgenommen wurden, zeigten bereits in Stage A ein klinisch relevantes Ansprechen auf Efgartigimod. Der Fokus der Stage B lag darin, über prädefinierte Endpunktanalysen eine Aufrechterhaltung der positiven Effekte unter Efgartigimod aus Stage A zu zeigen und mögliche Verschlechterung der Patienten unter Placebo messen zu können. Die Analysen zu Verbesserungen wurden, wenn nicht prädefiniert, <i>post-hoc</i> für Stage B durchgeführt und sind im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle einer vorliegenden statistischen Signifikanz der Verbesserung wird die Analyse ebenfalls im Hauptteil präsentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Ergebnisse der Tabelle 4-1 verdeutlichen die Wirksamkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo über verschiedene Endpunkte der Stage B hinweg. Im Folgenden bezieht sich die Beschreibung der Ergebnisse auf die Zielpopulation ProReAcT, da diese entsprechend der Zulassung einen progredienten oder rezidivierenden aktiven Krankheitsverlauf aufweisen und bereits vorbehandelt sind.

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität wurden keine Todesfälle im Efgartigimod-Arm in Stage B verzeichnet, während im Kontrollarm ein Todesfall registriert wurde.

Morbidität

Die klinische Verschlechterung wurde mittels aINCAT gemessen. Der aINCAT dient als geeignetes Instrument zur Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten mit CIDP. In Stage B der ADHERE-Studie zeigte Efgartigimod eine signifikant langsamere Zunahme des Scores, was es den Patienten ermöglichte, einen stabilen Gesundheitszustand über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten (HR: 0,27, 95 %-KI [0,138; 0,523], $p < 0,0001$).

Ein ähnlich positiver Effekt zeigte sich für die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS). Die I-RODS erfasst Beeinträchtigungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Die Behandlung mit Efgartigimod führte zu einer signifikant längeren Stabilität, der in Stage A erzielten, relevanten Verbesserungen im I-RODS im Vergleich zum Kontrollarm (HR: 0,40, 95 %-KI [0,218; 0,734], $p = 0,0031$). Dies unterstreicht das Potenzial von Efgartigimod, die Alltagsaktivitäten und soziale Partizipation der Patienten langfristig zu erhalten.

Die Vorteile von Efgartigimod zeigen sich auch bei der mittleren Griffkraft, einem wichtigen Indikator für die Muskelschwäche der Hände. Efgartigimod konnte die Erhaltung der mittleren Griffkraft signifikant fördern und somit eine Stabilisierung der Griffkraft unterstützen (HR: 0,31, 95 %-KI [0,164; 0,599], $p = 0,0004$).

Die Analyse des MRC-Summenscores unterstreicht die genannten positiven Effekte, die unter der Behandlung mit Efgartigimod erzielt werden konnten. Hier zeigte sich, dass die Patienten die motorische Stärke verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen signifikant länger unter Efgartigimod aufrechterhalten konnten als im Kontrollarm (HR: 0,48, 95 %-KI [0,235; 0,960], $p = 0,0380$).

Im Hinblick auf Depression zeigte Efgartigimod eine signifikante Verlangsamung der Symptomprogression über die Hospital Anxiety and Depression Scale (HADS) (HR: 0,11, 95 %-KI [0,021; 0,598], $p = 0,0104$). Dies verdeutlicht eine Stabilisierung der psychischen Gesundheit der Patienten, die im Kontext chronischer Erkrankungen eine besondere Rolle spielt. Bei den Angststörungen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Angaben zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus machte der Patient selbst mittels Patient Global Impression of Change (PGIC). Am Ende der bis zu 48 Wochen andauernden Stage B berichteten 81 % der Patienten von einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung mit Efgartigimod im Vergleich zu 53 % im Kontrollarm (RR: 1,52, 95 %-KI [1,118; 2,079], $p = 0,0077$). Bei der Verschlechterung zeigte sich entsprechend ein Trend zugunsten von Efgartigimod.

In Bezug auf die Schmerz-Scores des Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) waren die Ergebnisse beider Behandlungsarme hinsichtlich der Verschlechterung vergleichbar. Bei der Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (BPI3-6) wurde ein signifikanter Effekt zuungunsten von Efgartigimod beobachtet (HR: 0,17, 95 %-KI [0,040; 0,752], $p = 0,0192$). Die Betrachtung der Ergebnisse im Kontext unterschiedlicher Mittelwerte zu Baseline (Efgartigimod: 1,69; Placebo: 2,48) und der bereits gezeigten Verbesserung in Stage A, legt jedoch nahe, dass der beobachtete Effekt im Kontrollarm nicht auf einen tatsächlichen therapeutischen Vorteil gegenüber Efgartigimod hinweist. Aufgrund der genannten Umstände ist die Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben.

Für die Endpunkte Rasch-transformed Fatigue Severity Scale (RT-FSS), Timed Up-and-Go (TUG)-Test und EQ-5D Visual Analogue Scale (VAS) zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

In Stage B trat bei mehr als der Hälfte der Patienten (Efgartigimod: 75 %; Placebo: 57 %) mindestens ein unerwünschtes Ereignis (UE) auf. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Armen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ nach Systemorganklasse (SOC) und Preferred Term (PT) zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Efgartigimod für das Auftreten von „Infektion der oberen Atemwege“.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren oder schwerwiegenden UE“ sowie auch „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sind die Ergebnisse vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der ADHERE-Studie stärken die Beobachtungen zur Sicherheit von Efgartigimod, indem sie das bereits etablierte Sicherheitsprofil in einem neuen klinischen Kontext bestätigen. Die Studie zeigte, dass die Behandlung gut verträglich ist, wobei die meisten UE mild bis moderat waren und schwere oder schwerwiegende UE nur selten auftraten. Diese Konsistenz mit früheren Daten und das Fehlen unerwarteter Sicherheitssignale in der ADHERE-Studie bestätigt das günstige Risiko-Nutzen-Profil von Efgartigimod.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

CIDP ist eine seltene und schwere Erkrankung, die langfristig irreversible Schäden und Behinderungen in Bezug auf die Bewältigung alltäglicher Aktivitäten und die soziale Teilhabe

verursacht, insbesondere wenn sie nicht frühzeitig erkannt oder ausreichend behandelt wird. Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, weisen einen hohen therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen Behandlungsalternative auf. Die ADHERE-Studie verdeutlicht, dass Efgartigimod diesen therapeutischen Bedarf adressieren kann, wobei insbesondere die Placebo-kontrollierte Stage B, robuste Daten zur guten Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod liefert.

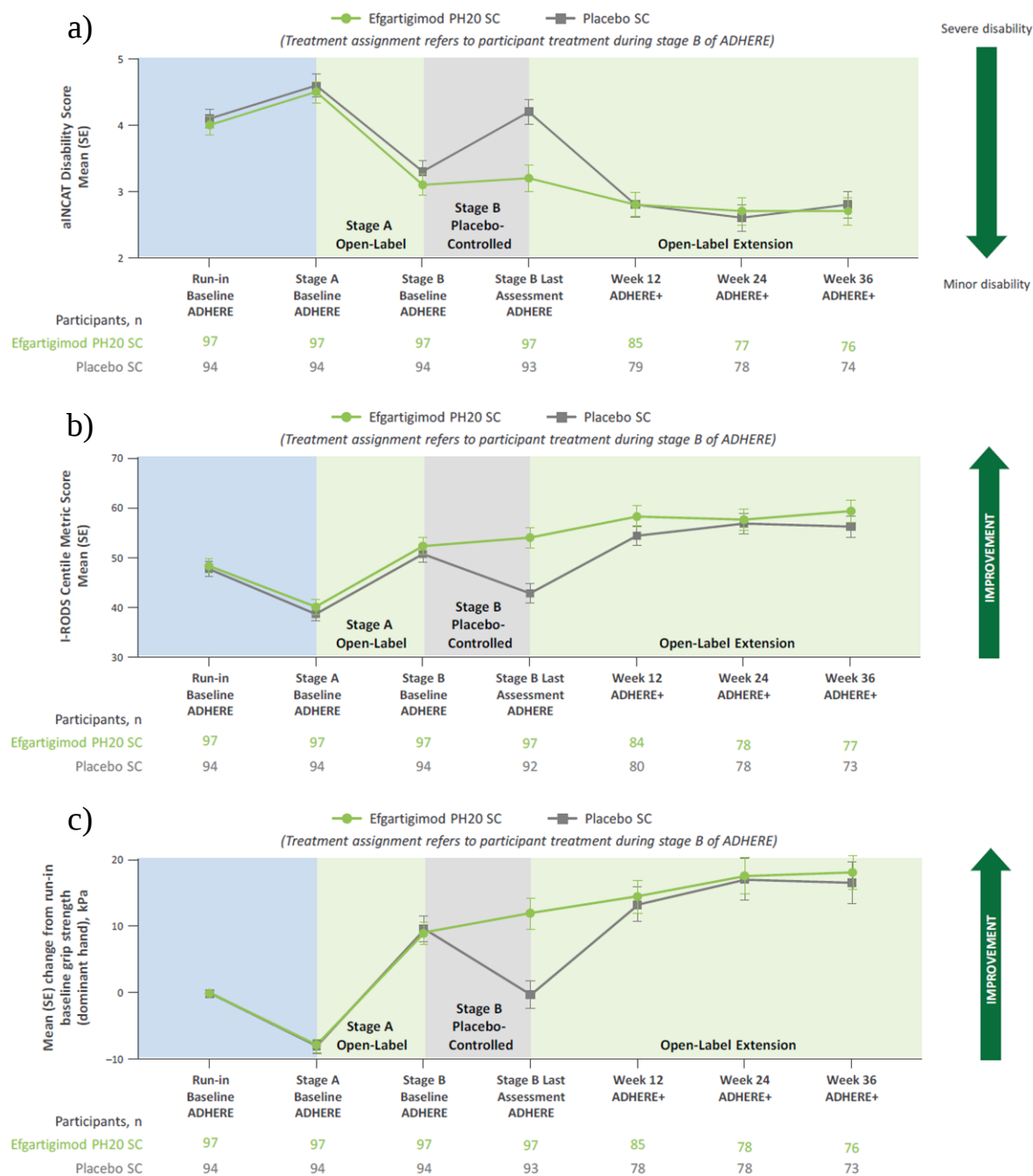
In Stage A zeigte sich eine hohe Ansprechrate in Form eines ECI, der mittels etablierter Messinstrumente für die CIDP in Form von aINCAT, I-RODS und der mittleren Griffkraft erhoben wurde. Es sprachen 68 % (94/139) der ProReAcT-Population in einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen in Form eines ECI von 4,43 Wochen auf die Behandlung mit Efgartigimod an. Dieses Ansprechen zeigt sich durch Verbesserungen der motorischen Funktion und der Muskelkraft, sowie einer Abnahme der Beeinträchtigungen in Bezug auf Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Zusätzlich wurden unter Efgartigimod in Stage A auch deutliche Verbesserungen weiterer CIDP-Symptome wie der Fatigue und der Schmerzen beobachtet. Auch in den psychologischen Bereichen, wie Depression und Angst, konnten Patienten Verbesserungen verzeichnen. Insgesamt gaben 70 % der Patienten an, dass sich ihr Gesamtzustand während der bis zu 12-wöchigen Behandlung in Stage A verbessert hat, was die zielgerichtete Wirksamkeit von Efgartigimod durch Linderung der Beschwerden bei der CIDP unterstreicht.

In der Placebo-kontrollierten Stage B der ADHERE-Studie konnte Efgartigimod die Progression der CIDP signifikant verlangsamen, insbesondere hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten, was über den erheblichen Effekt im aINCAT belegt werden konnte. Dies verdeutlicht, dass das Ansprechen auf die Therapie unter Efgartigimod signifikant länger erhalten blieb als im Kontrollarm. Darüber hinaus zeigte Efgartigimod eine erhebliche Verlangsamung der CIDP-Progression, gemessen an Beeinträchtigungen in Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag mittels I-RODS. Ein Effekt in erheblichem Ausmaß wurde ebenfalls bei der mittleren Griffkraft beobachtet. Ergänzend dazu blieb die motorische Stärke der Patienten unter Efgartigimod in mehreren Muskelgruppen signifikant länger stabil, was im MRC-Summenscore belegt werden konnte und im Ausmaß als gering eingestuft wurde.

Zusätzlich zeigte sich, dass die Entwicklung einer depressiven Symptomatik unter Efgartigimod bei weniger Patienten auftrat und signifikant später einsetzte. Auch in diesem Fall erreichte der Effekt ein erhebliches Ausmaß. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von Efgartigimod nicht nur hinsichtlich der funktionalen Fähigkeiten, sondern auch in der positiven Beeinflussung mentaler Symptome der Patienten. Damit zeigt Efgartigimod das Potential, sowohl die körperliche als auch die emotionale Symptomatik der Betroffenen nachhaltig zu steigern und die positiven Effekte aufrechtzuerhalten. Auch die Patienten selbst gaben mittels PGIC-Fragebogens an, dass sie durch die Behandlung mit Efgartigimod eine Verbesserung ihres Gesamtzustandes wahrgenommen haben. Der verbesserte Gesamtzustand während der Behandlung mit Efgartigimod zeigte einen Effekt in beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zum Kontrollarm.

Diese erheblichen bzw. beträchtlichen positiven Effekte in der Morbidität werden begleitet von einem guten Sicherheitsprofil von Efgartigimod in der Langzeitanwendung. Nebenwirkungen traten überwiegend zu Beginn der Therapie auf, während im weiteren Verlauf der Langzeitanwendung keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Dies ist besonders relevant, da ein wichtiges Therapieziel die Stabilisierung des Krankheitsverlaufs mit der Vermeidung von Langzeitschäden ist. Efgartigimod deckt einen elementaren Bedarf der Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP, indem es wirksam der Nervenschädigung entgegenwirkt und zudem eine gute Verträglichkeit bei langfristiger Anwendung bietet.

Die Zufriedenheit der Patienten mit Efgartigimod, spiegelte sich auch darin wider, dass insgesamt 226 von 228 berechtigten Patienten in die einarmige OLE ADHERE+ eingeschlossen wurden, um weiter Efgartigimod zu erhalten. Die nachfolgende Abbildung 4-1 stellt den Krankheitsverlauf der Patienten anhand der Mittelwerte des aINCAT, der I-RODS und der Griffkraft mit gepoolten Daten aus der ADHERE-Studie und der ADHERE+-Studie anschaulich dar. Neben der bereits beschriebenen klinisch relevanten Verbesserung in Stage A und der Verhinderung der CIDP-Progression in Stage B, zeigt sich in der OLE ADHERE+, dass sich die Patienten weiterhin unter Efgartigimod verbessern hinsichtlich ihrer funktionellen Beeinträchtigung, sowie Beeinträchtigungen im Alltag und der Griffkraft. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten, die sich im Kontrollarm der Stage B verschlechterten, sich bei erneuter Einnahme von Efgartigimod in der OLE ADHERE+ im Durchschnitt innerhalb von 4 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau vor Absetzen von Efgartigimod stabilisierten oder sogar darüber hinausgehende Verbesserungen erzielten.



Quelle: eigene Darstellung [2]

Abbildung 4-1: *Post hoc* Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+

Ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod ergibt sich aus den Limitationen der bisherigen Behandlungsoptionen. Der Einsatz von Immunglobulinen geht mit Einschränkungen wie variabler Zusammensetzung, Nebenwirkungen und Versorgungsengpässen aufgrund der Abhängigkeit von Plasmaspenden einher. Kortikosteroide sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder avaskulärer Nekrose verbunden, die vor allem in der Langzeitanwendung inakzeptabel sind [3]. Plasmapherese wird aufgrund ihres invasiven Charakters, logistischer Herausforderungen und des stationären Aufenthalts, der mit einer hohen Belastung für die Patienten einhergeht, meist nur als Akuttherapie eingesetzt. Diese Therapien sind nicht ausreichend für diejenigen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, die auf ihre Therapien nicht ausreichend ansprechen. Die Nennung von Off-Label Therapien mit geringer Evidenzqualität in der EAN/PNS-Leitlinie sowie deren Einsatz in der klinischen Praxis mit z. T. erheblichen Nebenwirkungen verdeutlichen den hohen Bedarf an wirksamen, zugelassenen Substanzen für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod. Für diese Patienten besteht ein hohes Risiko für irreversible Langzeitschäden, wenn die CIDP nicht frühzeitig und ausreichend effektiv behandelt wird.

Efgartigimod adressiert diesen therapeutischen Bedarf durch seinen spezifischen Wirkmechanismus, der gezielt pathogene Immunglobuline (Ig)G reduziert, ohne die Konzentration anderer Immunglobulin-Klassen oder die Albumin-Bindestelle zu beeinflussen. Damit stellt Efgartigimod eine dringend benötigte, innovative und zielgerichtete Therapieoption dar, die sowohl die funktionale als auch mentale Gesundheit der Patienten verbessert.

Zusätzlich bietet Efgartigimod Patienten mit CIDP eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Möglichkeit der einfachen und zeitsparenden Selbstverabreichung zu Hause. Dies stellt einen erheblichen praktischen Vorteil gegenüber bestehenden Therapien wie intravenösen Immunglobulinen (IVIg), subkutanen Immunglobulinen (SCIg) oder Plasmapherese dar, die in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden müssen bzw. mit einem hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden sind.

In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen**.

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.

Mit dem vorliegenden Dossier wird der medizinische Nutzen und Zusatznutzen von einer Efgartigimod Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen anhand patientenrelevanter Endpunkte zu Mortalität, Morbidität und Sicherheit dargestellt. Die einzelnen Komponenten der Fragestellung (Patientenpopulation, Intervention, Vergleichstherapie, Endpunkte, Studientypen, Studiendauer) werden nachfolgend näher erläutert.

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.

Tabelle 4-2: Ein- und Ausschlusskriterien für die Studienbewertung (Suche nach RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel)

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
Patientenpopulation	Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Patientenpopulation abweichend	Zugelassene Population im betrachteten Anwendungsgebiet
Intervention	Efgartigimod nach Maßgabe der Fachinformation	Intervention abweichend	Der Einsatz von Efgartigimod muss zulassungskonform erfolgen.
Vergleichstherapie	Immunglobuline oder Kortikosteroide oder Placebo	Abweichende Vergleichstherapie	Entspricht der vom G-BA benannten zVT. Placebo, um die zulassungsrelevante Evidenz einzuschließen.
Endpunkte	Mindestens ein patientenrelevanter Endpunkt zu • Mortalität • Morbidität • Gesundheitsbezogener Lebensqualität • Sicherheit	Keine patientenrelevanten Endpunkte.	Anforderungen von AM-NutzenV und IQWiG Methodenpapier
Studiendesign	RCT	Studien, die nicht randomisiert und nicht kontrolliert sind. Extensionsstudien ohne Aufrechterhaltung der RCT-Bedingungen, Dosis-Reduktionsstudien, nicht-interventionelle Studien, systematische Reviews, Meta-	Studientyp mit der höchsten Ergebnissicherheit, siehe § 5 Abs. 3 VerfO

Kriterium	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium	Begründung
		Analysen	
Studiendauer	Mindestens 48 Wochen		Kann nach Ansicht des G-BA als geeignet angesehen werden [4].
Publikationstyp	Vollpublikation oder Bericht verfügbar, der den Kriterien des CONSORT-Statements genügt und so eine Einschätzung der Studienergebnisse ermöglicht	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).	Anforderung gemäß VerO des G-BA
Studienstatus	Abgeschlossene oder laufende Studie mit vorliegenden Ergebnissen.	Rekrutierende Studie oder abgeschlossene oder laufende Studie ohne verfügbare Ergebnisse.	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

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.

Zur Identifizierung von relevanten Publikationen für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurde eine systematische Literaturrecherche in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und in der Datenbank Cochrane Central Register of Controlled Trials über die jeweiligen Suchoberflächen durchgeführt (Suchzeitpunkt jeweils: 06.05.2025). Die Recherchen erfolgten für die in Abschnitt 4.2.1 formulierte Fragestellung. Die Suchstrategien wurden auf die jeweilige Datenbank angepasst. Es wurden offiziell validierte Filter für Randomized Controlled Trials (RCT) verwendet. 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 (www.clinicaltrials.gov), EU Clinical Trials Register (EU-CTR, 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.

Für die Identifizierung relevanter Studien für die Ergebnisdarstellung in Abschnitt 4.3.1 wurden die Studienregister ClinicalTrials.gov (www.ClinicalTrials.gov) und EU Clinical Trials Register (EU-CTR, www.clinicaltrialsregister.eu) nach abgeschlossenen, abgebrochenen und laufenden Studien durchsucht. Auf die Suche nach Studien in der International Clinical Trials Registry Plattform (ICTRP) kann verzichtet werden [5]. Die Studienergebnisdatenbank Clinical Data der EMA (<https://clinicaldata.ema.europa.eu/web/cdp/home>) und das Arzneimittel-Informationssystem (AMIce, <https://portal.dimdi.de/amguifree/am/search.xhtml>) des Bundesinstituts für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) wurden nach Einträgen mit Ergebnisberichten zu Studien, die bereits anderweitig identifiziert wurden, durchsucht. Die Suchen fanden am 06.05.2025 statt und wurden an das jeweilige Studienregister angepasst. Die detaillierten Suchstrategien 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

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

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.

Auf der Homepage des G-BA wurde zu den für diese Nutzenbewertung relevanten Studien mit dem Wirkstoff Efgartigimod eine Suche gemäß den Anforderungen des G-BA am 06.05.2025 durchgeführt. Eine Dokumentation der zugehörigen Suche erfolgte nicht.

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 ggf. unter Einbeziehung eines dritten Bewerter behoben. Bei Erfüllung aller Einschlusskriterien wurde die betreffende Studie in den Studienpool der zu bewertenden Studien (Tabelle 4-10) 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 4-10) 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 offene 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, für den RCT-Teil der Studie, Aspekte zur Verblindung der Endpunkterheber, zur Analyse der Daten, zur Berichterstattung und weitere potenziell 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. Die Vorgehensweise bei der Bewertung des Verzerrungspotenzials für jede Studie und jeden Endpunkt richtet sich zudem nach den Hinweisen der Bewertungsbögen in Anhang 4-F.

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 ADHERE wurden anhand der Items 2b bis 14 des CONSORT-Statements 2010 in Anhang 4-E beschrieben. Der Patientenfluss wurde mit Hilfe eines Flussdiagramms dargestellt (Abbildung 4-45). 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.

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

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.

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.

Das Ausmaß des Zusatznutzens von Efgartigimod als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen wird anhand der Ergebnisse der randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Stage B der ADHERE-Studie bewertet.

Für alle Endpunkte werden die Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (ITT) und die Ergebnisse der Zielpopulation mit Vorbehandlung und progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf (ProReAcT), die einen hohen therapeutischen Bedarf für Efgartigimod haben, dargestellt.

4.2.5.2.1 Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika

In der relevanten Studie wurden die Patienten anhand folgender Patientencharakteristika beschrieben:

- Alter
- Altersgruppe (18 bis < 65 Jahre, ≥ 65 Jahre)
- Geschlecht bei der Geburt
- Abstammung (asiatisch, schwarz oder afroamerikanisch, gebürtiger Hawaiianer oder Bewohner anderer pazifischer Inseln, kaukasisch, andere, nicht berichtet)
- Ethnie hispanisch oder Latino, nicht hispanisch oder Latino, nicht berichtet)
- Japanische Studienteilnehmer (ja/nein)
- Chinesische Studienteilnehmer (ja/nein)
- Ostasiatische Studienteilnehmer (ja/nein)
- Gewicht

- BMI
- Region (Nordamerika, Asien, Europa [EU, EEA/EFTA/UK], Rest der Welt)
- Status bei Eintritt in Stage A (Eintritt aus dem Screening, Eintritt aus der Run-In Phase)
- Status bei Eintritt in Stage B (Evidenz für ECI, keine Evidenz für ECI)
- Zeit seit der CIDP-Diagnose
- CIDP-Diagnose (typisch, atypisch weiter unterteilt in asymmetrisch, distal, rein motorisch)
- Krankheitsverlauf (progredient, rückfällig, unbekannt)
- Status der CIDP-Krankheitsaktivität mittels CDAS (CIDP Disease Activity Scale)
- Vorherige CIDP-Therapie beim Screening (Kortikosteroide, Immunglobuline, Behandlungsnaiv)
- Stratifizierungsfaktor – vorherige CIDP-Therapie (Kortikosteroide, Immunglobuline, Behandlungsnaiv)
- Stratifizierungsfaktor – aINCAT zu Stage A
- INCAT zu Stage A/B Baseline
- I-RODS zu Stage A/B Baseline
- Mittlere Griffkraft zu Stage A/B Baseline (dominante und nicht-dominante Hand)

4.2.5.2.2 Patientenrelevante Endpunkte

Für die Bewertung des medizinischen Zusatznutzens von Efgartigimod im vorliegenden Anwendungsgebiet werden Endpunkte der im SGB V § 35b und der AM-NutzenV genannten patientenrelevanten Endpunktkategorien Mortalität, Morbidität und Sicherheit anhand der Ergebnisse der Zielpopulation bzw. der Sicherheitspopulation der ADHERE-Studie verwendet.

Mortalität

- Anzahl der Todesfälle

Morbidität

- ECI
- aINCAT - Klinische Verschlechterung/Verbesserung
- I-RODS

- Mittlere Griffkraft
- MRC-Summscore
- TUG-Test
- BPI-SF
- RT-FSS
- HADS
- PGIC
- EQ-5D VAS

Sicherheit

- UE (Gesamtraten und nach SOC und PT)
- UE nach Schweregrad (Gesamtraten und nach SOC und PT)
- SUE (Gesamtraten und nach SOC und PT)
- Therapieabbrüche aufgrund von UE
- Unerwünschte Ereignisse von besonderem Interesse (UESI) und Injection-Related Reactions (IRR) (jeweils Gesamtraten und nach Schweregrad)

4.2.5.2.3 Patientenrelevanz, Validität und Operationalisierung der Endpunkte**4.2.5.2.3.1 Mortalität**

Die Mortalität wird in dem vorliegenden Dossier über die Anzahl der in der Studie aufgetretenen Todesfälle dargestellt. Diese wurden über den Studienzeitraum im Rahmen der Sicherheitsanalysen dokumentiert. Die Mortalität ist ein in der Verfahrensordnung definierter patientenrelevanter und objektiver Endpunkt. Entsprechend § 2 Satz 3 der AM-NutzenV ist der Nutzen eines Arzneimittels belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt insbesondere hinsichtlich der Verlängerung des Überlebens vorliegt.

4.2.5.2.3.2 Morbidität***ECI***

Anhand des Endpunktes ECI kann nachgewiesen werden, ob die Patienten sich unter Behandlung klinisch verbessern. Hierzu wurde als erstes erhoben, ob die Patienten, deren aINCAT sich in der Run-in Phase verschlechterte, sich in der Stage A unter Behandlung von Efgartigimod auf Basis des aINCAT verbessern. Falls der aINCAT der Patienten sich in der Run-in Phase nicht verschlechterte, jedoch eine Verschlechterung auf der I-RODS und/oder in ihrer mittleren Griffkraft während der Run-in Phase auftrat, konnten die ECI auf verschiedene

Arten gezeigt werden. Hier wurde eine Verbesserung auf dem aINCAT, die Verbesserung auf dem Instrument, auf dem sie sich verschlechtert haben (I-RODS oder mittlere Griffkraft) oder die Verbesserung in einem der beiden Instrumente, falls sie sich auf beiden in der Run-in Phase verschlechtert haben, als ECI gewertet. Um einen „**bestätigten ECI**“-Status zu erhalten, mussten die CIDP-Patienten mindestens 4 Dosen erhalten haben und bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten auf dem gleichen Wirksamkeits-Parameter ein ECI aufweisen. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes ECI sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz und Validität

Der Endpunkt ECI wird anhand der Scores aINCAT, I-RODS und der mittleren Griffkraft über den zeitlichen Verlauf der Patienten in der Stage A erhoben und steht in Abhängigkeit von der individuellen ECMD der Patienten in der Run-In-Phase. Die Patientenrelevanz und die Validität in der Erkrankung CIDP ist für die einzelnen Endpunkte unten dargestellt.

Klinische Verschlechterung/Verbesserung anhand des aINCAT

Der INCAT ist ein Maß zur Erfassung der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten mit CIDP. Die Skala umfasst 10 Punkte und setzt sich aus 0 – 5 Punkten für die funktionelle Beeinträchtigung der Arme und 0 – 5 Punkten für die funktionelle Beeinträchtigung der Beine zusammen. Für den aINCAT werden Veränderungen der funktionellen Beeinträchtigung der oberen Extremitäten von 0 (normal) auf 1 Punkt (leichte Symptome) oder von 1 Punkt auf 0 Punkte nicht als Verschlechterung oder Verbesserung erfasst. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes aINCAT sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Bei der CIDP wird das periphere Nervensystem des Patienten zum Ziel des körpereigenen Immunsystems. Insbesondere die schützende Myelinscheide, die die Nervenfasern umgibt, ist Angriffen des Immunsystems ausgesetzt und erleidet infolgedessen Schädigungen. Diese Schädigungen führen zu einer signifikanten Abnahme der Muskelkraft und einer Muskelschwäche, die erhebliche Auswirkungen auf die Lebensqualität und die täglichen Aktivitäten der Betroffenen hat. Der INCAT gilt als gutes Messinstrument für die Einschränkung der Aktivität des Patienten. Dies ist auch in der aktuellen europäischen Leitlinie für CIDP reflektiert, in welcher der INCAT als geeignetes Instrument empfohlen wird [3]. Im Beratungsgespräch hat der G-BA unter anderem Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, sowie Aktivitäten des alltäglichen Lebens in der Indikation CIDP als patientenrelevant erachtet [4]. Der INCAT deckt beide patientenrelevanten Bereiche ab, da es darum geht, ob Bewegungen im alltäglichen Leben, wie z. B. die Nutzung von Gabel und Messer oder das Gehen, eingeschränkt sind. Er ist damit als patientenrelevant anzusehen.

Validität

Der INCAT wurde eigens für Patienten mit immunvermittelten Polyneuropathien (motorisch oder sensorischer Art) entworfen und validiert [6]. Er gilt als geeignetes Instrument zur

Erfassung der Behinderung bei CIDP aufgrund der differenzierten Erfassung motorischer Defizite an oberen und unteren Extremitäten, einer hohen Reliabilität sowie einer hohen Sensitivität gegenüber klinischen Veränderungen [7].

I-RODS

Über die I-RODS dokumentieren die Patienten selbst ihre Beeinträchtigungen hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Die Skala umfasst 24 tägliche Aktivitäten mit unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden und erfasst, ob diese Aktivität „nicht durchgeführt werden kann“ (0), „mit Schwierigkeiten durchgeführt werden kann“ (1), oder „ohne Schwierigkeit durchgeführt werden kann“ (2). Die Summe des I-RODS (0 – 48) wird dann in eine zentile Punktzahl umgerechnet und kann 0 – 100 Punkte ergeben. Je höher die Punktzahl, desto geringer sind die Beeinträchtigungen bei Aktivitäten oder sozialer Partizipation im Alltag. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes I-RODS sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Im Beratungsgespräch hat der G-BA Aktivitäten des alltäglichen Lebens in der Indikation CIDP als patientenrelevant erachtet [4]. Die I-RODS deckt die Beeinträchtigungen der alltäglichen und sozialen Aktivitäten ab und wird somit als patientenrelevant in der Kategorie Morbidität angesehen.

Validität

Die I-RODS wurde eigens zur Bewertung von Patienten mit inflammatorischen Neuropathien entworfen und validiert. Es konnte eine gute Reliabilität, Inhalts- und Konstruktvalidität sowie Änderungssensitivität für die I-RODS gezeigt werden [4; 8].

Mittlere Griffkraft

Die mittlere Griffkraft zeigt an, wie stark die CIDP-Patienten jeweils mit der rechten und der linken Hand zugreifen können. Um die mittlere Griffkraft in Kilopascal (kPa) zu erheben, wurde ein Martin Vigorimeter genutzt. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes mittlere Griffkraft sind in Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Im Beratungsgespräch hat der G-BA Bewegungs- und Funktionseinschränkungen, wie Muskelschwäche, Störung der Feinmotorik und Lähmungserscheinungen als patientenrelevant in der Indikation CIDP angesehen [4]. Mit der mittleren Griffkraft werden Funktionseinschränkungen bzw. die Muskelschwäche der Hand ermittelt.

Validität

Die Validität, Reliabilität und Responsivität der mittleren Griffkraft (erhoben mit einem Hand Vigorimeter) wurden für Patienten mit immunvermittelten Polyneuropathien nachgewiesen [9].

MRC-Summscore

Der MRC-Summscore ist ein Maß für die motorische Stärke bzw. Schwäche verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen. Dafür wurden 6 Muskelgruppen (Abduktoren der Arme, Flexoren des Ellenbogens, Extensoren des Handgelenks, Flexoren der Hüfte, Extensoren des Knies, Dorsalflexoren des Fußes) bilateral anhand einer 6-Punkte Skala (von 0 Punkten = „vollständige Lähmung“ bis hin zu 5 Punkten = „normale Kraft“) bewertet und zu einem Wert zwischen 0 und 60 summiert. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes MRC-Summscore sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Bewegungs- und Funktionseinschränkungen wie Muskelschwäche, Störung der Feinmotorik und Lähmungserscheinungen werden als patientenrelevant in der Indikation CIDP angesehen [4]. Der MRC-Summscore misst mit der Muskelkraft also eine patientenrelevante Größe im vorliegenden Indikationsgebiet.

Validität

Der MRC-Summscore wurde für Patienten mit Guillain-Barré Syndrom (GBS) entwickelt, um die Funktionalität der Muskelgruppen erheben zu können. Es wurde eine hohe Interrater Reliabilität für den MRC-Summscore nachgewiesen [10]. Das GBS gehört, wie die Erkrankung CIDP zu den Polyneuropathien mit ähnlicher Symptomatik [3], weshalb auch für die CIDP von einer hohen Validität ausgegangen werden kann.

TUG-Test

Der TUG-Test ist ein Maß für die Mobilität und damit auch die statische und dynamische Balance der Patienten. CIDP betrifft periphere Nerven und führt oft zu Muskelschwäche, Gangunsicherheit und Balanceproblemen. Der TUG-Test misst genau diese Aspekte über die Zeit, die ein Patient benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich umzudrehen und sich anschließend wieder auf den Stuhl zu setzen. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes TUG-Test sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Im Rahmen des Beratungsgespräches, hat der G-BA den TUG-Test als patientenrelevant angesehen, da er eine komplexe Bewegungsaufgabe darstellt, die im Indikationsgebiet relevante Symptome wie Muskelschwäche, Koordinationsstörung, Belastungsintoleranz oder Schwindel adressiert [4]. Bereits in einem früheren Verfahren wurde der TUG in der neuromuskulären Erkrankung Morbus Pompe als patientenrelevant anerkannt [11].

Validität

Der TUG-Test ist ursprünglich für gebrechliche Personen validiert und kann körperliche Mobilität gut abbilden. Er zeigt in diesem Rahmen auch eine hohe Inter- und Intrarater Reliabilität [12]. Der TUG-Test ist nicht indikationsspezifisch und wird sehr breit angewendet, unter anderem für „typische“ Erwachsene, ältere Menschen, Menschen mit künstlichen Gelenken, Menschen, die einen Schlaganfall erlitten oder unter Erkrankungen wie Huntington

oder Multipler Sklerose leiden [13; 14]. In einem systematischen Review wurde eine exzellente Reliabilität des TUG-Tests für Menschen mit und ohne Erkrankungen in jedem Alter festgestellt. Darüber hinaus wurde der TUG klinisch akzeptiert und für unterschiedliche Patientenpopulationen als valide und zuverlässig erachtet [14].

BPI-SF

Der BPI-SF ist ein Fragebogen, mittels dem die Schmerzintensität und -interferenz auf einer Skala von 0 (keine Schmerzen) bis 10 (Schmerzen so schlimm, wie Sie es sich vorstellen können) bewertet werden kann. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes BPI-SF sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Im Rahmen des Beratungsgespräches wurden Schmerzen vom G-BA als patientenrelevant in der Indikation CIDP angesehen [4]. Zusätzlich wurde der BPI-SF schon mehrfach als patientenrelevanter Endpunkt in verschiedenen Indikationen (onkologische Erkrankungen oder Stoffwechselerkrankungen) akzeptiert [15; 16].

Validität

Der BPI-SF wurde zur Bewertung der Schmerzen von Patienten mit Krebserkrankungen entworfen und wird inzwischen indikationsübergreifend, auch bei Polyneuropathien, angewendet [17]. Der BPI-SF ist validiert und reliabel bei Patienten mit Schmerzen, die einen anderen Ursprung als Krebs haben. Dies wurde u. a. in einer Observationsstudie aus Spanien gezeigt, an der über 3 000 Patienten teilnahmen [18]. Darüber hinaus wurde er auch in anderen inflammatorischen Autoimmunerkrankungen psychometrisch validiert [19].

RT-FSS

Die RT-FSS ist eine Skala, um die Schwere der Fatigue der Patienten zu erheben. Die Patienten können 7 Items jeweils mit 0 (keine Zustimmung) bis 3 Punkte (Zustimmung) bewerten. Die Summe der Punkte kann 0 – 21 Punkte ergeben und ein höherer Summenwert gibt ein höheres Maß an Fatigue an. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes RT-FSS sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Die FSS wurde ursprünglich für Patienten mit multipler Sklerose und systemischem Lupus erythematodes entwickelt und validiert [20]. Die RT-FSS weist die Vorteile einer modernen Testtheorie (z. B. Linearität, Eindimensionalität) auf und wurde entwickelt, um die Fatigue-Bewertung bei Patienten mit immunvermittelten Neuropathien zu verbessern [21].

Patientenrelevanz

Im Beratungsgespräch hat der G-BA das Symptom Fatigue als patientenrelevant in der Indikation CIDP bewertet [4]. Die FSS wurde bereits in mehreren Nutzenbewertungen als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert und zur Bewertung des Zusatznutzens herangezogen, z. B. bei Simeprevir (Indikation: Hepatitis C) und Eliglustat (Indikation: Morbus Gaucher) [22; 23].

Validität

Nach Entwicklung der FSS wurde die RT-FSS spezifisch für Patienten mit immunvermittelten Neuropathien wie GBS und CIDP entwickelt und validiert. Die Skala erfüllt die strengen Rasch-Kriterien, wie z. B. Eindimensionalität, Linearität und der Einhaltung des Bewertungsskalenmodells und wurde mit guter Reliabilität (Retest-Reliabilität und Interne Konsistenz) und Konstruktvalidität bewertet [21].

HADS

Die HADS ist eine Skala, um Angstzustände/Angststörung bzw. Depressionen der Patienten darzustellen [24]. In dem Fragebogen sind abwechselnd 7 Aussagen zu einer Angststörung und 7 Aussagen zu einer Depression dargestellt, die jeweils mit einer Punktzahl von 0 – 3 bewertet werden können. Schließlich können für die angststörungsspezifischen Aussagen und die depressionsspezifischen Aussagen jeweils eine Punktzahl von 0 – 21 Punkte erreicht werden. Je höher die Summe, desto größer ist die Angststörung oder Depression.

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes HADS sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Der chronische und progrediente Verlauf der CIDP stellt eine andauernde psychische Belastung dar, die durch Kontrollverlust, wiederholte medizinische Interventionen und drohende funktionelle Einschränkungen gekennzeichnet ist. Zusätzlich führen krankheitsbedingte Einschränkungen im beruflichen und sozialen Alltag häufig zu Isolation, vermindertem Selbstwertgefühl und einer erhöhten Vulnerabilität für depressive und Angstsymptome. Ängste vor dem Verlust der Unabhängigkeit und Selbständigkeit in Verbindung mit der wirtschaftlichen Angst aufgrund der Erwerbsminderung spielen im Leben der betroffenen Patienten eine große Rolle. Daher treten Angst und Depression häufig in Zusammenhang mit der CIDP auf und wirken sich neben der Erkrankung selbst maßgeblich auf die Lebensqualität der Patienten aus. Die HADS gilt besonders in Europa sowie auch international als gutes Selbstbeurteilungsinstrument, mit dem Ängste und depressive Verhaltensweisen im Kontext einer körperlichen Erkrankung erhoben werden [25]. Sie wurde bereits in vorherigen Nutzenbewertungen vom G-BA als patientenrelevanter Endpunkt akzeptiert, u. a. bei Dupilumab (Indikation: mittelschwere bis schwere Prurigo nodularis) [26].

Validität

Die Skala zur Selbsteinschätzung wurde für ambulante Patienten entworfen. In dem Rahmen wurde eine gute Reliabilität und Validität nachgewiesen [24].

PGIC

Der PGIC ist ein Fragebogen, mit dem der Patient selbst seine Veränderung des Gesamtzustandes festhalten kann. Auf einer 7-Punkte Skala konnte die Frage „Wie sehr hat sich Ihr Zustand (CIDP) im Vergleich zu dem Zeitpunkt verändert, als Sie die erste Behandlung in dieser Studie erhalten haben?“ mit „sehr stark verbessert“ bis „sehr stark verschlechtert“

bewertet werden. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes PGIC sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Im Beratungsgespräch hat der G-BA Krankheitsschübe und Behinderungsprogression als patientenrelevant in der Indikation CIDP angesehen [4]. Zusätzlich handelt es sich bei dem PGIC um einen indikationsübergreifenden Endpunkt, der bereits in mehreren Nutzenbewertungsverfahren z. B. von Cipaglucosidase alfa (Morbus Pompe), Mavacamten (Indikation: Kardiomyopathie) und Avapritinib (Indikation: Mastozytose) vom G-BA akzeptiert wurde [11; 27; 28].

Validität

Der PGIC ist eine weit verbreitete, generische und indikationsübergreifende Skala, die eine Bewertung des aktuellen Gesundheitszustands und der Symptomschwere aus Sicht des Patienten ermöglicht. Dadurch entfällt die Notwendigkeit einer subjektiven Interpretation durch eine andere Person. Der PGIC wurde bereits in anderen Verfahren als valider Endpunkt zur Nutzenbewertung hinzugezogen [11; 27; 28].

EQ-5D VAS

Die EQ-5D VAS ist ein krankheitsübergreifendes und häufig verwendetes Instrument zur Erhebung des allgemeinen Gesundheitszustandes bei erwachsenen Patienten. Sie ist eine von zwei Komponenten des EQ-5D-5L. Der Patient kann seinen Gesundheitszustand auf einer vertikalen Skala von 0 – 100 selbst einschätzen [29].

Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung des Endpunktes EQ-5D VAS-Score sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Die EQ-5D VAS wurde bereits in der Indikation Multiple Sklerose als patientenrelevant vom G-BA akzeptiert [30]. Hierbei handelt es sich um eine Autoimmunerkrankung mit neurologischer Symptomatik, wie es auch bei der CIDP der Fall ist. Somit ist die EQ-5D VAS in der vorliegenden Indikation als patientenrelevant zu erachten. Die VAS wurde auch im ersten Nutzenbewertungsverfahren von Efgartigimod in der Indikation Myasthenia gravis als patientenrelevant vom G-BA akzeptiert [31].

Validität

Die EQ-5D VAS ist ein reliables und valides generisches Instrument und kann in einer breiten Population mit unterschiedlichen Indikationen eingesetzt werden [32].

4.2.5.2.3.3 Sicherheit

Unerwünschte Ereignisse (UE), die von der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation berichtet wurden, galten als behandlungsbedingt. Die UE wurden gemäß Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) Version 25.1 vom September 2022 klassifiziert und vom Prüfarzt anhand der National Cancer Institute (NCI)

Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)-Kriterien in der Version 5.0 bestimmt. Sofern nicht anders angegeben, waren alle UE und klinischen Laboranomalien behandlungsbedingt. Weitere Details zur Operationalisierung und Auswertung sind im Abschnitt 4.3.1.3.1 beschrieben.

Patientenrelevanz

Zur Gewährleistung der Sicherheit eines Arzneimittels muss das Auftreten von UE eingehend erfasst werden. Auftretende UE stellen eine zusätzliche Belastung für den Patienten dar und dies wirkt 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. Zusätzlich ist der Nutzen eines Arzneimittels gemäß § 2 Satz 3 der AM-NutzenV belegt, wenn ein patientenrelevanter therapeutischer Effekt, insbesondere hinsichtlich einer Verringerung von Nebenwirkungen, vorliegt.

4.2.5.2.4 Methodik der statistischen Analysen

4.2.5.2.4.1 Überblick aller statistischer Analysen für das Dossier

Die ADHERE-Studie ist in mehrere Stages unterteilt. Um ein vollumfängliches Bild der Studie zu vermitteln, werden alle Stages dargestellt; der Hauptfokus liegt jedoch auf der Placebo-kontrollierten Stage B. Ein Überblick aller statistischen Analysen des vorliegenden Dokuments wird in Tabelle 4-3 bereitgestellt.

Stage A

In dieser offenen unverblindeten Stage erhielten die Patienten das erste Mal über einen Zeitraum bis zu 12 Wochen Efgartigimod (zuzüglich einer optionalen Woche zur Bestätigung des ECI). Sobald die Patienten in Form eines bestätigten ECI auf die Behandlung ansprachen, konnten sie in Stage B übertreten. Zum Ende der Studie, welches durch das 88. Ereignis des primären Endpunkts der Stage B bestimmt war, konnten die in Stage A verbliebenen Patienten direkt in die OLE ADHERE+ übertreten. Die deskriptiven Analysen des primären Wirksamkeitsendpunktes ECI werden detailliert in Abschnitt 4.3.1.3 gezeigt, während alle anderen Analysen dort zusammengefasst werden und sich in detaillierter Form in Anhang 4-H finden.

Stage B

In dieser verblindeten Stage wurden die Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um entweder Efgartigimod oder Placebo zu erhalten. Die Stratifizierung erfolgte basierend auf der Veränderung des aINCAT-Scores in Stage A und der vorherigen Behandlung. Patienten blieben bis zu 48 Wochen, bis zur klinischen Verschlechterung oder bis zum Ende der Studie in Stage B. Im Anschluss konnten sie in die OLE ADHERE+ übergehen. Die komparativen Analysen dieser Stage stehen im Mittelpunkt der Darstellung und werden dementsprechend detailliert in Abschnitt 4.3.1.3 und ergänzend in Anhang 4-G gezeigt.

Im Hauptteil des Moduls werden Ereigniszeitanalysen bezüglich der Verschlechterung der Endpunkte dargestellt. Patienten, die in die Stage B aufgenommen wurden, zeigten bereits in

Stage A ein klinisch relevantes Ansprechen auf Efgartigimod. Der Fokus der Stage B lag darin, über prädefinierte Endpunktanalysen eine Aufrechterhaltung der positiven Effekte unter Efgartigimod aus Stage A zu zeigen und mögliche Verschlechterung der Patienten unter Placebo messen zu können. Die Analysen zu Verbesserungen wurden, wenn nicht prädefiniert, *post-hoc* für Stage B durchgeführt und sind im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle einer vorliegenden statistischen Signifikanz der Verbesserung wird die Analyse ebenfalls im Hauptteil präsentiert.

Stage AB

Diese Stage umfasst Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum von maximal 60 Wochen Efgartigimod erhielten. Stage AB ermöglicht somit, die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod über einen längeren Zeitraum zu betrachten. Die deskriptiven Ergebnisse dieser kombinierten Stage werden supportiv in Abschnitt 4.3.1.3 zusammengefasst und befinden sich in detaillierter Form in Anhang 4-H.

Tabelle 4-3: Überblick aller statistischer Analysen für das Dossier

Endpunkt ADHERE	Stage B ¹	Stage A ²	Stage AB ³
Mortalität			
Anzahl der Todesfälle	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Morbidität			
ECI⁴			
Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A	nein	ja	nein
aINCAT - Klinische Verschlechterung/Verbesserung			
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des aINCAT über die entsprechende Stage	nein	nein	Anhang 4-H
Veränderung des aINCAT über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	nein	nein	Anhang 4-H
I-RODS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des I-RODS-Scores über die entsprechende Stage	Anhang 4-G	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Veränderung des I-RODS-Scores über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Mittlere Griffkraft			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft	ja	Anhang 4-H	nein

Endpunkt ADHERE	Stage B¹	Stage A²	Stage AB³
der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)			
Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung der mittleren Griffkraft der <u>dominanten Hand</u> über die entsprechende Stage	nein	nein	Anhang 4-H
Veränderung der mittleren Griffkraft der <u>dominanten Hand</u> über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	nein	nein	Anhang 4-H
Veränderung der mittleren Griffkraft der <u>nicht-dominanten Hand</u> über die entsprechende Stage	nein	nein	Anhang 4-H
Veränderung der mittleren Griffkraft der <u>nicht-dominanten Hand</u> über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	nein	nein	Anhang 4-H
MRC-Summenscore			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des MRC-Summenscores über die entsprechende Stage	nein	nein	Anhang 4-H
Veränderung des MRC-Summenscores über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	nein	nein	Anhang 4-H
TUG-Test			
Veränderung beim TUG-Test über die entsprechende Stage	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Veränderung beim TUG-Test über die entsprechende Stage zur letzten Bewertung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	Anhang 4-H
BPI-SF⁵			
Anteil der Patienten die Schmerzen haben, die über alltägliche Schmerzen hinausgehen (BPI1)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des <u>Schmerzintensität-Scores</u> ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des <u>Schmerzintensität-Scores</u> ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)	ja	Anhang 4-H	nein
Veränderung des <u>Schmerzintensität-Scores</u> über die entsprechende Stage (BPI3-6)	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des <u>Schmerzintensität-Scores</u> über die entsprechende Stage zur letzten Befragung (BPI3-6)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des <u>Schmerzbeeinträchtigungs-Scores</u> ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des <u>Schmerzbeeinträchtigungs-Scores</u> ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des <u>Schmerzbeeinträchtigungs-Scores</u> über die entsprechende Stage (BPI9A-G)	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des <u>Schmerzbeeinträchtigungs-Scores</u> über die	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein

Endpunkt ADHERE	Stage B ¹	Stage A ²	Stage AB ³
entsprechende Stage zur letzten Befragung (BPI9A-G)			
RT-FSS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des RT-FSS-Scores über die entsprechende Stage	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des RT-FSS-Scores über die entsprechende Stage zur letzten Befragung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
HADS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Depression</u> (≥ 3,15 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Depression</u> (≥ 3,15 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Depression</u> über die entsprechende Stage	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Depression</u> über die entsprechende Stage zur letzten Befragung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Angststörung</u> (≥ 3,15 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Angststörung</u> (≥ 3,15 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Veränderung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Angststörung</u> über die entsprechende Stage	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des HADS-Scores in der <u>Kategorie Angststörung</u> über die entsprechende Stage zur letzten Befragung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
PGIC			
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)	ja	Anhang 4-H	nein
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)	ja	Anhang 4-H	nein
Veränderung des PGIC über die entsprechende Stage zur letzten Befragung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	ja	Anhang 4-H	nein
Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein

Endpunkt ADHERE	Stage B¹	Stage A²	Stage AB³
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores über die entsprechende Stage	Anhang 4-G	nein	nein
Veränderung des EQ-5D VAS-Score über die entsprechende Stage zur letzten Befragung	Anhang 4-G	Anhang 4-H	nein
Sicherheit			
UE			
Zeit bis zum ersten UE	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten UE – nach SOC und PT	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
UE nach Schweregrad			
Zeit bis zum ersten schweren UE	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten schweren UE – nach SOC und PT	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten SUE	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten SUE – nach SOC und PT	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Therapieabbrüche aufgrund von UE			
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – nach SOC und PT	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
UESI „Infektionen“ Gesamtrate und nach Schweregrad			
Zeit bis zum ersten UESI	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten schweren UESI	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Injection-Related Reactions (IRR)			
Zeit bis zur ersten IRR	ja	Anhang 4-H	Anhang 4-H
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: Hauptanalysen, die sowohl für die ITT-Population als auch für die ProReAcT-Population dargestellt werden. 2: Supportive deskriptive Analysen der ITT-Population. 3: Supportive deskriptive Analysen der AB-Population, also allen Patienten in der Studie, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten ohne Berücksichtigung der Krankheitsaktivität und der Vorbehandlung. 4: Der Endpunkt ECI war der primäre Endpunkt der Stage A und wird deshalb für die ITT- und die ProReAcT-Population dargestellt. 5: Die Analysen der einzelnen Items werden im Anhang dargestellt. Ja: Analyse wird im Hauptteil des Moduls und im entsprechenden Anhang dargestellt (Stage B: Anhang 4-G; Stage A und Stage AB: Anhang 4-H). Nein: Analyse wird nicht dargestellt und/oder ist nicht im SAP prädefiniert. Anhang 4-G: Analyse wird in Anhang 4-G dargestellt. Anhang 4-H: Analyse wird in Anhang 4-H dargestellt.			

Endpunkt ADHERE	Stage B ¹	Stage A ²	Stage AB ³
Für Ereigniszeitanalysen wird jeweils die entsprechende Kaplan-Meier-Kurve dargestellt. Für Veränderungen der Mittelwerte über die Zeit wird jeweils die graphische Darstellung beigelegt und die Veränderung über die Zeit ist den Stages entsprechend: - Stage B: Veränderung in Stage B gegenüber der Stage B Baseline - Stage A: Veränderung in Stage A gegenüber der Stage A Baseline - Stage AB: Veränderungen in Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline			

4.2.5.2.4.2 Stratifikationsvariablen

In Stage B wurde gemäß Statistischem Analyseplan (SAP) nach der Veränderung des aINCAT der Patienten in der vorherigen Stage A und der Behandlung vor Studienbeginn stratifiziert. Die Stratifikationsvariable der aINCAT-Veränderung während der Stage A unterteilte sich in „keine Abnahme des aINCAT während Stage A“ und „Abnahme des aINCAT um ≥ 1 Punkt während Stage A“.

Die zweite Stratifikationsvariable differenzierte zwischen den vorherigen CIDP-Behandlungen beim Screening mit den Optionen „Kortikosteroide“, „IVIg oder SCIg“ oder „keine Vortherapie“. Für die Einteilung wurde hier außerdem vorausgesetzt, dass die Einnahme von Kortikosteroiden oder Ig innerhalb der letzten 6 Monate stattgefunden hat. Zur Einnahme von Kortikosteroiden wurde außerdem weiter spezifiziert, dass diese oral oder gepulst sein kann und äquivalent mit einer Menge von ≤ 10 mg Prednison oder Prednisolon am Tag sein sollte. Patienten ohne vorherige Behandlung und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monaten vor dem Screening weder mit Kortikosteroiden, wie oben beschrieben, oder Ig behandelt wurden, werden laut Studienprotokoll als „behandlungsnaiv“ bezeichnet und der Kategorie „keine Vortherapie“ zugeordnet.

Für alle Analysen wurden gemäß SAP die Stratifizierungsfaktoren so verwendet, wie sie zur Randomisierung erhoben wurden. Dies trifft auch auf die Vortherapie der Patienten zu.

4.2.5.2.4.3 Ereigniszeitanalysen

Für die Wirksamkeits- und Sicherheits-Analysen für Stage B wurden aufgrund unterschiedlicher Behandlungs- und somit auch Beobachtungszeiten zwischen den beiden Behandlungsarmen, Ereigniszeitanalysen (TTE; Time-to-event) mit dem Hazard Ratio (HR) für die Endpunkte in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Die TTE-Analysen wurden, wie im SAP präspezifiziert, mittels eines Cox-Proportional Hazard-Modells nach den Stratifizierungsfaktoren mit 95 %-Konfidenzintervall (KI) und p-Wert nach Wald umgesetzt.

Falls in einem der beiden Behandlungsarme in Stage B kein Ereignis auftrat oder aus einem anderen Grund keine TTE-Analyse mit HR berechnet werden konnte, wurden binäre Analysen durchgeführt und dargestellt.

4.2.5.2.4.4 Binäre Analysen (Sicherheit und Responderanalysen)

Gemäß SAP wurden die Effektschätzer für die binären Analysen anhand der linearen Regression berechnet, was nur die Berechnung des Odds Ratios (OR) ermöglicht. Um den Anforderungen des G-BA zu entsprechen und jeweils ein Relatives Risiko (RR) schätzen zu können, wurden die Effektschätzer unter Anwendung des Cochran Mantel Haenzel Modells (CMH) unter Stratifizierung nach den Stratifizierungsfaktoren berechnet und dargestellt. Falls Responder-Raten mit spezifischen klinisch relevanten Schwellen (Minimal Clinically Important Difference, MCID) definiert wurden, konnte die Response zu jedem Zeitpunkt in der Studie eintreten.

4.2.5.2.4.5 Mixed Model for Repeated Measures (MMRM)-Analysen

Für die mittlere Veränderung über die Zeit wurden keine Analysen im SAP präspezifiziert. Deshalb wurden für die patientenberichteten Endpunkte (Patient-Reported-Outcome; PRO) basierend auf der Empfehlung des G-BA in Abschnitt 4.3.1.3.1 der Vorlage des Modul 4 zur Darstellung der Veränderung der Mittelwerte über die Zeit Mixed effect Model Repeat Measurement (MMRM)-Analysen adjustiert nach den Stratifizierungsvariablen hinzugezogen.

4.2.5.2.4.6 Deskriptive Analysen

Für die einarmigen Stages A und AB können nur deskriptive und keine vergleichenden Daten gezeigt werden. Hier wurden die statistischen Methoden des SAP umgesetzt.

4.2.5.2.4.7 Zensierung und fehlende Werte

Die Zensierung in der ADHERE-Studie wurde zu spezifischen Zeitpunkten unter verschiedenen Umständen angewendet, um die Integrität der Datenanalyse sicherzustellen.

In Stage A wurden Teilnehmer, die keine bestätigten ECI erreichten oder die Behandlung abbrachen, zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Bewertung zensiert. Teilnehmer, die Stage A ohne bestätigten ECI abschlossen, wurden ebenfalls zu diesem Zeitpunkt zensiert.

In Stage B erfolgte die Zensierung für Teilnehmer, die keine klinische Verschlechterung (≥ 1 Punkt Anstieg im aINCAT) erlebten, zum Zeitpunkt ihres letzten Follow-up-Besuchs oder bei Abschluss der 48 Wochen ohne Verschlechterung.

Zusätzlich wurden Teilnehmer, die während Stage A oder B die Studie vorzeitig verließen, zum Zeitpunkt des Studienabbruchs zensiert. Teilnehmer, die keine Ereignisse hatten, wurden zur letzten verfügbaren Bewertung oder bei ihrem letzten Besuch zensiert, um die Ereigniszeitanalysen zu ermöglichen. Für Responderanalysen wurden fehlende Werte als Non-Responder imputiert. Im SAP war keine Imputation fehlender Werte vorgesehen.

4.2.5.2.4.8 Rücklaufraten

Die Rücklaufraten der PROs können von den entsprechenden Tabellen zur Veränderung der jeweiligen PROs von der Baseline abgelesen werden. In diesem Zusammenhang bezeichnet „N“ die Anzahl der Patienten in der Analysepopulation, die zu dem jeweiligen Zeitpunkt am Leben sind und an der Studie teilnehmen, während „n“ die Anzahl der Patienten in der

Analysepopulation darstellt, die zu diesem Zeitpunkt den entsprechenden Fragebogen vollständig ausgefüllt haben. Hierbei ist außerdem zu beachten, dass der Mittelwert der Baseline-Werte anhand der Werte der Patienten berechnet wurde, die zu mindestens einem späteren Zeitpunkt den entsprechenden Fragebogen ausgefüllt haben.

4.2.5.2.5 Patientenpopulationen

Details zu der Definition der Patientenpopulationen sind in Zusammenhang mit dem Studiendesign in Abschnitt 4.3.1.2.1 zu finden.

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.

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

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.

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

(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.

Es konnte nur eine direkt vergleichende randomisierte, kontrollierte klinische Studie (ADHERE) identifiziert werden, aus diesem Grund kann keine Meta-Analyse durchgeführt werden.

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.

In der ADHERE-Studie wurden gemäß SAP die in Tabelle 4-4 aufgeführten Sensitivitätsanalysen prädefiniert.

Im Rahmen dieser Sensitivitätsanalysen wurde im SAP der ADHERE-Studie eine modified Intention-to-treat (mITT)- und eine Per Protocol (PP)-Population festgelegt. Die mITT-Population umfasst alle Patienten, die in Stage B randomisiert wurden und mindestens eine Dosis oder ein Teil einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben. Die PP-Population schließt alle Studienteilnehmer ein, die der mITT-Population angehören und nicht schwerwiegend vom Protokoll abweichen.

Außerdem wurden im SAP zwei Case-Analysen für die Sensitivitätsanalysen entworfen. Für die Extrem-Case-Analyse wurden folgende Ereignisse als „intercurrent events“ berücksichtigt:

- Tod oder Studienabbruch durch jegliche Ursache (mit Ausnahme von Teilnehmern, die aufgrund dem Ende der Studie zum Auftreten des 88. Ereignisses in Stage B aus der Studie ausgeschlossen wurden).
- Teilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen müssen, wenn die Studie beendet wird (wenn alle 88 Ereignisse für die Primäranalyse erreicht sind) und die bei ihrer abschließenden INCAT-Bewertung einen Anstieg des adjustierten INCAT um 1 Punkt aufweisen, ohne dass eine anschließende Bestätigung vorliegt, galten ebenfalls als Teilnehmer mit klinischer Verschlechterung.

Für die Mixed-Case-Analyse wurden folgende Ereignisse als „intercurrent events“ berücksichtigt:

- Tod oder Abbruch der Studie aus Gründen der Wirksamkeit (lost to follow up, Einwilligung zurückgezogen, Entscheidung des Arztes, verbotene Medikation, mangelnde Wirksamkeit der Behandlung).

- Teilnehmer, die die Studie vorzeitig abbrechen müssen, wenn die Studie beendet wird (nach Erreichen aller 88 Ereignisse für die Primäranalyse), gelten als Teilnehmer mit klinischer Verschlechterung. Dies gilt auch für diejenigen, die bei ihrer abschließenden INCAT-Bewertung einen Anstieg des adjustierten INCAT um 1 Punkt aufweisen, ohne dass eine anschließende Bestätigung vorliegt.

Die Extreme-Case-Analyse und die Mixed-Case-Analyse behandeln diese Ereignisse nach der Composite-Endpunkt-Strategie. Die spezifizierten Ereignisse gelten als informativ und bei Teilnehmern, die diese Ereignisse aufweisen, wird davon ausgegangen, dass eine klinische Verschlechterung eingetreten ist. Da die berücksichtigten Ereignisse am Ende der Studie auftreten, wird die Variable „Zeit bis“ wie in der Primäranalyse (bei der letzten INCAT-Bewertung) beibehalten, nur der Ereignisstatus wird von zensiert auf Ereignis geändert.

Tabelle 4-4: Übersicht der prädefinierten Sensitivitätsanalysen der Stage B der Studie ADHERE

Endpunkt ADHERE	Analyse
Prädefinierte Sensitivitätsanalysen	
INCAT	Zeit bis zur ersten bestätigten aINCAT-Verschlechterung: - wie vom Prüfer beurteilt, mit der klinischen Verschlechterung wie sie im CRF festgehalten wurde ¹
	Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung: - Analyse unter Verwendung des Extreme-Case-Analysis - Analyse unter Verwendung der Mixed-Case Analysis)
	Das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung - Analyse basierend auf der PP Population
	Das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung - Analyse basierend auf der mITT-Population, jedoch ohne Teilnehmer, die in Stage A keinen bestätigten ECI hatten;
	Das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung - Analyse unter Verwendung der Sensitivitätsendpunkten für die Zeit zur Verschlechterung (Extreme-Case Analyse, Mixed-Case Analyse, wie vom Prüfarzt beurteilt)
	Das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung - Analyse unter der Verwendung der tatsächlichen Stratifikationswerten
	Das Cox-Proportional-Hazard-Modell und die Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung ² - die Analyse wird unter Verwendung der Stratifikationswerten wiederholt - vorherige CIDP-Medikation beim Screening: Behandlungsnaiv/Kortikosteroide/IVIg oder SCIg - Abnahme des aINCAT in Stage A: keine Veränderung/Abnahme ≥ 1 Punkt

Endpunkt	Analyse
ADHERE	Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: Die Zeit bis zur ersten Verschlechterung wird auf der Grundlage des ersten Besuchs berechnet, bei dem der Prüfer eine klinische Verschlechterung angegeben hat, wenn sich die Verschlechterung beim nächsten Besuch bestätigt. Wenn der Prüfer keine klinische Verschlechterung anzeigt, wird die Zeit bis zur ersten Verschlechterung zum Zeitpunkt der letzten verfügbaren Beurteilung durch den Prüfer zensiert. Teilnehmer, die die Studie ohne Bewertung durch den Prüfer nach der Ausgangsuntersuchung abbrechen, werden zum Zeitpunkt der ersten Dosis zensiert. 2: Die Stratifizierung, mit der die Analyse wiederholt wird, wird nicht in das Cox-Proportional-Hazard-Modell inkludiert.

Da ein Vergleich zur zVT im Rahmen der Studie ADHERE nicht erfolgt, entfällt die Darstellung von Sensitivitätsanalysen.

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.

Die folgenden Subgruppen waren in der ADHERE-Studie prädefiniert (siehe Tabelle 4-2). Die zugehörigen Analysen werden für die Zielpopulation in Stage B innerhalb des Moduls 4 vorgelegt. Für die einarmige Stage A wird von der Darstellung der Analysen abgesehen, da durch das einarmige Design keine Aussagen zu potenziellen Effektmodifikationen getroffen werden können.

Tabelle 4-5: Übersicht der prädefinierten Subgruppen und potenziellen Effektmodifikatoren der Studie ADHERE

Subgruppe	Ausprägung	Prädefiniert für Stage
Altersgruppe	18 – < 65 Jahre ≥ 65 Jahre	B
Geschlecht:	Weiblich Männlich	B
Region:	Nordamerika Asien Europa Rest der Welt	B
Schwergrad der Erkrankung (beim Screening):	CDAS 1 CDAS 2–4 CDAS 5	B
Abstammung:	Weiß Schwarz oder afroamerikanisch Asiatisch Andere	B
Körpergewicht in kg:	< 50 50 – < 75 75 – < 100 100 – < 125 ≥ 125	B
BMI beim Screening in kg/m ² :	Untergewichtig: < 18,5 Normalgewicht: 18,5 – < 25 Übergewichtig: 25 – < 30 Fettleibigkeit: ≥ 30	B
Stage B Behandlungsdauer:	≤ 8 Wochen	B

Subgruppe	Ausprägung	Prädefiniert für Stage
	8 Wochen - $\leq$ 26 Wochen > 26 Wochen	
Schweregrad der Erkrankung und Vortherapie:	CDAS $\geq$ 4 und Vortherapie mit IVIg, SCIg und/oder Kortikosteroiden; CDAS < 4 oder Vortherapie nicht mit IVIg, SCIg und/oder Kortikosteroiden	B
CIDP-Vortherapie beim Screening (für Stage B nach Stratifikation):	Keine Vortherapie ¹ Kortikosteroide ² IVIg oder SCIg	B
aINCAT Score:	Keine Veränderung des adjustierten INCAT Score während der Stage A; Abnahme des adjustierten INCAT um $\geq$ 1 Punkt während der Stage A	B
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: Behandlungsnaiv: Patienten ohne vorherige Behandlung und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening keine Behandlung mit monatlichen oder täglichen Kortikosteroiden, IVIg oder SCIg erfahren haben. 2: Pulstherapie oder orale Kortikosteroide äquivalent zu Prednisolon oder Prednison $\leq$ 10 mg pro Tag.		

4.2.5.6 Indirekte Vergleiche

Zurzeit sind internationale 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.

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.

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.

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.*

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

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.

- *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.*

Es wurden keine indirekten Vergleiche durchgeführt.

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 4-6: 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
ADHERE ARGX- 113-1802	ja	ja	abgeschlossen	Run-in: ≤ 12 Wochen Stage A: 4 – 12 Wochen Stage B: ≤ 48 Wochen	Efgartigimod Placebo

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-6 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.

Die Information hat den Stand 06.05.2025.

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle an, welche der in Tabelle 4-6 genannten Studien nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden. Begründen Sie dabei jeweils die Nichtberücksichtigung. Fügen Sie für jede Studie eine neue Zeile ein.

Tabelle 4-7: Studien des pharmazeutischen Unternehmers, die nicht für die Nutzenbewertung herangezogen wurden – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studienbezeichnung	Begründung für die Nichtberücksichtigung der Studie
Nicht zutreffend	

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.

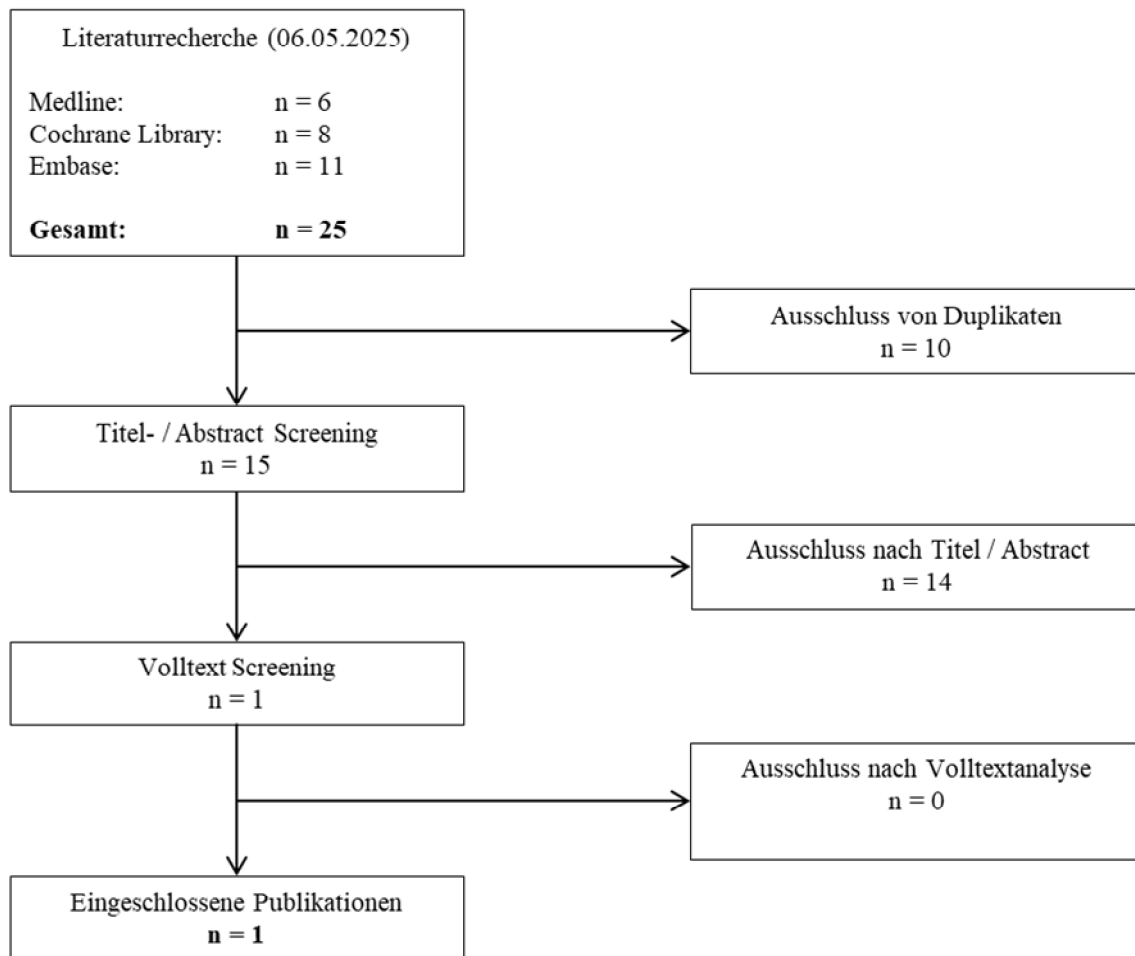


Abbildung 4-2: Flussdiagramm der bibliografischen Literaturrecherche – Suche nach randomisierten kontrollierten Studien mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Die bibliografische Literaturrecherche ergab insgesamt 25 Treffer. Nach Ausschluss von 10 Duplikaten wurden die verbleibenden 15 Publikationen von zwei Personen unabhängig voneinander basierend auf den in Abschnitt 4.2.2 definierten Ein- und Ausschlusskriterien nach Relevanz selektiert. Nach dem Screening von Titel und Abstract wurden 14 Publikationen ausgeschlossen. Es wurde 1 Publikation im Volltext gesichtet und letztlich als relevant eingeschlossen. Die Publikation von Allen *et al.* 2024 [33] bezieht sich auf die ADHERE-Studie.

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 4-6) 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 4-8: 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)
ADHERE ARGX-113-1802	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT04281472 [34] <u>EU-CTR</u> : 2019-003076-39 [35]	ja	ja	abgeschlossen
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 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.				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-8 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.

Die Information hat den Stand 06.05.2025.

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 4-6) 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 4-9: 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 Unternehmens enthalten (ja/nein)	Studie durch bibliografische Literaturrecherche identifiziert (ja/nein)	Studie durch Suche in Studienregistern / Studienergebnis datenbanken identifiziert (ja/nein)
Es wurden keine relevanten Quellen identifiziert.				
a: Quellen aus der Suche auf der Internetseite des G-BA				

Geben Sie an, welchen Stand die Information in Tabelle 4-9 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.

Die Information hat den Stand 06.05.2025.

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 4-10: 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])
ggf. Zwischenüberschrift zur Strukturierung des Studienpools						
placebokontrolliert						
ADHERE ARGX-113-1802	ja	ja	nein	ja [36]	ja [34; 35]	ja [33]
aktivkontrolliert, zweckmäßige Vergleichstherapie(n)						
Nicht zutreffend						
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. a: Bei Angabe „ja“ sind jeweils die Zitate der Quelle(n) (z. B. Publikationen, Studienberichte, Studienregister-einträge) 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. b: Studie, für die der Unternehmer Sponsor war. c: Zitat der Studienregistereinträge sowie, falls vorhanden, der in den Studienregistern aufgelisteten Berichte über Studiendesign und/oder -ergebnisse. d: Sonstige Quellen: Dokumente aus der Suche auf der Internetseite des G-BA.						

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 Ausmaßes des medizinischen Nutzens und Zusatznutzens erfolgt im vorliegenden Dossier auf Grundlage der 48-wöchigen randomisierten, Placebo-kontrollierten, doppelt-verblindeten Stage B der ADHERE-Studie. Die Charakterisierung der Studie sowie der Intervention wird nachfolgend dargestellt (Tabelle 4-11 und Tabelle 4-12).

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

Tabelle 4-11: 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
ADHERE ARGX- 113-1802	Stage A: offen, einarmig Stage B: RCT, doppelblind, parallel	Erwachsene mit CIDP (ITT) ProReAcT-Population (Efgartigimod Zielpopulation gemäß Modul 3,entsprechend dem Anwendungs- gebiet gemäß Fachinformation)	Erwachsene mit CIDP ITT Stage A: N = 322 Stage B: N = 221 Efgartigimod (n = 111) Placebo (n = 110) ProReAcT: Stage A: N = 139 Stage B: N = 95 Efgartigimod (n = 48) Placebo (n = 47)	Run-in: ≤ 12 Wochen Stage A: 4 – 12 Wochen Stage B: ≤ 48 Wochen Nachbeobachtung: 28 Tage <u>Datenschnitte:</u> Der erste Patient wurde am 15. April 2020 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient hat seine letzte Visite am 11. Mai 2023 abgeschlossen. Die Studie wurde beendet, als das 88. Ereignis in Stage B erreicht wurde, was gemäß der Stichprobengrößenberechnung der geplante Endpunkt war.	Weltweit (Belgien, China, Deutschland, Dänemark, Frankreich, Georgien, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Österreich, Polen, Rumänien, Russland, Serbien, Spanien, Taiwan, Türkei, Ukraine, United Kingdom, USA) 04/2020 – 05/2023	Stage A: <u>Primärer Endpunkt:</u> - Anteil der Patienten mit bestätigtem ECI; Stage B: <u>Primärer Endpunkt:</u> - INCAT <u>Patientenrelevante sekundäre Endpunkte:</u> - I-RODS - Mittlere Griffkraft - MRC- Summenscore - TUG-Test - EQ-5D VAS <u>Patientenrelevante explorative Endpunkte:</u> - BPI-SF - RT-FSS - HADS - PGIC

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
						<u>Sicherheit</u>
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: nach der zentilen Metrik.						

Tabelle 4-12: Charakterisierung der Interventionen – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Efgartigimod	Placebo	<i>ggf. weitere Spalten mit Behandlungscharakteristika z. B. Vorbehandlung, Behandlung in der Run-in-Phase etc.</i>
ADHERE ARGX-113-1802	Efgartigimod 1000 mg einmal pro Woche	Placebo einmal pro Woche	Run-In Phase: Patienten mussten ihre vorherige CIDP-Behandlung absetzen. Stage A: Alle Patienten erhielten Efgartigimod, und wenn sie gemäß ECI ansprachen, durften sie in Stage B übertreten. Stage B: Die Patienten wurden 1 : 1 randomisiert und erhielten dementsprechend Efgartigimod oder Placebo.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: definiert als Anstieg von ≥ 1 Punkt im aINCAT im Vergleich zur Basislinie der Stage B. Ein Anstieg um 1 Punkt musste bei einer nicht geplanten Visite 3 – 7 Tage nach dem ersten Anstieg des aINCAT um 1 Punkt bestätigt werden. Eine Bestätigung war für einen Anstieg von ≥ 2 Punkten im aINCAT im Vergleich zur Basislinie der Stage B nicht erforderlich.			

Patientenpopulationen, die im folgenden Dossier dargestellt werden

In den nachfolgenden Dossier-Abschnitten werden für die jeweiligen Endpunkte die Charakterisierung und Ergebnisse der Gesamtstudienpopulation (ITT) und der Zielpopulation (ProReAcT) dargestellt, die der für die Nutzenbewertung relevanten Teilpopulation der ITT-Population entspricht. Sie umfasst entsprechend dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation alle Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und vorheriger CIDP-Behandlung, mit einem besonders hohen therapeutischen Bedarf für eine wirksame Behandlungsalternative (siehe Tabelle 4-13). Patienten, die nach einer Behandlung als geheilt (≥ 5 Jahre nicht mehr unter Behandlung) gelten oder sich in Remission ($\geq 1 - < 5$ Jahren nicht mehr unter Behandlung) befinden, weisen keine aktive Erkrankung auf und gehören somit nicht zur Zielpopulation. Patienten, die sich unter Behandlung in einem stabilen Gesundheitszustand befinden und keine fortschreitenden oder rezidivierenden Symptome zeigen, sprechen gut auf die bisherige Therapie an und gehören ebenso nicht zur Zielpopulation. Patienten ohne Vorbehandlung sind vom Label ausgeschlossen und wurden dementsprechend in der Zielpopulation nicht berücksichtigt. Um eine Verbesserung ihres Krankheitsstatus zu ermöglichen, oder zumindest die Progression der CIDP aufzuhalten und bleibenden Schäden vorzubeugen, sind die Patienten der Zielpopulation auf eine wirksame und sichere Therapie mit einfacher Anwendung angewiesen.

Tabelle 4-13: Übersicht der dargestellten Populationen

	Beschreibung der Population
ITT-Population	Alle Patienten der ADHERE-Studie, die in die jeweilige Stage eingetreten sind.
ProReAcT-Population	Efgartigimod Zielpopulation (gemäß Modul 3) entsprechend dem Anwendungsgebiet gemäß Fachinformation
AB-Population	Alle Patienten der ADHERE-Studie, die in Stage A waren und anschließend in den Efgartigimod-Arm von Stage B randomisiert wurden.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

Der Fokus des Moduls 4 liegt auf der Placebo-kontrollierten Stage B der ADHERE-Studie. Diese wird für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Abschnitt 4.3.1.3 dargestellt. Um ein vollumfängliches Bild der ADHERE-Studie zu erhalten, wird zusätzlich der primäre Endpunkt der einarmigen Stage A, in der die Patienten das erste Mal Efgartigimod erhielten, für die ITT und die ProReAcT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 im Detail dargestellt. Die deskriptiven Ergebnisse aller weiteren Endpunkte aus Stage A sind für die ITT-Population in Abschnitt 4.3.1.3 jeweils kurz zusammengefasst; ausführliche Darstellungen finden sich im Anhang 4-H. Ergänzend werden deskriptive Ergebnisse der AB-Population, also aller Patienten, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, dargestellt. Die zusammenfassende Beschreibung der im SAP präspezifizierten Endpunkte für Stage AB ermöglicht es, in Abschnitt 4.3.1.3 die Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod über den gesamten Behandlungszeitraum der Studie zu betrachten. Die detaillierten Ergebnisse der Stage AB sind im Anhang 4-H dargestellt. Eine detaillierte Übersicht aller im Dossier dargestellten Analysen der entsprechenden Stages findet sich auch in Tabelle 4-3.

In Tabelle 4-14 und Tabelle 4-15 werden die ITT und die ProReAcT der Stage B charakterisiert. Die Charakterisierung der ITT-Population in Stage A sowie der AB-Population in Stage AB sind im Anhang 4-H zu finden.

Die Angaben zur Charakterisierung der Studie, der Studienpopulation sowie der Intervention wurden dem Studienbericht [36], Studienprotokoll [37], dem SAP [38] der Studie ADHERE sowie den G-BA spezifischen Zusatzanalysen [39] entnommen.

Tabelle 4-14: Charakterisierung der Studienpopulation ITT in der Stage B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel – Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 111	Placebo N = 110
Baseline-Charakteristika		
Alter bei Einwilligungserklärung (Jahre), p = 0,0913		
n	111	110
Mittelwert	54,48	51,32
SD	13,18	14,47
Median	56,00	54,50
Minimum	22,00	20,00
Maximum	82,00	78,00
Alter bei Einwilligungserklärung, n (%), p = 0,7689		
18 - <65 Jahre	86 (77)	88 (80)
≥ 65 Jahre	25 (23)	22 (20)
Geschlecht bei Geburt, n (%), p = 0,7407		
Weiblich	38 (34)	41 (37)
Männlich	73 (66)	69 (63)
Abstammung, n (%), p = 0,9790		
Asiatisch	33 (30)	34 (31)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (1)	1 (1)
Gebürtiger Hawaiianer oder Bewohner anderer pazifischer Inseln	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch	73 (66)	71 (65)
Andere	2 (2)	1 (1)
Nicht angegeben	2 (2)	3 (3)
Ethnie, n (%), p = 0,3652		
Hispanisch oder Latino	9 (8)	4 (4)
Nicht hispanisch oder Latino	99 (89)	102 (93)
Keine Angabe	3 (3)	4 (4)
Japanische Studienteilnehmer, n (%), p = 0,8213		
Ja	10 (9)	8 (7)
Nein	101 (91)	102 (93)

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 111	Placebo N = 110
Baseline-Charakteristika		
Chinesische Studienteilnehmer, n (%), p = 0,4886		
Ja	21 (19)	26 (24)
Nein	90 (81)	84 (76)
Ostasiatische Studienteilnehmer, n (%), p = 0,8486		
Ja	32 (29)	34 (31)
Nein	79 (71)	76 (69)
Gewicht (kg), p = 0,1479		
n	111	110
Mittelwert	81,99	78,42
SD	18,97	17,61
Median	80,30	77,50
Minimum	40,30	45,40
Maximum	132,68	136,50
BMI (kg/m²), p = 0,0937		
n	111	110
Mittelwert	27,71	26,57
SD	5,35	4,75
Median	26,61	25,22
Minimum	16,43	18,59
Maximum	46,22	45,72
Region, n (%), p = 0,8838		
Nordamerika	14 (13)	17 (15)
Asien	32 (29)	34 (31)
Europa	40 (36)	37 (34)
Rest der Welt	25 (23)	22 (20)
Status bei Eintritt in Stage B, n (%), p = 0,1656		
Evidenz für ECI	107 (96)	101 (92)
Keine Evidenz für ECI	4 (4)	9 (8)
Zeit seit CIDP-Diagnose (Jahre), p = 0,9240		
n	111	110
Mittelwert	3,73	3,78
SD	4,40	4,68
Median	2,13	2,20

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 111	Placebo N = 110
Baseline-Charakteristika		
Minimum	0,01	0,00
Maximum	22,32	28,84
CIDP-Diagnose, n (%), p = 0,9791		
Typische CIDP	97 (87)	95 (86)
Atypische CIDP	14 (13)	15 (14)
CIDP-Diagnose (detailliert), n (%), p = 0,9764		
Typische CIDP	97 (87)	95 (86)
Atypische CIDP: asymmetrisch	6 (5)	7 (6)
Atypische CIDP: distal	7 (6)	7 (6)
Atypische CIDP: rein motorisch	1 (1)	1 (1)
CIDP-Krankheitsverlauf, n (%), p = 0,5905		
Progredient	62 (56)	57 (52)
Rückfällig	49 (44)	53 (48)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Status der CIDP-Krankheitsaktivität², n (%), p = 0,7484		
2	1 (1)	0 (0)
3	28 (25)	29 (26)
4	8 (7)	5 (5)
5	74 (67)	76 (69)
Vorherige CIDP-Therapie (Screening), n (%), p = 0,8882		
Kortikosteroide	26 (23)	24 (22)
IVIg oder SCIg	49 (44)	47 (43)
Behandlungsnaiv	36 (32)	39 (35)
Stratifizierungsfaktor - Vorherige CIDP-Therapie (Randomisierung), n (%), p = 1,0000		
Kortikosteroide	24 (22)	23 (21)
IVIg oder SCIg	48 (43)	48 (44)
Behandlungsnaiv ¹	39 (35)	39 (35)
Stratifizierungsfaktor - aINCAT-Score Stage A, n (%), p = 1,0000		
Kein Abfall des aINCAT Scores während Stage A	36 (32)	35 (32)
Abfall des aINCAT Scores von ≥ 1 Punkt während Stage A	75 (68)	75 (68)

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 111	Placebo N = 110
Baseline-Charakteristika		
Totaler INCAT Score - Stage B Baseline, p = 0,2196		
n	111	110
Mittelwert	3,07	3,33
SD	1,51	1,57
Median	3,00	3,00
Minimum	0,00	0,00
Maximum	8,00	7,00
I-RODS-Score - Stage B Baseline, p = 0,2747		
n	111	110
Mittelwert	53,61	51,15
SD	17,91	15,37
Median	51,00	48,00
Minimum	19,00	22,00
Maximum	100,00	100,00
Durchschnittliche Griffkraft - dominante Hand - Stage B Baseline (kPa), p = 0,3471		
n	111	110
Mittelwert	54,92	58,01
SD	23,64	25,09
Median	56,00	54,50
Minimum	0,00	0,00
Maximum	105,00	125,00
Durchschnittliche Griffkraft - nicht-dominante Hand - Stage B Baseline (kPa), p = 0,7047		
n	111	110
Mittelwert	55,35	56,71
SD	28,29	24,80
Median	55,00	52,50
Minimum	0,00	3,00
Maximum	203,00	117,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: Behandlungснаiv: Patienten ohne vorherige Behandlung und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening keine Behandlung mit monatlichen oder täglichen Kortikosteroiden, IVIg oder SCIG erfahren haben. 2: Einteilung nach CDAS-Score Quelle: [39]		

Tabelle 4-15: Charakterisierung der Zielpopulation ProReAcT in der Stage B – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel - Demografische und krankheitsspezifische Charakteristika der Patienten

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 48	Placebo N = 47
Baseline-Charakteristika		
Alter bei Einwilligungserklärung (Jahre), p = 0,0734		
n	48	47
Mittelwert	54,21	49,17
SD	12,43	14,57
Median	55,50	48,00
Minimum	26,00	21,00
Maximum	73,00	78,00
Alter bei Einwilligungserklärung, n (%), p = 1,0000		
18 - <65 Jahre	38 (79)	38 (81)
≥ 65 Jahre	10 (21)	9 (19)
Geschlecht bei Geburt, n (%), p = 0,7217		
Weiblich	18 (38)	15 (32)
Männlich	30 (62)	32 (68)
Abstammung, n (%), p = 1,0000		
Asiatisch	17 (35)	17 (36)
Schwarz oder afroamerikanisch	1 (2)	0 (0)
Gebürtiger Hawaiianer oder Bewohner anderer pazifischer Inseln	0 (0)	0 (0)
Kaukasisch	28 (58)	27 (57)
Andere	1 (2)	1 (2)
Nicht angegeben	1 (2)	2 (4)
Ethnie, n (%), p = 0,2516		
Hispanisch oder Latino	5 (10)	1 (2)
Nicht hispanisch oder Latino	41 (85)	42 (89)
Keine Angabe	2 (4)	4 (9)
Japanische Studienteilnehmer, n (%), p = 0,3553		
Ja	8 (17)	4 (9)
Nein	40 (83)	43 (91)

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 48	Placebo N = 47
Baseline-Charakteristika		
Chinesische Studienteilnehmer, n (%), p = 0,4319		
Ja	9 (19)	13 (28)
Nein	39 (81)	34 (72)
Ostasiatische Studienteilnehmer, n (%), p = 1,0000		
Ja	17 (35)	17 (36)
Nein	31 (65)	30 (64)
Gewicht (kg), p = 0,1224		
n	48	47
Mittelwert	81,75	76,05
SD	20,32	15,01
Median	80,40	74,90
Minimum	40,30	45,40
Maximum	119,60	116,00
BMI (kg/m²), p = 0,0271		
n	48	47
Mittelwert	27,80	25,66
SD	5,34	3,81
Median	27,22	24,68
Minimum	16,43	20,15
Maximum	40,94	34,26
Region, n (%), p = 0,1583		
Nordamerika	9 (19)	2 (4)
Asien	17 (35)	17 (36)
Europa	18 (38)	22 (47)
Rest der Welt	4 (8)	6 (13)
Status bei Eintritt in Stage B, n(%), p = 0,4353		
Evidenz für ECI	46 (96)	43 (91)
Keine Evidenz für ECI	2 (4)	4 (9)
Zeit seit CIDP-Diagnose (Jahre), p = 0,5492		
n	48	47
Mittelwert	3,11	3,63
SD	4,32	4,02
Median	1,12	1,98

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 48	Placebo N = 47
Baseline-Charakteristika		
Minimum	0,01	0,00
Maximum	22,26	14,73
CIDP-Diagnose, n (%), p = 0,3553		
Typische CIDP	44 (92)	40 (85)
Atypische CIDP	4 (8)	7 (15)
CIDP-Diagnose (detailliert), n (%), p = 0,5715		
Typische CIDP	44 (92)	40 (85)
Atypische CIDP: asymmetrisch	1 (2)	3 (6)
Atypische CIDP: distal	3 (6)	3 (6)
Atypische CIDP: rein motorisch	0 (0)	1 (2)
CIDP-Krankheitsverlauf, n (%), p = 0,8378		
Progredient	23 (48)	21 (45)
Rückfällig	25 (52)	26 (55)
Unbekannt	0 (0)	0 (0)
Status der CIDP-Krankheitsaktivität², n (%), p = 0,3553		
2	0 (0)	0 (0)
3	0 (0)	0 (0)
4	8 (17)	4 (9)
5	40 (83)	43 (91)
Vorherige CIDP-Therapie (Screening), n (%), p = 0,6677		
Kortikosteroide	15 (31)	17 (36)
IVIg oder SCIg	33 (69)	30 (64)
Behandlungsnaiv ¹	0 (0)	0 (0)
Stratifizierungsfaktor - Vorherige CIDP-Therapie (Randomisierung), n (%), p = 0,9327		
Kortikosteroide	14 (29)	15 (32)
IVIg oder SCIg	32 (67)	30 (64)
Behandlungsnaiv	2 (4)	2 (4)
Stratifizierungsfaktor - aINCAT-Score Stage A, n (%), p = 0,8800		
Kein Abfall des aINCAT Scores während Stage A	16 (33)	14 (30)
Abfall des aINCAT Scores von ≥ 1 Punkt während Stage A	32 (67)	33 (70)

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod N = 48	Placebo N = 47
Baseline-Charakteristika		
Totaler INCAT Score - Stage B Baseline, p = 0,4601		
n	48	47
Mittelwert	3,25	3,00
SD	1,67	1,62
Median	3,00	3,00
Minimum	0,00	0,00
Maximum	8,00	7,00
I-RODS-Score - Stage B Baseline, p = 0,7112		
n	48	47
Mittelwert	52,31	53,64
SD	18,55	16,18
Median	51,00	50,00
Minimum	19,00	22,00
Maximum	100,00	100,00
Durchschnittliche Griffkraft - dominante Hand - Stage B Baseline (kPa), p = 0,0926		
n	48	47
Mittelwert	50,23	59,43
SD	25,25	27,41
Median	50,00	53,00
Minimum	0,00	0,00
Maximum	105,00	125,00
Durchschnittliche Griffkraft - nicht-dominante Hand - Stage B Baseline (kPa), p = 0,2836		
n	48	47
Mittelwert	51,15	57,02
SD	25,23	27,78
Median	50,00	53,00
Minimum	5,00	3,00
Maximum	105,00	115,00
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: Behandlungsnaiv: Patienten ohne vorherige Behandlung und Patienten, die innerhalb der letzten 6 Monate vor dem Screening keine Behandlung mit monatlichen oder täglichen Kortikosteroiden, IVIg oder SCIg erfahren haben. 2: Einteilung nach CDAS-Score Quelle: [39]		

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

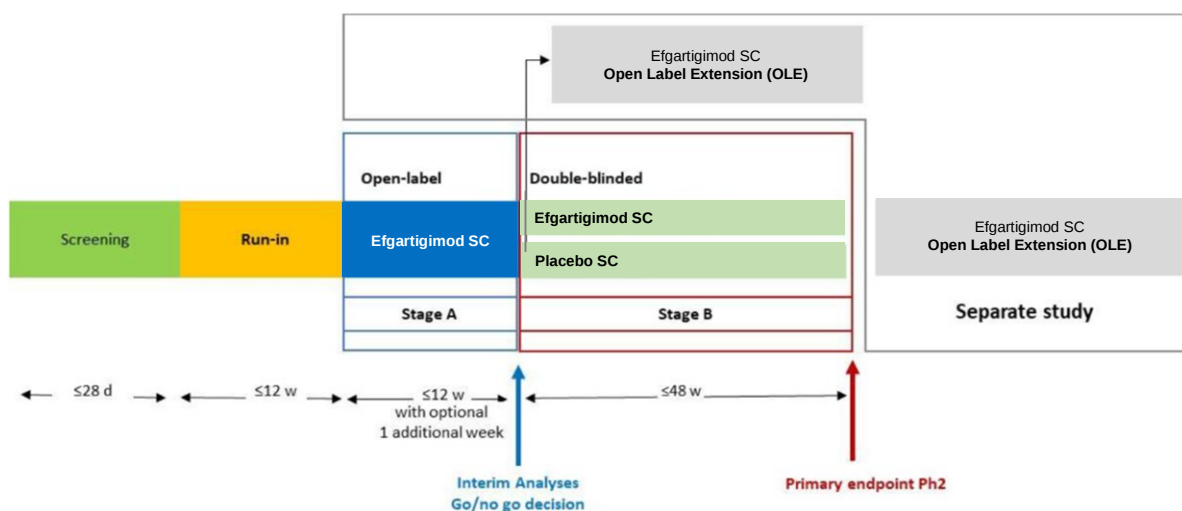


Abbildung 4-3: Schematisches Studiendesign der Studie ADHERE

Quelle: [36]; d = day, ECI = evidence of clinical improvement (Nachweis einer klinischen Verbesserung), IMP = investigational medicinal product (Studienmedikation), OLE = Open-Label-Extensionsstudie, SC = subkutan, w = Woche.

Die ADHERE-Studie ist globale, prospektive und pivotale Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, sowie der Immunogenität und pharmakokinetischen und -dynamischen Eigenschaften von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit CIDP. In der Screening Phase wurde die CIDP-Diagnose von einem unabhängigen CCC verifiziert. Patienten mit bestätigter CIDP konnten dann in die Run-in Phase übergehen. In der Run-in Phase setzten vorbehandelte Patienten ihre jeweilige Behandlung mit IVIg, SCIg oder Kortikosteroiden ab. Patienten die innerhalb von maximal 12 Wochen eine klinische Verschlechterung in Form eines ECMD und somit eine aktive CIDP-Erkrankung, die einer Behandlung bedarf, aufwiesen, traten in die Stage A ein. Behandlungsnaive Patienten wurden direkt in Stage A eingeschlossen, wenn bei ihnen in der letzten Zeit vor der Studie eine klinische Verschlechterung nachgewiesen wurde.

In der unverblindeten Stage A erhielten alle Patienten einmal wöchentlich eine subkutane Injektion von 1000 mg Efgartigimod in einem Zeitraum von bis zu 12 Wochen (mit einer optionalen zusätzlichen Woche zur Bestätigung des ECI). Die Patienten verblieben in der Stage A bis ein ECI in zwei aufeinanderfolgenden Wochen bestätigt wurde. Damit konnten sie in Stage B wechseln. Patienten, die keinen bestätigten Nachweis für eine klinische Verbesserung aufwiesen, mussten die Studie verlassen.

In der verblindeten Stage B wurden die Patienten mittels Interactive Response Technologie (IRT) in einem 1 : 1 Verhältnis randomisiert, um entweder einmal wöchentlich Injektionen mit 1000 mg Efgartigimod oder Placebo zu erhalten. Die Stratifizierung der Patienten in die beiden Gruppen erfolgte nach der Veränderung des aINCAT der Patienten während der Stage A und nach der vorherigen Behandlung (behandlungsnaiv, Kortikosteroide oder IVIg/SCIg). Patienten blieben bis zu 48 Wochen, bis sie eine klinische Verschlechterung aufwiesen oder bis zum Ende der Studie in Stage B.

Die Studie endete, sobald das 88. Ereignis für den primären Endpunkt in Stage B erreicht wurde. Alle Patienten die zum Zeitpunkt des 88. Ereignisses in der Run-In Phase, in Stage A oder Stage B waren, konnten in die OLE ADHERE+ übertreten. Außerdem konnten Patienten die 48 Wochen in Stage B verblieben oder während Stage B eine klinische Verschlechterung aufwiesen an der OLE teilnehmen.

Verblindung und Zwei-Ärztekonzept

Neben der doppelten Verblindung der Studienmedikation in Stage B der ADHERE-Studie wurde das Zwei-Ärzte-Konzept angewendet, um eine Verblindung bei der Bewertung der klinischen Endpunkte zu gewährleisten. Es gab einen behandelnden Arzt und einen bewertenden Arzt. Für jede Rolle wurde ein Stellvertreter in jedem Zentrum nominiert und somit sollten in jedem Zentrum insgesamt mindestens vier Mitarbeiter an der Behandlung und Bewertung der Patienten beteiligt sein. Der Prüfarzt, der für die Durchführung der Studie und für die Aufsicht über das Management der einzelnen Patienten im Zentrum verantwortlich war, sollte nicht die Rolle des bewertenden Arztes übernehmen.

Der behandelnde Arzt war für die gesamte Behandlung und klinische Betreuung der Patienten verantwortlich, einschließlich der Durchführung von körperlichen Untersuchungen, der Bewertung der Vitalzeichen und der Einschätzung subjektiver Befunde und UE und deren Dokumentation. Er war auch für die verblindete Zuweisung über die IRT und Überwachung der Verabreichung des Studienmedikaments zuständig und hatte Zugriff auf die Ergebnisse von ECI und ECMD, um diese in die elektronische Patientenakte hochzuladen und entsprechende Maßnahmen zu ergreifen.

Der bewertende Arzt hingegen war für die Bewertung des aINCAT- und I-RODS-Scores sowie aller standardisierten neurologischen Beurteilungen wie der mittleren Griffkraft, des MRC-Scores und des TUG-Tests verantwortlich. Er führte auch die Bewertung der klinischen Verschlechterung durch und überwachte die Anwendung von PRO Tools wie dem EQ-5D-5L-Fragebogen. Während der gesamten Studiendauer erhielt der bewertende Arzt keine

behandlungsbezogenen Informationen oder Informationen zu Nebenwirkungen, um eine unvoreingenommene Beurteilung zu gewährleisten.

Sowohl der behandelnde als auch der bewertende Arzt waren verblindet.

Datenschnitt

Gemäß SAP war eine Interimsanalyse geplant, sobald 30 Patienten das Ende der Stage A erreicht hatten. Diese Interimsanalyse beinhaltet also nur deskriptive Daten aus der Stage A. Darüber hinaus wurde im SAP festgelegt, dass die Studie gestoppt werden sollte, sobald 88 Ereignisse für den primären Endpunkt in Stage B beobachtet wurden. Der letzte Patient hat seine letzte Visite am 11. Mai 2023 abgeschlossen.

Behandlungsdauer

Die geplante Behandlungsdauer kann der obigen Beschreibung des Studiendesigns entnommen werden und betrug bis zu 60 Wochen, angefangen von Stage A bis zum Ende von Stage B.

In der Stage A konnten Patienten maximal 12 Dosen über 12 Wochen hinweg erhalten. Eine 13. Dosis in Woche 13 war optional und konnte nur verabreicht werden, wenn die Bestätigung der ersten Verbesserung gemäß ECI ausstand. Außerdem war die Behandlungsdauer in Stage A zeitlich durch das Ansprechen des jeweiligen Patienten in Form eines ECI begrenzt. Nach dem ECI gingen die Patienten in Stage B über. Im Median erhielten die Patienten der ITT-Population 3,8 Wochen und in der ProReAcT-Population 3,29 Wochen Efgartigimod in Stage A.

Tabelle 4-16: Behandlungsdauer in Stage A für die ITT-Population

	Efgartigimod (N = 322)
Behandlungsdauer in Wochen	
n	322
Mittelwert (SD)	5,2 (3,28)
Median (min, max)	3,8 (0; 13)
Quelle: Tabelle 13 CSR [36]	

Tabelle 4-17: Behandlungsdauer in Stage A für die ProReAcT-Population

	Efgartigimod (N = 139)
Behandlungsdauer in Wochen	
n	139
Mittelwert (SD)	4,8 (3,06)
Median (min, max)	3,29 (0; 13)
Quelle: [39]	

Die Stage B war auf 48 Wochen begrenzt und es zeigte sich ein deutlicher Unterschied in der durchschnittliche Behandlungsdauer zwischen den beiden Behandlungsarmen. Die Behandlung mit Efgartigimod betrug im Median 22,3 Wochen (ITT-Population) und 22,7 Wochen (ProReAcT-Population), während diejenigen Patienten, die Placebo erhielten, früher die Studie verließen und somit im Median nur rund 11 Wochen (ITT-Population) bzw. 5,1 Wochen (ProReAcT-Population) behandelt wurden.

Tabelle 4-18: Behandlungsdauer in Stage B für die ITT-Population

	Efgartigimod (N = 111)	Placebo (N = 110)
Behandlungsdauer in Wochen		
n	111	110
Mittelwert (SD)	25,1 (17,17)	18,7 (16,88)
Median (min, max)	22,3 (1,0; 49,0)	11,1 (1,0; 48,0)
Quelle: Tabelle 14 CSR [36]		

Tabelle 4-19: Behandlungsdauer in Stage B für die ProReAcT-Population

	Efgartigimod (N = 48)	Placebo (N = 47)
Behandlungsdauer in Wochen		
n	48	47
Mittelwert (SD)	25,1 (16,87)	13,2 (14,13)
Median (min, max)	22,7 (1,0; 49,0)	5,1 (1,0; 48,0)
Quelle: [39]		

Nach ihrer letzten Behandlung wurden die Patienten noch mindestens 4 Wochen hinsichtlich Nebenwirkungen beobachtet.

Übertragbarkeit der Ergebnisse der Studie ADHERE auf den deutschen Versorgungskontext

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienteilnehmer die typische CIDP-Population gemäß Fachliteratur widerspiegeln. Die Mehrheit der ProReAcT-Population befand sich im typischen Erkrankungsalter zwischen 40 und 60 Jahren, mit einem Medianalter von 54 Jahren in der Efgartigimod-Gruppe und 49 Jahren in der Placebo-Gruppe bei Studieneintritt [3; 36]. Männer, die doppelt so häufig an CIDP erkrankten wie Frauen, machten 65 % der Studienteilnehmer aus [40-42]. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Abstammung (Efgartigimod: 58 % bzw. Placebo: 57 %). Zudem litten 92 % bzw. 85 % der ProReAcT-Population an der typischen Form von CIDP. Diese Verteilung mit einem

großen Anteil von Patienten mit typischer CIDP und einem kleinen Anteil mit einer CIDP-Variante entspricht der beschriebenen Prävalenz [40-42].

4.3.1.2.2 Verzerrungspotenzial 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 4-20: Verzerrungspotenzial auf Studienebene – RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz	Verdeckung der Gruppenzuteilung	Verblindung		Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial auf Studienebene
			Patient	Behandelnde Personen			
ADHERE - Stage B	ja	ja	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Die multizentrische ADHERE-Studie gliedert sich in zwei Behandlungsphasen. Für die Darstellung der Ergebnisse im vorliegenden Modul ist ausschließlich Stage B relevant, da nur für diese Stage komparative Daten vorliegen. Stage B ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase mit einer Dauer von bis zu 48 Wochen. Die Patienten wurden auf die beiden Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo im Verhältnis 1 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels IRT. Die Patienten werden entsprechend ihrer vorherigen CIDP-Medikation und der Abnahme des adjustierten INCAT während der Stage A stratifiziert. Patienten und behandelnde sowie bewertende Ärzte waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine Aspekte oder Hinweise identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen oder auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

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 4-21: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Endpunkt	Endpunkt untersucht in ADHERE-Studie
Mortalität	
Anzahl der Todesfälle	● im Rahmen der Sicherheit
Morbidität	
ECI	●
aINCAT – klinische Verschlechterung/Verbesserung	●
I-RODS	●
Mittlere Griffkraft	●
MRC-Summenscore	●
TUG-Test	●
BPI-SF	●
RT-FSS	●
HADS	●
PGIC	●
EQ-5D VAS	●
Sicherheit	
UE (auch SOC und PT)	●
UE nach Schweregrad (auch SOC und PT)	●
SUE (auch SOC und PT)	●
Therapieabbrüche aufgrund von UE (deskriptiv: SOC und PT)	●
UESI „Infektionen“ (gesamt und nach Schweregrad)	●
IRR (gesamt und nach Schweregrad)	●
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ●: in ADHERE erhoben	

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.

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

4.3.1.3.1.1 Mortalität**4.3.1.3.1.1.1 Todesfälle – RCT**

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

Tabelle 4-22: Operationalisierung von Todesfällen

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Die Anzahl der Todesfälle wurde im Rahmen der Sicherheitsendpunkte erhoben. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Anzahl der Todesfälle - Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Anzahl der Todesfälle - o Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT - AB-Population in Stage AB: - o keine Todesfälle Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-23: Bewertung des Verzerrungspotenzials für Todesfälle mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfbereichs sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts Todesfälle ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In Stage A verstarben zwei Patienten. Die angegebenen Gründe waren bei einem Patienten die Verschlechterung der CIDP und bei dem anderen Patienten ein Herzstillstand. Der Prüfarzt sah keinen Zusammenhang zwischen den zum Tode führenden UE und Efgartigimod.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-24: Anzahl der Todesfälle – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	111	110	RR	OR	ARR
Anzahl der Todesfälle					
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,74	0,74	-0,01
Ja (%)	0 (0 %)	1 (1 %)	[0,173; 3,204]	[0,162; 3,363]	[-0,028; 0,009]
Nein (%)	111 (100 %)	109 (99 %)	0,6923	0,6947	0,3083

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	111	110	RR	OR	ARR
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]					

Tabelle 4-25: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod	Placebo
N	111	110
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (1 %)
Pneumonie (PT)	0 (0 %)	1 (1 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]		

Tabelle 4-26: Anzahl der Todesfälle – Stage B, ProReAct-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	48	47	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod					
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,65 [0,117; 3,633]	0,64 [0,104; 3,949]	-0,02 [-0,066; 0,020]
Ja (%)	0 (0 %)	1 (2 %)	0,6264	0,6306	0,2972
Nein (%)	48 (100 %)	46 (98 %)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]					

Tabelle 4-27: Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod	Placebo
N	48	47
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von Tod nach allen SOC und PT – deskriptive Darstellung, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (2 %)
Pneumonie (PT)	0 (0 %)	1 (2 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]		

In Stage B verstarb ein Patient im Placebo-Arm. Dieser Patient gehörte sowohl der ITT- als auch der ProReAcT-Population an. Der angegebene Grund war eine Pneumonie.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die zu Beginn der Stage A Efgartigimod erhielten und anschließend in den Efgartigimod-Arm der Stage B randomisiert wurden, wurden über die gesamte Dauer ihrer Efgartigimod-Therapie beobachtet. Keiner der Patienten, die über den Zeitraum der Stage A hinaus mit Efgartigimod behandelt wurden, ist verstorben.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2 Morbidität

4.3.1.3.1.2.1 ECI – RCT

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 Endpunkt ECI

Studie	Operationalisierung												
ADHERE	Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Stage A war der Anteil der Patienten, die einen Nachweis einer klinischen Verbesserung (Evidence of Clinical Improvement, ECI) in Stage A aufwiesen. Um in die Stage B übertreten zu können, mussten die Patienten mit einem bestätigten ECI in zwei aufeinanderfolgenden Besuchen auf Efgartigimod ansprechen. Der Endpunkt ECI wurde ausschließlich in der einarmigen Stage A erhoben und wird hier im Detail dargestellt, da er die Grundlage der Selektion für die Stage B bildet und somit relevante Informationen zu Stage B und zum Verständnis der ADHERE-Studie liefert. Ein ECI wurde für Patienten, die bereits eine Behandlung erhalten haben, wie folgt definiert: Patienten, die sich in der Run-in Phase in ihrem aINCAT (siehe Operationalisierung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.2) verschlechtert haben, mussten eine Verbesserung in ihrem aINCAT während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert der Stage A aufweisen. Patienten, die sich in der Run-in Phase nicht in ihrem aINCAT verschlechtert haben, jedoch eine Verschlechterung auf der I-RODS (siehe Operationalisierung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.3) und/oder in ihrer mittleren Griffkraft (siehe Operationalisierung Abschnitt 4.3.1.3.1.2.4) während der Run-in Phase zeigten, konnten den ECI auf verschiedene Arten zeigen: 1. Durch eine Verbesserung in ihrem aINCAT während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert der Stage A. 2. Durch eine Verbesserung auf der I-RODS während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert der Stage A, wenn ihre Verschlechterung in der Run-in Phase einzig auf der I-RODS stattfand. 3. Durch eine Verbesserung in ihrer mittleren Griffkraft während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert der Stage A, wenn ihre Verschlechterung in der Run-in Phase einzig in der mittleren Griffkraft stattfand. 4. Durch eine Verbesserung entweder auf der I-RODS und/oder in der mittleren Griffkraft während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert der Stage A, wenn die Verschlechterung auf der I-RODS und in der mittleren Griffkraft stattfand. Behandlungsnaive Patienten, die nicht in die Run-In Phase eingetreten sind, konnten den ECI durch eine Verbesserung in ihrem aINCAT während der Stage A im Vergleich zum Baseline-Wert in der Stage A zeigen. Die MCID, um mit den entsprechenden Instrumenten eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurden entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinie der EAN/PNS wie folgt gemäß SAP prädefiniert [3]: <table><tr><th>Instrument</th><th>Verbesserung</th><th>Verschlechterung</th></tr><tr><td>aINCAT</td><td>Abnahme ≥ 1 Punkt</td><td>Anstieg ≥ 1 Punkt</td></tr><tr><td>I-RODS</td><td>Anstieg ≥ 4 Punkte</td><td>Abnahme ≥ 4 Punkte</td></tr><tr><td>Mittlere Griffkraft</td><td>Anstieg von ≥ 8 kPa</td><td>Abnahme ≥ 8 kPa</td></tr></table> Der ECI wird durch die jeweiligen bewertenden Ärzte bei den Visiten erhoben. Um einen „bestätigten ECI“-Status zu erhalten, mussten die CIDP-Patienten mindestens 4 Dosen erhalten haben und bei zwei aufeinanderfolgenden Visiten auf dem gleichen Effizienz-Instrument einen	Instrument	Verbesserung	Verschlechterung	aINCAT	Abnahme ≥ 1 Punkt	Anstieg ≥ 1 Punkt	I-RODS	Anstieg ≥ 4 Punkte	Abnahme ≥ 4 Punkte	Mittlere Griffkraft	Anstieg von ≥ 8 kPa	Abnahme ≥ 8 kPa
Instrument	Verbesserung	Verschlechterung											
aINCAT	Abnahme ≥ 1 Punkt	Anstieg ≥ 1 Punkt											
I-RODS	Anstieg ≥ 4 Punkte	Abnahme ≥ 4 Punkte											
Mittlere Griffkraft	Anstieg von ≥ 8 kPa	Abnahme ≥ 8 kPa											

Studie	Operationalisierung
	ECI aufweisen. Falls eine Verbesserung auf verschiedenen Instrumenten zu unterschiedlichen Zeitpunkten beobachtet wird, wird zunächst die erste Verbesserung berücksichtigt, unabhängig davon, auf welchem Instrument sich der Teilnehmer verbessert hat. Nur wenn die Verbesserung vom ersten Zeitpunkt nicht in einer nachfolgenden Visite bestätigt werden kann, wird die Verbesserung zum nächsten Zeitpunkt (auf dem anderen Instrument) für die Bewertung der bestätigten Verbesserung herangezogen. Bei der mittleren Griffkraft gilt eine Verbesserung in einer Hand, gefolgt von einer Verbesserung in der anderen Hand, ebenfalls als bestätigte Verbesserung. Patienten wurden als ECI-Responder angesehen, wenn sie mindestens einen bestätigten ECI-Status in der Stage A aufwiesen. Patienten ohne Baseline-Wert werden als ECI-Non-Responder betrachtet. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Der ECI ist der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Stage A und bildet die Grundlage für die Selektion der Patienten für die Stage B. Er liefert somit relevante Informationen für Stage B und das Verständnis der ADHERE-Studie, weshalb er trotz des einarmigen Designs in Stage A im Detail dargestellt wird. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage A nachfolgend dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage A: - o Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 Verzerrungspotenzials für ECI mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
Stage B	Nicht zutreffend.					

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Der Endpunkt ECI wurde ausschließlich in Stage A erhoben, um Patienten für die randomisierte Stage B zu selektieren. Aufgrund des einarmigen Designs ist grundsätzlich von einem hohen Verzerrungspotenzial auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

Tabelle 4-30: Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm
	Efgartigimod
N	322
Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A	
n (%)	322 (100 %)
Ereignisse (%)	214 (66 %)
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 26,143]
10. Perzentil (Wochen)	3,14
25. Perzentil (Wochen)	3,14
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	6,14 [4,429; 7,286]
75. Perzentil (Wochen)	10,14
90. Perzentil (Wochen)	NA
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]	

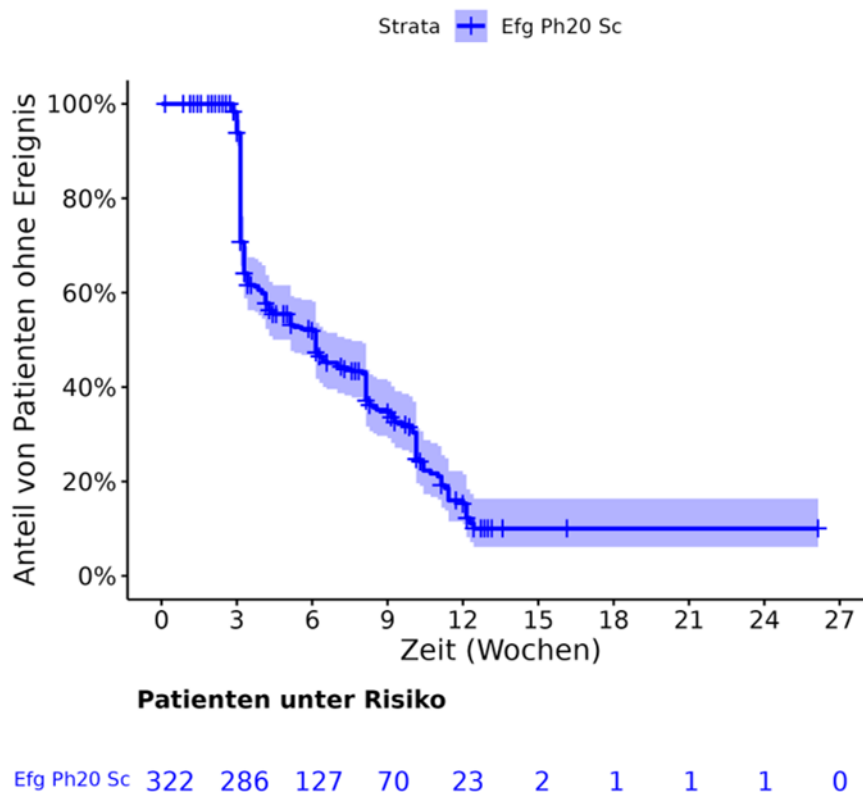


Abbildung 4-4: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ITT-Population

Tabelle 4-31: Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm
	Efgartigimod
N	139
Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A	
n (%)	139 (100 %)
Ereignisse (%)	94 (68 %)
[Min, Max] (Wochen)	[0,857; 16,143]
10. Perzentil (Wochen)	3,14
25. Perzentil (Wochen)	3,14
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	4,43 [3,286; 6,143]
75. Perzentil (Wochen)	10,00

ADHERE	Behandlungsarm
	Efgartigimod
N	139
90. Perzentil (Wochen)	12,43
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]	

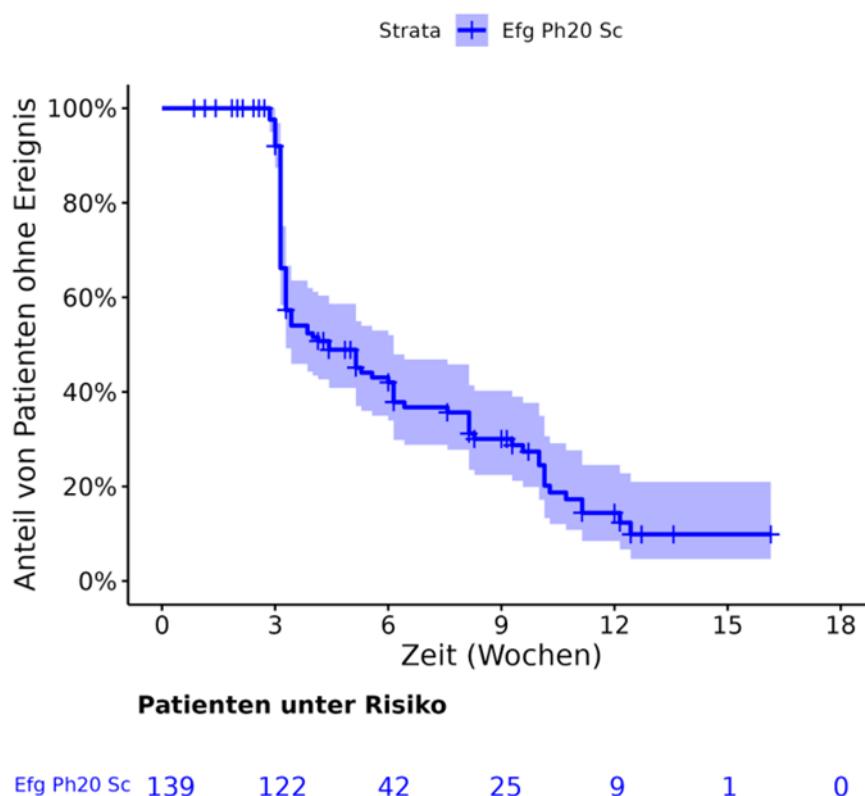


Abbildung 4-5: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI während der Stage A – Stage A, ProReAcT-Population

In der Stage A der ADHERE-Studie sprach die Mehrheit der Patienten in Form eines bestätigten ECI in klinisch relevantem Ausmaß auf die Behandlung mit Efgartigimod an.

In der ITT-Population hatten 66 % (214/322) und in der ProReAcT-Population 68 % (94/139) der Patienten einen bestätigten ECI.

Die mediane Zeit bis zum ersten bestätigten ECI betrug 6,14 Wochen (ITT) und 4,43 Wochen (ProReAcT).

Stage B (RCT)

Diese Art von Ansprechen wurde in Stage B nicht erhoben. Für die Stage B wurde eine Verschlechterung auf den Einzelinstrumenten aINCAT, I-RODS und der mittleren Griffkraft, im SAP prädefiniert und entsprechend erhoben. Die Verbesserung auf den Einzelinstrumenten wurde ebenfalls *post-hoc* analysiert und wird im Anhang 4-G dargestellt.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Da diese Art von Ansprechen in Stage B nicht erhoben wurde, kann sie auch nicht für die AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielt, dargestellt werden.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.2 aINCAT - Klinische Verschlechterung/Verbesserung – RCT

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

Tabelle 4-32: Operationalisierung des aINCAT

Studie	Operationalisierung						
ADHERE	Anhand des präspezifizierten Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT)-Scores wurde die funktionelle Beeinträchtigung der Arme und Beine festgestellt. Die Skala umfasst 10 Punkte und setzt sich aus 0 – 5 Punkten für die funktionelle Beeinträchtigung der Arme und 0 – 5 Punkten für die funktionelle Beeinträchtigung der Beine zusammen. Für den aINCAT werden Veränderungen der funktionellen Beeinträchtigung der oberen Extremitäten von 0 (normal) auf 1 Punkt (leichte Symptome) oder von 1 Punkt auf 0 Punkte nicht als Verschlechterung oder Verbesserung erfasst. Die Skala umfasst 10 Punkte, aufgeteilt in jeweils 0 – 5 Punkte für die Bewertung der Arm- und Beinfunktion. Für den adjustierten aINCAT werden Veränderungen der Funktion der oberen Extremitäten von 0 (normal) auf 1 Punkt (leichte Symptome) oder von 1 Punkt auf 0 Punkte nicht als Verschlechterung oder Verbesserung erfasst, da diese Veränderungen nicht als klinisch relevant angesehen werden. Die Punkte werden nach der folgenden Tabelle vergeben: <table border="1"> <tr> <td>Arm disability (05)</td><td> 0 = No upper limb problems 1 = Symptoms, in 1 or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: Doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handling small coins 2 = Symptoms, in 1 arm or both arms, affecting but not preventing any of the above-mentioned functions 3 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 1 or 2 of the above-mentioned functions 4 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 3 or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible 5 = Inability to use either arm for any purposeful movement </td></tr> <tr> <td>Leg disability (05)</td><td> 0 = Walking not affected 1 = Walking affected, but walks independently outdoors 2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, 1 arm) to walk outdoors 3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, 2 arms) to walk outdoors 4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help 5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help </td></tr> <tr> <td colspan="2">Overall disability = Arm disability + Leg disability</td></tr> </table> Die Erhebung des aINCAT Scores in der ADHERE-Studie wurde von geschultem und autorisiertem Personal an den Studienzentren durchgeführt und vom bewertenden Arzt überwacht. Für die Baseline-Werte (erste Visite der jeweiligen Phase) zur Run-in Phase, zur Stage A und zur Stage B wurde der reine INCAT-Wert ohne Adjustierung erhoben. Nach der jeweiligen Visite zu Baseline wurden die aINCAT-Werte basierend auf dem INCAT-Wert der jeweiligen Stage berechnet. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: Bei der ersten Visite am ersten Tag der Run-in Phase und dann alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zum ECMD oder dem Ende der Stage A zur Woche 12 der Run-in Phase. - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann wöchentlich ± 2 Tage entweder bis zum bestätigten ECI-Status bis zur 12. Visite (Woche 12) oder im Falle eines ECIs während der 12. Woche bis zur 13. Woche der Stage A. Beginnend bei der Visite 6 (Woche 6) war jede zweite Erhebung zur Visite nur notwendig, wenn die Patienten bei der vorherigen Visite eine Verbesserung aufwiesen. Außerdem wurde der INCAT einmal am Ende von Stage A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten, erhoben. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der	Arm disability (05)	0 = No upper limb problems 1 = Symptoms, in 1 or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: Doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handling small coins 2 = Symptoms, in 1 arm or both arms, affecting but not preventing any of the above-mentioned functions 3 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 1 or 2 of the above-mentioned functions 4 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 3 or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible 5 = Inability to use either arm for any purposeful movement	Leg disability (05)	0 = Walking not affected 1 = Walking affected, but walks independently outdoors 2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, 1 arm) to walk outdoors 3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, 2 arms) to walk outdoors 4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help 5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help	Overall disability = Arm disability + Leg disability	
Arm disability (05)	0 = No upper limb problems 1 = Symptoms, in 1 or both arms, not affecting the ability to perform any of the following functions: Doing all zips and buttons; washing or brushing hair; using a knife and fork together; handling small coins 2 = Symptoms, in 1 arm or both arms, affecting but not preventing any of the above-mentioned functions 3 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 1 or 2 of the above-mentioned functions 4 = Symptoms, in 1 arm or both arms, preventing 3 or all of the functions listed, but some purposeful movements still possible 5 = Inability to use either arm for any purposeful movement						
Leg disability (05)	0 = Walking not affected 1 = Walking affected, but walks independently outdoors 2 = Usually uses unilateral support (stick, single crutch, 1 arm) to walk outdoors 3 = Usually uses bilateral support (sticks, crutches, 2 arms) to walk outdoors 4 = Usually uses wheelchair to travel outdoors, but able to stand and walk a few steps with help 5 = Restricted to wheelchair, unable to stand and walk a few steps with help						
Overall disability = Arm disability + Leg disability							

Studie	Operationalisierung
	Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 4 Wochen $\pm$ 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit INCAT Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt der Stage B war die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung, die anhand des aINCAT erhoben wurde. Die MCID von einem Anstieg ≥ 1 Punkt des aINCAT wurde entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinie der EAN/PNS festgelegt [3]. Die klinische Verschlechterung wurde wie folgt prädefiniert: Anstieg ≥ 1 Punkt des aINCAT und Bestätigung dieses Anstiegs bei einer nachfolgenden Visite innerhalb 3 – 7 Tagen nach dem initialen Anstieg. Falls der initiale Anstieg ≥ 2 Punkte des aINCAT betrug, musste der Anstieg nicht erneut bestätigt werden. Die klinische Verbesserung wurde äquivalent zur klinischen Verschlechterung operationalisiert mit dem einzigen Unterschied, dass hier die Abnahme des aINCAT um ≥ 1 Punkt ausgewertet wurde. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - o Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) - AB-Population in Stage AB: - o Veränderung des aINCAT über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung des aINCAT gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Studie	Operationalisierung
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-33: Bewertung des Verzerrungspotenzials für aINCAT in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts aINCAT ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie sprach die Mehrheit der Patienten der ITT-Population (52 %) in Form einer klinischen Verbesserung, basierend auf dem aINCAT, auf eine Behandlung mit Efgartigimod an. Diese Patienten erfuhren eine deutliche und klinisch relevante Verbesserung ihrer Arm- und/oder Beinfunktion indem die funktionelle Beeinträchtigung genannter Extremitäten reduziert werden konnte. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 8,14 Wochen.

Ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population (9 %) zeigte eine klinische Verschlechterung basierend auf dem aINCAT. Da der Anteil der Patienten mit einer klinischen Verschlechterung nur gering war, können keine Aussagen zu der Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung getroffen werden.

Stage B (RCT)

Klinische Verschlechterung

Tabelle 4-34: Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,39 [0,253; 0,614] < 0,0001
Ereignisse (%)	31 (28 %)	59 (54 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	8,00	3,43	
25. Perzentil (Wochen)	16,43	5,14	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	20,00 [10,714; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

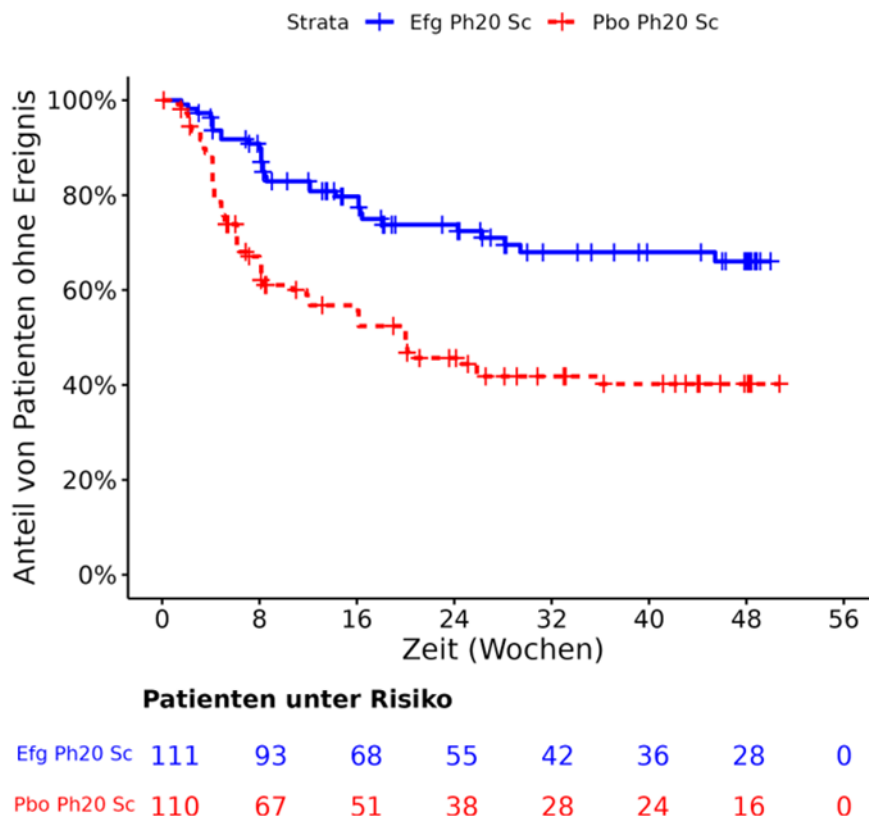


Abbildung 4-6: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-35: Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,27 [0,138; 0,523] < 0,0001
Ereignisse (%)	13 (27 %)	32 (68 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[1,286; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	8,29	3,57	
25. Perzentil (Wochen)	28,14	4,29	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [29,429; NA]	8,00 [4,857; 20,000]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	25,86	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

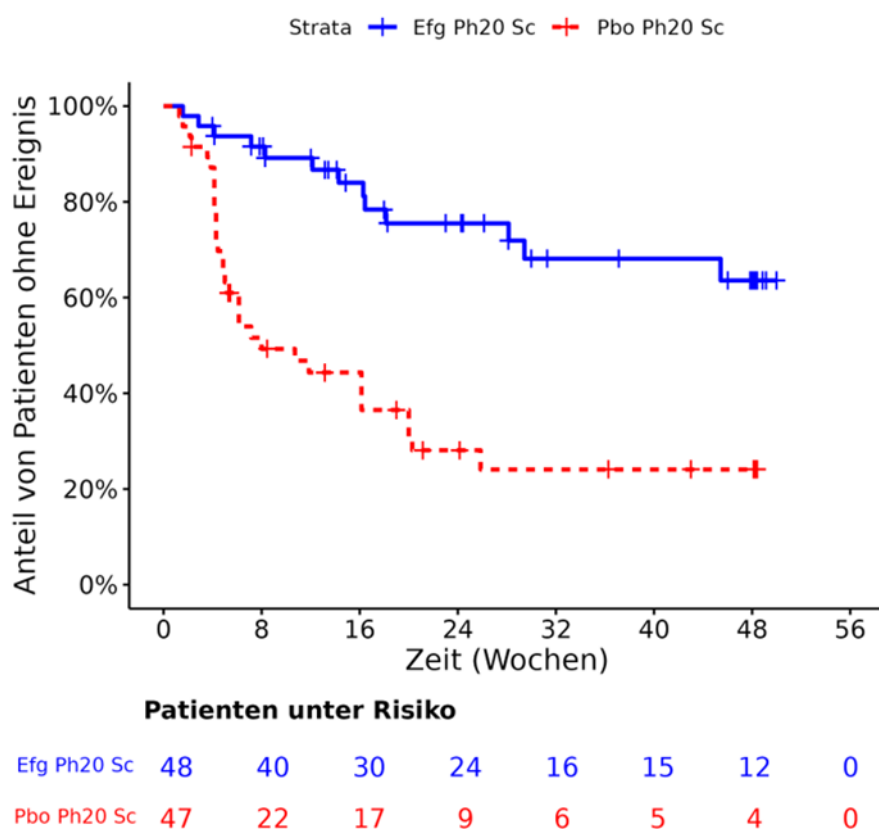


Abbildung 4-7: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung, der auf dem aINCAT basiert, zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod in der ITT-Population (HR: 0,39; 95 %-KI [0,253; 0,614];

$p < 0,0001$). In der ProReAcT-Population war der positive Effekt unter Efgartigimod noch stärker ausgeprägt (HR: 0,27; 95 %-KI [0,138; 0,523]; $p < 0,0001$).

Efgartigimod verlangsamt die CIDP-Progression gemessen mittels aINCAT um 61 % (ITT) bzw. um 73 % (ProReAcT) gegenüber Placebo. Somit konnten die Patienten die positiven Effekte auf die funktionelle Beeinträchtigung ihrer Arme und/oder Beine, die in Stage A unter Efgartigimod erzielt wurden, signifikant länger beibehalten.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, zeigten im Durchschnitt über diesen bis zu maximal 60 Wochen langen Zeitraum eine deutliche Verbesserung ihres aINCAT-Scores um 1,26 Punkte in den ersten 8 Wochen und einen stabilen weiteren Verlauf bis zum Ende der Stage B.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt. Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.3 I-RODS – RCT

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 I-RODS

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand der präspezifizierten und patientenberichteten Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) können die Beeinträchtigungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag erhoben werden. Die I-RODS wurde eigens zur Bewertung von Patienten mit inflammatorischen Neuropathien entworfen. Die Skala umfasst 24 tägliche Aktivitäten mit unterschiedlichen Schwierigkeitsgraden. Die CIDP-Patienten konnten dann angeben, ob die jeweilige Aktivität „nicht durchgeführt werden kann“ (0), „mit Schwierigkeiten durchgeführt werden kann“ (1), oder „ohne Schwierigkeit durchgeführt werden kann“ (2). Die Summe des I-RODS-Scores (0 – 48) wird dann in eine zentile Punktzahl umgewandelt, die von 0 (verheerendste Beeinträchtigungen in Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag) bis 100 Punkte (keine Beeinträchtigungen in Aktivitäten oder sozialer Partizipation im Alltag) reicht. Patienten konnten den Fragebogen selbstständig ausfüllen, während die Auswertung des Fragebogens von dem bewertenden Arzt überwacht wurde. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: Bei der ersten Visite am ersten Tag der Run-in Phase und dann alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zum ECMD oder dem Ende der Stage A zur Woche 12 der Run-in Phase. - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann wöchentlich ± 2 Tage entweder bis zum bestätigten ECI-Status oder bis zur 12. Visite (Woche 12) oder im Falle eines ECIs während der 12. Woche bis zur 13. Woche der Stage A. Außerdem wurde der I-RODS einmal am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten, erhoben. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit I-RODS Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MCID, um mit der I-RODS eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinie der EAN/PNS wie folgt präspezifiziert: Veränderung ≥ 4 Punkte der zentilen Punktzahl [3]. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

- ITT und ProReAcT-Population in Stage B:
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage B Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Bewertung inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)
 - o Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- AB-Population in Stage AB:
 - o Veränderung des I-RODS-Scores über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Verzerrungspotenzials für I-RODS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts I-RODS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie sprach die Mehrheit der Patienten der ITT-Population (64 %) in Form einer klinisch relevanten Verbesserung ihres I-RODS-Scores auf eine Behandlung mit Efgartigimod an. Diese Patienten dokumentierten mithilfe des Fragebogens einen Rückgang ihrer Beeinträchtigungen hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag über die Zeit. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 6 Wochen.

Ein Anteil der Patienten der ITT-Population (25 %) verschlechterte sich auf der I-RODS unter Behandlung mit Efgartigimod. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores wurde somit über den Zeitraum der Stage A nicht erreicht und kann nicht berichtet werden.

Stage B (RCT)***Verschlechterung des I-RODS-Score***Tabelle 4-38: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,54 [0,354; 0,814] 0,0034
Ereignisse (%)	40 (36 %)	57 (52 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 49,143]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	4,14	4,00	
25. Perzentil (Wochen)	8,29	4,29	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [35,286; NA]	12,14 [7,143; 36,143]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

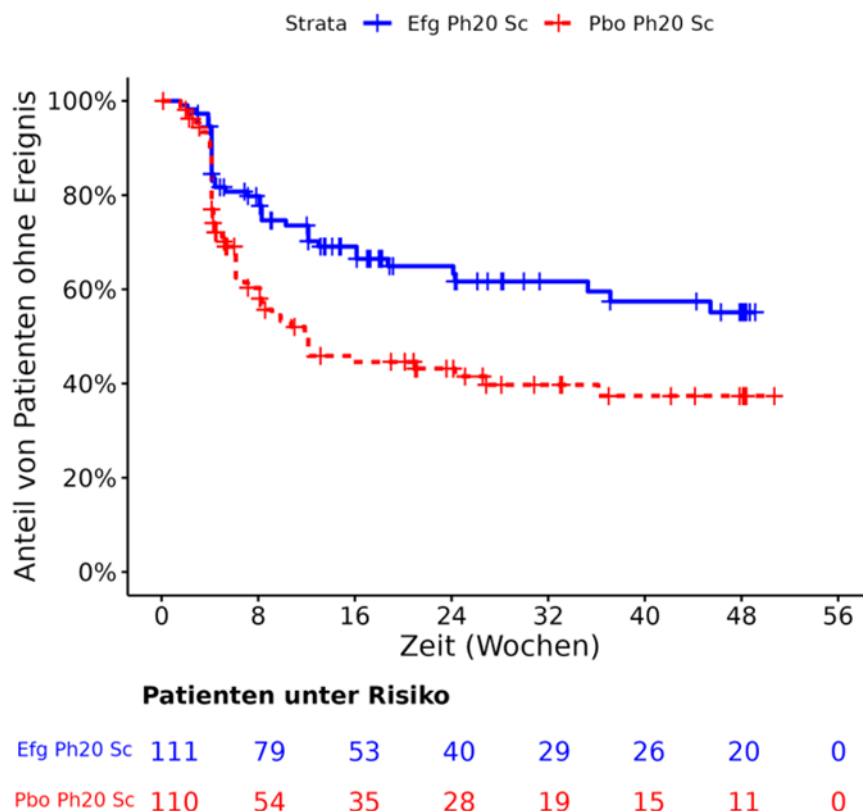


Abbildung 4-8: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-39: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod PH20 SC vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,40 [0,218; 0,734] 0,0031
Ereignisse (%)	18 (38 %)	31 (66 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 49,143]	[1,571; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	4,14	4,00	
25. Perzentil (Wochen)	8,29	4,29	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [18,714; NA]	7,14 [5,000; 10,714]	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod PH20 SC vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	
N	48	47	
75. Perzentil (Wochen)	NA	26,86	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

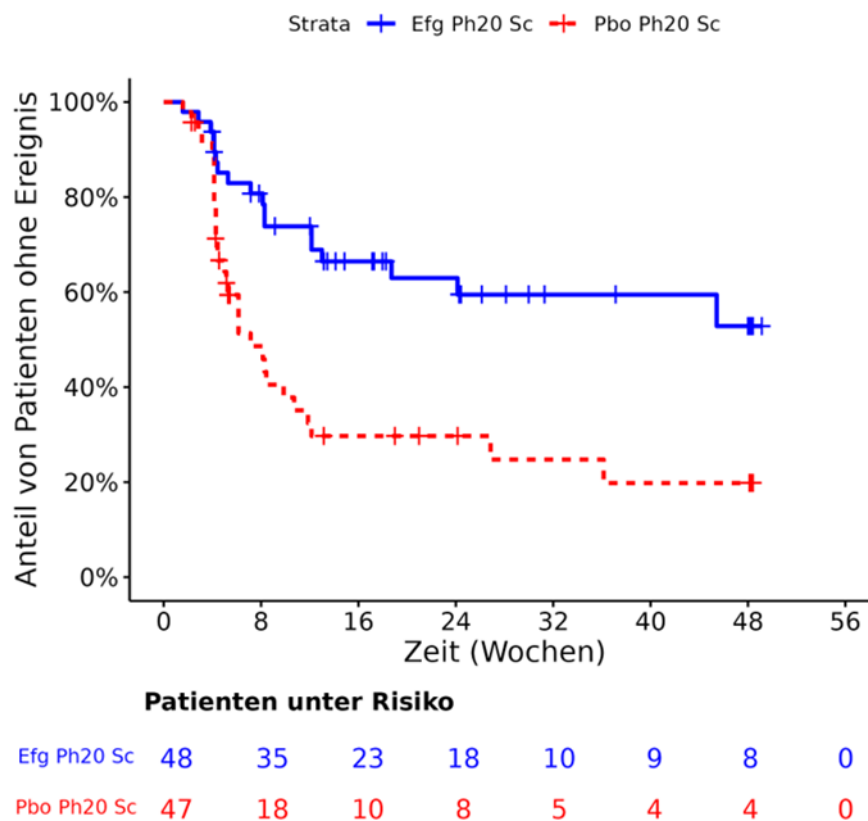


Abbildung 4-9: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod in der ITT-Population (HR: 0,54; 95 %-KI [0,354; 0,814]; $p = 0,0034$). In der ProReAcT-Population war der positive Effekt unter Efgartigimod noch stärker ausgeprägt (HR: 0,40; 95 %-KI [0,218; 0,734]; $p = 0,0031$).

Efgartigimod verlangsamt die CIDP-Progression der Patienten gemessen in Form der Beeinträchtigungen in ihren Aktivitäten und ihrer sozialen Partizipation im Alltag über den I-RODS-Score um 46 % (ITT) bzw. um 60 % (ProReAcT) gegenüber Placebo. Die mediane Zeit ohne Verschlechterung lag bei den Patienten im Placebo-Arm bei jeweils 12,14 Wochen (ITT) bzw. 7,14 Wochen (ProReAcT), während die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Efgartigimod-Arm wesentlich länger war und im Rahmen der 48-wöchigen Stage B in beiden Populationen (ITT und ProReAcT) nicht erreicht wurde.

Somit konnten die positiven klinisch relevanten Effekte im Alltag, die hinsichtlich des I-RODS-Scores in Stage A erzielt wurden, signifikant länger beibehalten werden.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, zeigten im Durchschnitt über diesen bis zu maximal 60 Wochen langen Zeitraum eine deutliche Verbesserung ihres I-RODS-Scores um durchschnittlich 15 Punkte in den ersten 16 Wochen. Diese Verbesserung überschreitet deutlich die MCID die beim I-RODS-Score bei 4 Punkten liegt. Die Patienten zeigten nach ihrer Verbesserung einen stabilen Verlauf bis zum Ende der Stage B. Lediglich zur Woche 60 nimmt der durchschnittliche I-RODS-Score wieder leicht ab, dies könnte darauf zurückgeführt werden, dass nur 5 % der Patienten den Fragebogen zu diesem Zeitpunkt ausgefüllt haben.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.4 Mittlere Griffkraft – RCT

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

Tabelle 4-40: Operationalisierung von der mittleren Griffkraft

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Um die präspezifizierte mittlere Griffkraft zu ermitteln, wurde ein Martin Vigorimeter für die Hand genutzt. Für jede Hand wurden 3 Messungen in willkürlicher Reihenfolge vorgenommen. Die Erhebung der Griffkraft fand immer ungefähr zur gleichen Tageszeit statt und zwischen den Messungen gab es eine Pause von 30 Sekunden. Am Ende wurde für jede Hand die mittlere Griffkraft ausgewertet. Die Auswertung der mittleren Griffkraft erfolgt durch den bewertenden Arzt. Im Falle einer Hausvisite wurde dem Patienten ein Gerät mit Videofunktion oder ein Telefon überreicht und der bewertende Arzt konnte die Messung über ein ähnliches Gerät zeitgleich überwachen. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: Bei der ersten Visite am ersten Tag der Run-in Phase und dann alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zum ECMD oder dem Ende der Stage A zur Woche 12 der Run-in Phase. - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann wöchentlich ± 2 Tage entweder bis zum bestätigten ECI-Status oder bis zur 12. Visite (Woche 12) oder im Falle eines ECIs während der 12. Woche bis zur 13. Woche der Stage A. Außerdem wurde die mittlere Griffkraft einmal am Ende von Stage A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten, erhoben. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: Am Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit der Erhebung der mittleren Griffkraft möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MCID, um mit der mittleren Griffkraft eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde entsprechend der Empfehlung der aktuellen Leitlinie der EAN/PNS wie folgt präspezifiziert: Veränderung ≥ 8 kPa [3]. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) - Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)

- o Kaplan-Meier Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) - AB-Population in Stage AB: - o Veränderung der mittleren Griffkraft der dominanten Hand über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung der mittleren Griffkraft der dominanten Hand gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung der mittleren Griffkraft der nicht-dominanten Hand über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung der mittleren Griffkraft der nicht-dominanten Hand gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-41: Bewertung des Verzerrungspotenzials für mittlere Griffkraft in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts mittlere Griffkraft ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie sprach die Mehrheit der Patienten der ITT-Population (71 %) mit einer klinisch relevanten Verbesserung der mittleren Griffkraft in mindestens einer der beiden Hände auf eine Behandlung mit Efgartigimod an. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 3,29 Wochen.

Ein Teil der Patienten der ITT-Population (24 %) zeigte eine Verschlechterung der mittleren Griffkraft in einer der beiden Hände. Die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft wurde somit über den Zeitraum der Stage A nicht erreicht und kann nicht berichtet werden.

Stage B (RCT)

Verschlechterung der mittleren Griffkraft

Tabelle 4-42: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,55 [0,371; 0,812] 0,0027
Ereignisse (%)	45 (41 %)	63 (57 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	4,14	3,86	
25. Perzentil (Wochen)	8,14	4,14	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [24,286; NA]	12,14 [7,143; 23,857]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

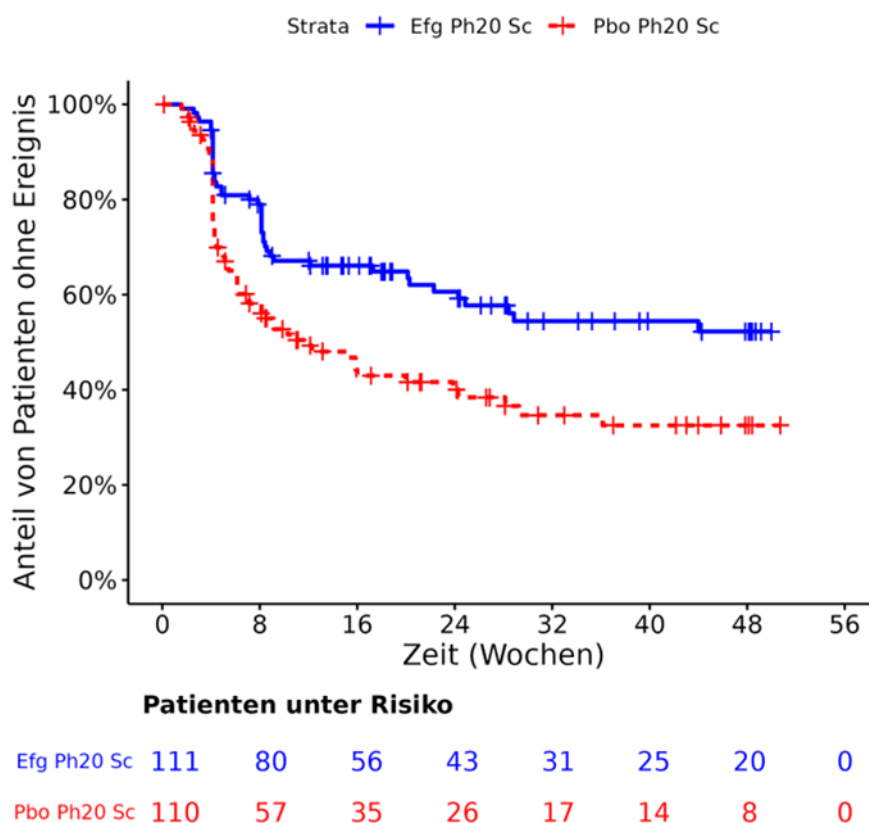


Abbildung 4-10: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-43: Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod PH20 SC vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,31 [0,164; 0,599] 0,0004
Ereignisse (%)	18 (38 %)	31 (66 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[2,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	4,29	4,00	
25. Perzentil (Wochen)	12,14	4,14	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [20,143; NA]	6,14 [4,429; 15,857]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	29,29	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

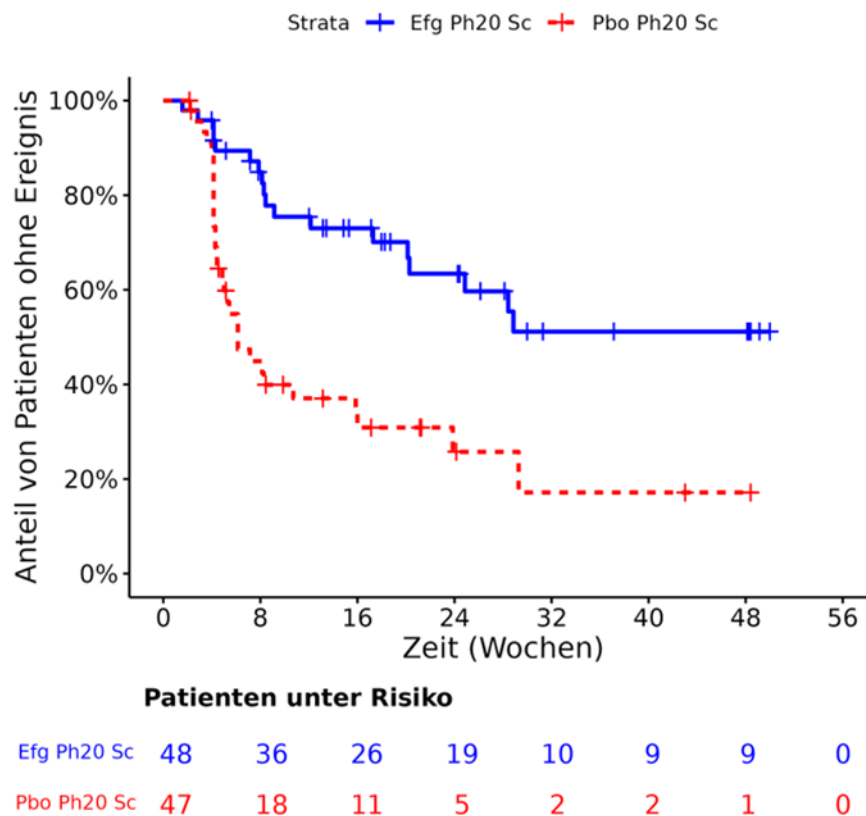


Abbildung 4-11: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod in der ITT-Population (HR: 0,55; 95 %-KI [0,371; 0,812]; $p = 0,0027$). In der ProReAcT-Population war der positive klinisch relevante Effekt unter Efgartigimod noch stärker ausgeprägt (HR: 0,31; 95 %-KI [0,164; 0,599]; $p = 0,0004$).

Efgartigimod verlangsamte die Progression der Muskelschwäche, einem der Leitsymptome der CIDP-Patienten, objektiv gemessen anhand der mittleren Griffkraft. Im Vergleich zum Placebo-Arm konnte die Progression der Muskelschwäche um 45 % in der ITT-Population und sogar um 69 % in der ProReAcT-Population verlangsamt werden. Die Zeit ohne Verschlechterung der mittleren Griffkraft wurde im 25. Perzentil um 4 Wochen (ITT) und 8 Wochen (ProReAcT) verlängert. Die mediane Zeit ohne Verschlechterung lag bei den Patienten im Placebo-Arm bei jeweils 12 Wochen (ITT) bzw. 6 Wochen (ProReAcT), während die mediane Zeit bis zur ersten Verschlechterung im Efgartigimod-Arm wesentlich länger war und im Rahmen der 48-wöchigen Stage B in beiden Populationen (ITT und ProReAcT) nicht erreicht wurde. Somit konnten die positiven Effekte auf die mittlere Griffkraft der Patienten, die in Stage A mit Efgartigimod erzielt wurden, signifikant länger unter Efgartigimod als unter Placebo beibehalten werden.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, zeigten über diesen bis zu maximal 60 Wochen langen Zeitraum eine deutliche Verbesserung der mittleren Griffkraft innerhalb der ersten 16 Wochen um durchschnittlich 20 kPa und einen stabilen weiteren Verlauf der mittleren Griffkraft bis zum Ende der Stage B.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.5 MRC-Summscore – RCT

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

Tabelle 4-44: Operationalisierung von MRC-Summscore

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand des präspezifizierten Medical Research Council (MRC)-Summscores wurde die motorische Stärke bzw. Schwäche verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen erhoben. Dafür wurden 6 Muskelgruppen (Abduktoren der Arme, Flexoren des Ellenbogens, Extensoren des Handgelenks, Flexoren der Hüfte, Extensoren des Knies, Dorsalflexoren des Fußes) bilateral anhand folgender Skala bewertet: 0= vollständige Lähmung 1= minimale Kontraktion 2= aktive Bewegung unter Aufhebung der Schwerkraft 3= schwache Kontraktion Gegen die Schwerkraft 4= aktive Bewegung Gegen die Schwerkraft und den Widerstand 5= normale Kraft Am Ende wurde die Summe der jeweiligen Punkte der 6 Muskelgruppen gebildet und ergab einen Wert zwischen 0 und 60. Die Bewertung des MRC-Summscores wurde vom bewertenden Arzt überwacht. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: Bei der ersten Visite am ersten Tag der Run-in Phase und dann alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zum ECMD oder dem Ende der Stage A zur Woche 12 der Run-in Phase. - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann wöchentlich ± 2 Tage entweder bis zum bestätigten ECI-Status oder bis zur 12. Visite (Woche 12) oder im Falle eines ECIs während der 12. Woche bis zur 13. Woche der Stage A. Beginnend bei der Visite 6 (Woche 6) war jede zweite Erhebung zur Visite nur notwendig, wenn die Patienten bei der vorherigen Visite eine Verbesserung aufwiesen. Außerdem wurde der MRC-Summscore einmal am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten, erhoben. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit Erhebung des MRC-Summscore möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MCID, um mit dem MRC-Summscore eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde wie folgt anhand der EAN/PNS-Leitlinie <i>post hoc</i> festgelegt: Veränderung ≥ 4 Punkte [3]. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt:

Studie	Operationalisierung
	- Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) - AB-Population in Stage AB: - o Veränderung des MRC-Summscores über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung des MRC-Summscores gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.	

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 4-45: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den MRC-Summscore in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts MRC-Summscore ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie sprach die Mehrheit der Patienten der ITT-Population (54 %) in Form einer klinisch relevanten Verbesserung ihres MRC-Summscores auf eine Behandlung mit Efgartigimod an. So zeigten diese Patienten eine Verbesserung der motorischen Stärke in verschiedenen Muskelgruppen, die maßgeblich für die Bewegung der Arme, des Ellenbogens, des Handgelenks, der Hüfte, des Knies oder des Fußes zuständig sind. Die mediane Zeit bis zum Ansprechen lag bei 6,14 Wochen.

Ein kleinerer Anteil der Patienten der ITT-Population (16 %) zeigte eine Verschlechterung ihres MRC-Summscores. Da der Anteil der Patienten mit einer klinischen Verschlechterung nur gering war, können keine Aussagen zu der Zeit bis zum Eintreten einer klinischen Verschlechterung getroffen werden.

Stage B (RCT)

Verschlechterung des MRC-Summscores

Tabelle 4-46: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summscores (≥ 4 Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert 0,51 [0,316; 0,831] 0,0067
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Ereignisse (%)	28 (25 %)	44 (40 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	4,14	4,14	
25. Perzentil (Wochen)	18,71	6,14	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [19,857; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

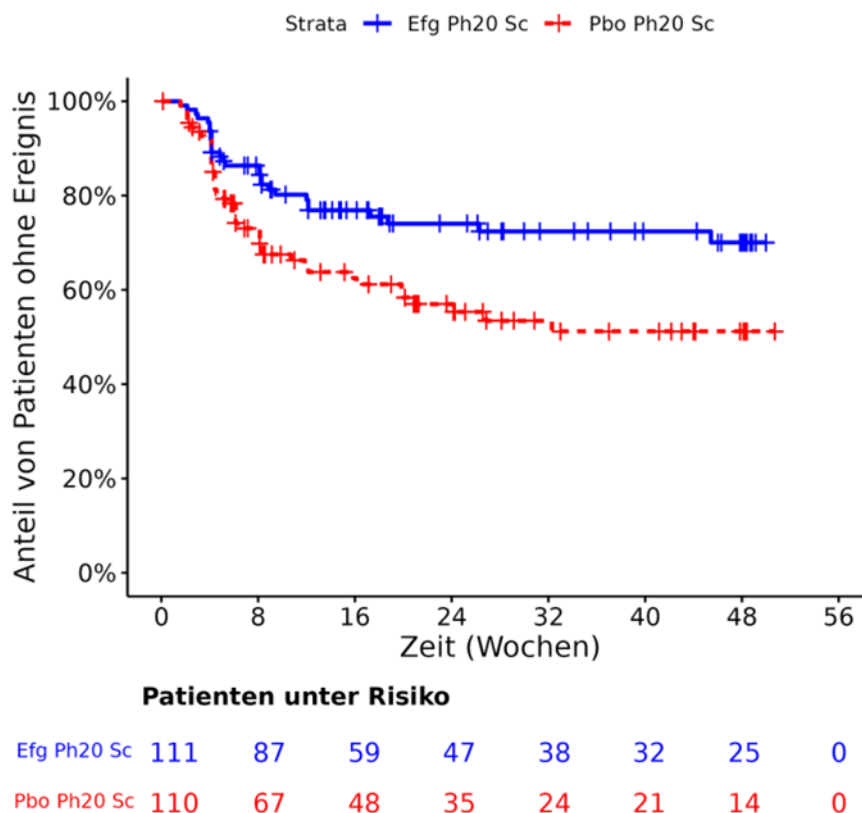


Abbildung 4-12: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-47: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,48 [0,235; 0,960] 0,0380
Ereignisse (%)	14 (29 %)	22 (47 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,571; 50,000]	[2,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	4,00	4,14	
25. Perzentil (Wochen)	17,29	4,57	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,429; NA]	20,00 [6,143; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

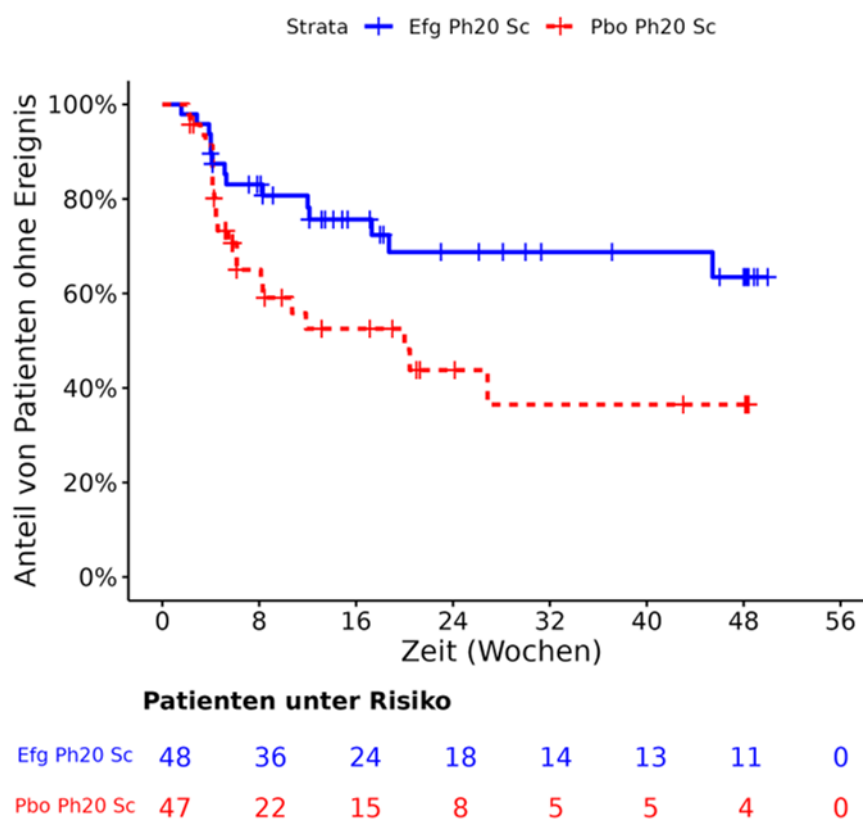


Abbildung 4-13: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Verschlechterung des MRC-Summenscores zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod in der ITT-Population (HR: 0,51; 95 %-KI [0,316; 0,831]; $p = 0,0067$). Der positive Effekt unter

Efgartigimod konnte ebenso in der ProReAcT-Population beobachtet werden (HR: 0,48; 95 %-KI [0,235; 0,960]; $p = 0,0380$).

Efgartigimod verlangsamt den Verlust motorischer Stärke verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen gemessen mittels dem MRC-Summscore um 49 % (ITT) bzw. um 52 % (ProReAcT) gegenüber Placebo. Die Zeit ohne Verschlechterung des MRC-Summscores wurde im 25. Perzentil um mehr als 12 Wochen (ITT und ProReAcT) verlängert.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, zeigten über diesen bis zu maximal 60 Wochen langen Zeitraum eine deutliche Verbesserung ihres MRC-Summscores um durchschnittlich 6 Punkte in den ersten 16 Wochen und einen stabilen weiteren Verlauf des MRC-Summscores bis zum Ende der Stage B.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.6 TUG-Test – RCT

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

Tabelle 4-48: Operationalisierung des TUG-Tests

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand des präspezifizierten Timed Up and Go (TUG)-Tests wurde die Mobilität, die zusätzlich eine statische und dynamische Balance der Patienten benötigt, erhoben. Der TUG-Test misst die Zeit, die ein Patient benötigt, um von einem Stuhl aufzustehen, drei Meter zu gehen, sich umzudrehen und sich anschließend wieder auf den Stuhl zu setzen. Während des Tests sollten die Patienten ihr übliches Schuhwerk tragen und alle Mobilitätshilfen, die sie üblicherweise benötigen, nutzen. Der evaluierende Arzt überwachte die Erhebung des TUG-Tests. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: Bei der ersten Visite am ersten Tag der Run-in Phase und dann alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zum ECMD oder dem Ende der Stage A zur Woche 12 der Run-in Phase. - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann wöchentlich ± 2 Tage entweder bis zum bestätigten ECI-Status oder bis zur 12. Visite (Woche 12) oder im Falle eines ECIs während der 12. Woche bis zur 13. Woche der Stage A. Außerdem wurde der TUG-Test einmal am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten, erhoben. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: Am Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 4 Wochen ± 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 4, Woche 8, Woche 12, Woche 16, Woche 20, Woche 24, Woche 28, Woche 32, Woche 36, Woche 40, Woche 44, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit TUG-Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Da beim TUG-Test die Zeit als Ergebnis festgehalten wird und somit die Skala nach oben hin offen ist, wurde hier keine MID präspezifiziert. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Bewertung inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- AB-Population in Stage AB:
 - o Veränderung des TUG-Tests über Stage A und B gegenüber der Stage A Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Bewertung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-49: Bewertung des Verzerrungspotenzials für TUG-Test in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts TUG-Test ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie konnte über den Zeitraum von der Baseline bis zur jeweiligen letzten Messung der Patienten in Stage A eine Abnahme der Zeit zur Erfüllung des TUG-Tests beobachtet werden. Im Mittel benötigten die Patienten bei ihrer letzten Bewertung in Stage A unter Behandlung mit Efgartigimod ein Fünftel weniger der Zeit, die sie zu Beginn der Studie benötigten, um den TUG-Test zu absolvieren. Dies zeugt von einer verbesserten Mobilität, sowie einer verbesserten statischen und dynamischen Balance der Patienten, die für die Durchführung des TUG benötigt werden.

Stage B (RCT)

Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline

Tabelle 4-50: Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline			
Baseline			
n/N (%)	108/111 (97)	102/110 (93)	-
MW (SD)	13,19 (11,232)	12,82 (11,657)	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	107/111 (96)	100/110 (91)	LS MD -1,39 [-2,605; -0,179] 0,0245
MW (SD)	0,22 (3,216)	1,70 (5,393)	
LS MW (SE)	0,20 (0,431)	1,59 (0,445)	
95 %-KI	[-0,645; 1,048]	[0,720; 2,468]	Hedges' g -0,31 [-0,588; -0,037]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	94/111 (85)	62/110 (56)	LS MD 0,39 [-1,013; 1,790] 0,5863
MW (SD)	0,85 (7,797)	-0,10 (2,974)	
LS MW (SE)	0,94 (0,456)	0,55 (0,549)	

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
95 %-KI	[0,048; 1,837]	[-0,524; 1,633]	Hedges' g 0,09 [-0,234; 0,412]
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	78/111 (70)	53/110 (48)	LS MD -1,09 [-2,605; 0,419] 0,1562
MW (SD)	-0,60 (2,425)	-0,21 (2,885)	
LS MW (SE)	-0,47 (0,494)	0,62 (0,591)	
95 %-KI	[-1,442; 0,496]	[-0,538; 1,779]	Hedges' g -0,25 [-0,604; 0,102]
Veränderung zu Woche 16			
n/N (%)	72/111 (65)	47/110 (43)	LS MD -0,83 [-2,411; 0,747] 0,3016
MW (SD)	-0,21 (2,567)	-0,23 (3,613)	
LS MW (SE)	-0,10 (0,510)	0,73 (0,622)	
95 %-KI	[-1,103; 0,899]	[-0,490; 1,950]	Hedges' g -0,19 [-0,564; 0,179]
Veränderung zu Woche 20			
n/N (%)	60/111 (54)	43/110 (39)	LS MD -0,59 [-2,253; 1,079] 0,4896
MW (SD)	-0,65 (3,334)	-0,84 (2,734)	
LS MW (SE)	-0,41 (0,551)	0,18 (0,646)	
95 %-KI	[-1,486; 0,675]	[-1,085; 1,449]	Hedges' g -0,14 [-0,533; 0,259]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	53/111 (48)	34/110 (31)	LS MD -0,58 [-2,385; 1,223] 0,5275
MW (SD)	-0,70 (2,880)	-1,00 (2,322)	
LS MW (SE)	-0,38 (0,579)	0,20 (0,713)	
95 %-KI	[-1,519; 0,755]	[-1,200; 1,598]	Hedges' g -0,14 [-0,574; 0,299]

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Veränderung zu Woche 28			
n/N (%)	48/111 (43)	31/110 (28)	LS MD -3,48 [-5,358; -1,600] 0,0003
MW (SD)	-0,83 (2,546)	2,00 (12,130)	
LS MW (SE)	-0,43 (0,604)	3,05 (0,743)	
95 %-KI	[-1,616; 0,754]	[1,591; 4,505]	Hedges' g -0,83 [-1,306; -0,352]
Veränderung zu Woche 32			
n/N (%)	42/111 (38)	25/110 (23)	LS MD -0,55 [-2,586; 1,479] 0,5933
MW (SD)	-1,52 (2,899)	-1,52 (3,137)	
LS MW (SE)	-1,03 (0,639)	-0,48 (0,815)	
95 %-KI	[-2,285; 0,221]	[-2,077; 1,120]	Hedges' g -0,13 [-0,637; 0,370]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	41/111 (37)	25/110 (23)	LS MD -0,11 [-2,146; 1,935] 0,9192
MW (SD)	-0,73 (4,577)	-1,12 (3,257)	
LS MW (SE)	-0,21 (0,645)	-0,11 (0,815)	
95 %-KI	[-1,480; 1,052]	[-1,707; 1,490]	Hedges' g -0,03 [-0,531; 0,480]
Veränderung zu Woche 40			
n/N (%)	37/111 (33)	23/110 (21)	LS MD -0,24 [-2,362; 1,881] 0,8240
MW (SD)	-1,38 (2,586)	-1,70 (3,022)	
LS MW (SE)	-0,98 (0,674)	-0,74 (0,845)	
95 %-KI	[-2,301; 0,343]	[-2,396; 0,918]	Hedges' g -0,06 [-0,588; 0,471]
Veränderung zu Woche 44			
n/N (%)	34/111 (31)	21/109 (19)	

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
MW (SD)	-1,32 (2,458)	-1,67 (2,904)	LS MD -0,33
LS MW (SE)	-0,89 (0,699)	-0,56 (0,878)	[-2,533; 1,873]
95 %-KI	[-2,259; 0,482]	[-2,281; 1,165]	0,7688 Hedges' g -0,08 [-0,635; 0,474]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	33/111 (30)	18/109 (17)	LS MD 0,43
MW (SD)	-0,91 (1,990)	-2,50 (3,365)	[-1,884; 2,734]
LS MW (SE)	-0,59 (0,707)	-1,01 (0,940)	0,7180
95 %-KI	[-1,975; 0,801]	[-2,856; 0,832]	Hedges' g 0,10 [-0,483; 0,691]
SMD basiert auf LS MW. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

Tabelle 4-51: Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline –
Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline			
Baseline			
n/N (%)	45/48 (94)	43/47 (91)	-
MW (SD)	13,42 (11,704)	12,33 (13,981)	
Veränderung zu Woche 4			
n/N (%)	45/48 (94)	42/47 (89)	

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
MW (SD)	0,20 (4,043)	2,02 (6,249)	LS MD -1,89
LS MW (SE)	0,12 (0,664)	2,02 (0,684)	[-3,783; -0,006] 0,0493
95 %-KI	[-1,197; 1,439]	[0,658; 3,373]	Hedges' g -0,42 [-0,854; 0,007]
Veränderung zu Woche 8			
n/N (%)	39/48 (81)	20/47 (43)	LS MD -2,56
MW (SD)	0,15 (2,357)	-0,25 (3,416)	[-4,593; -0,526] 0,0140
LS MW (SE)	0,24 (0,675)	2,80 (0,774)	Hedges' g -0,68 [-1,240; -0,112]
95 %-KI	[-1,095; 1,583]	[1,273; 4,334]	
Veränderung zu Woche 12			
n/N (%)	35/48 (73)	17/47 (36)	LS MD -3,66
MW (SD)	-0,43 (2,726)	0,00 (3,588)	[-5,735; -1,579] 0,0007
LS MW (SE)	-0,22 (0,685)	3,44 (0,797)	Hedges' g -1,01 [-1,641; -0,386]
95 %-KI	[-1,574; 1,141]	[1,867; 5,014]	
Veränderung zu Woche 16			
n/N (%)	31/48 (65)	14/47 (30)	LS MD -3,17
MW (SD)	0,19 (2,725)	-0,29 (3,124)	[-5,299; -1,037] 0,0038
LS MW (SE)	0,33 (0,694)	3,50 (0,825)	Hedges' g -0,93 [-1,609; -0,250]
95 %-KI	[-1,041; 1,709]	[1,875; 5,129]	
Veränderung zu Woche 20			
n/N (%)	26/48 (54)	12/47 (26)	LS MD -2,90
MW (SD)	-0,69 (2,635)	-0,83 (2,657)	[-5,091; -0,718]

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
LS MW (SE)	0,08 (0,709)	2,99 (0,850)	0,0095
95 %-KI	[-1,322; 1,485]	[1,310; 4,662]	Hedges' g -0,90 [-1,635; -0,158]
Veränderung zu Woche 24			
n/N (%)	22/48 (46)	7/47 (15)	LS MD -2,71 [-5,072; -0,341] 0,0251
MW (SD)	-0,95 (2,171)	-0,86 (1,773)	
LS MW (SE)	-0,16 (0,724)	2,55 (0,957)	
95 %-KI	[-1,590; 1,276]	[0,666; 4,432]	Hedges' g -0,95 [-1,878; -0,024]
Veränderung zu Woche 28			
n/N (%)	20/48 (42)	5/47 (11)	LS MD -4,35 [-6,874; -1,834] 0,0008
MW (SD)	-1,25 (2,613)	1,00 (3,674)	
LS MW (SE)	-0,15 (0,734)	4,21 (1,048)	
95 %-KI	[-1,599; 1,305]	[2,145; 6,269]	Hedges' g -1,65 [-2,802; -0,488]
Veränderung zu Woche 32			
n/N (%)	17/48 (35)	4/47 (9)	LS MD -2,38 [-5,022; 0,268] 0,0780
MW (SD)	-1,53 (2,503)	-1,75 (1,500)	
LS MW (SE)	-0,35 (0,753)	2,03 (1,113)	
95 %-KI	[-1,836; 1,139]	[-0,161; 4,218]	Hedges' g -0,94 [-2,146; 0,259]
Veränderung zu Woche 36			
n/N (%)	16/48 (33)	5/47 (11)	LS MD -2,63 [-5,174; -0,087] 0,0427
MW (SD)	-0,38 (4,145)	-2,00 (4,848)	
LS MW (SE)	0,65 (0,760)	3,28 (1,044)	
95 %-KI	[-0,853; 2,150]	[1,225; 5,333]	Hedges' g

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
			-1,00 [-2,125; 0,122]
Veränderung zu Woche 40			
n/N (%)	15/48 (31)	5/47 (11)	LS MD -2,80 [-5,350; -0,244] 0,0319
MW (SD)	-1,33 (2,664)	-2,80 (4,324)	
LS MW (SE)	-0,32 (0,769)	2,48 (1,044)	
95 %-KI	[-1,836; 1,199]	[0,425; 4,533]	Hedges' g -1,07 [-2,215; 0,081]
Veränderung zu Woche 44			
n/N (%)	15/48 (31)	5/46 (11)	LS MD -2,46 [-5,017; 0,089] 0,0585
MW (SD)	-1,00 (2,104)	-2,80 (3,114)	
LS MW (SE)	0,02 (0,769)	2,48 (1,044)	
95 %-KI	[-1,503; 1,533]	[0,425; 4,533]	Hedges' g -0,94 [-2,071; 0,192]
Veränderung zu Woche 48			
n/N (%)	13/48 (27)	4/46 (9)	LS MD -1,42 [-4,101; 1,269] 0,3003
MW (SD)	-0,69 (1,601)	-4,50 (5,447)	
LS MW (SE)	-0,03 (0,788)	1,39 (1,114)	
95 %-KI	[-1,582; 1,529]	[-0,801; 3,579]	Hedges' g -0,56 [-1,791; 0,665]
SMD basiert auf LS MW			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: [39]			

Patienten unter Efgartigimod benötigten relevant weniger Zeit zur Erfüllung des TUG-Tests, Dies zeugt von einer verbesserten Mobilität, sowie einer verbesserten statischen und dynamischen Balance der Patienten, die für die Ausführung des TUG-Tests benötigt werden. Die verbesserte Mobilität deutet weiterhin auf eine funktionelle Verbesserung der unteren Extremitäten hin.

Für die Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline lag bei der ITT-Population in Woche 4 ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod vor (LS MD: -1,39; 95 %-KI [-2,605; -0,179]; $p = 0,0245$). Anhand des 95 %-KI des Hedges'g ließ sich jedoch keine klinische Relevanz ableiten, da dies nicht vollständig außerhalb des Irrelevanzbereichs von oberhalb 0,2 bzw. unterhalb -0,2 befindet.

In Woche 28 zeigte sich für die ITT-Population ein statistisch signifikanter Vorteil für Efgartigimod versus Placebo (LS MD: -3,48; 95 %-KI [-5,358; -1,600]; $p = 0,0003$). Dieser Effekt kann als klinisch relevant betrachtet werden (95 %-KI des Hedges'g [-1,306; -0,352]).

Für die ProReAcT-Population zeigte sich der statistisch signifikante Vorteil zugunsten von Efgartigimod im TUG-Test bei 9 von 12 gemessenen Zeitpunkten. In den Wochen 12, 16, 24, 28 und 32 zeigte sich auch eine klinische Relevanz des Effekts.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Patienten der AB-Population, die in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, zeigten über diesen bis zu maximal 60 Wochen langen Zeitraum eine deutliche Verbesserung der Zeit, die sie benötigten, um den TUG-Test zu absolvieren. Verglichen mit der Gesamtzeit, die sie zu Anfang der Studie benötigten, konnten sie ihre Zeit in den ersten 8 Wochen um ein Viertel verringern und diese Zeit bis zum Ende der Stage B stabil beibehalten. Lediglich zur Woche 60 nimmt die Zeit wieder etwas zu, dies könnte aber auch darauf zurückgeführt werden, dass lediglich 5 % der Patienten den Test zu Woche 60 absolvierten.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.7 BPI-SF – RCT

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

Tabelle 4-52: Operationalisierung von BPI-SF

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand des präspezifizierten und patientenberichteten Brief Pain Inventory Short Form (BPI-SF) wurde die Schmerzintensität und Schmerzbeeinträchtigung mittels mehrerer Fragen, jeweils auf einer Skala von 0 – 10, bewertet. Kleinere Zahlen stehen hier für eine geringere Schmerzintensität und -beeinträchtigung. Folgende Daten/Fragestellungen wurden erhoben: - Der Schmerzintensität-Score setzt sich aus dem Mittelwert der Items 3, 4, 5 und 6 zusammen. Die Items beziehen sich auf: - o den stärksten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 3), - o den geringsten Schmerz innerhalb der letzten 24 Stunden (Item 4) sowie - o den durchschnittlichen Schmerz (Item 5) und - o den momentanen Schmerz (Item 6). - Der Schmerzbeeinträchtigungs-Score setzt sich aus dem Mittelwert der Items 9A-G zusammen. Diese Items beziehen sich auf die Schmerzbeeinträchtigung in Bezug auf: - o die normale Aktivität (Item 9A), - o die Stimmung (Item 9B), - o das Gehvermögen (Item 9C), - o die normale Belastung (Arbeit und Haushalt; Item 9D), - o die Beziehungen zu anderen Menschen (Item 9E), - o den Schlaf (Item 9F) und - o die Lebensfreude (Item 9G). - Anteil der Patienten mit Schmerzen, die über alltägliche Schmerzen hinausgehen (BPI1) Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: nicht erhoben - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und am Ende von Stage A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: Am Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 12 Wochen $\pm$ 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit BPI-SF Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MID, um mit dem BPI-SF eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde <i>post hoc</i> anhand der 15 %-Schwelle wie folgt definiert: Veränderung $\geq 1,5$ Punkte. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)

- Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)
- Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)
- Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)
- Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)
- Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

- ITT und ProReAcT-Population in Stage B
 - o Anteil der Patienten mit Schmerzen, die über alltägliche Schmerzen hinausgehen (BPI1)
 - o Veränderung des Schmerzintensität-Scores gegenüber der Stage B Baseline (BPI3-6) inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des Schmerzintensität-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung (BPI3-6) inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Veränderung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores gegenüber der Stage B Baseline (BPI9A-G) inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)
 - o Veränderung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung (BPI9A-G) inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung/Verschlechterung ($\geq 1,5$ Punkte) für die einzelnen Items:
 - BPI3; BPI4; BPI5; BPI6; BPI9A; BPI9B; BPI9C; BPI9D; BPI9E; BPI9F; BPI9G
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung oder Verschlechterung ($\geq 1,5$ Punkte) für die einzelnen Items:
 - BPI3; BPI4; BPI5; BPI6; BPI9A; BPI9B; BPI9C; BPI9D; BPI9E; BPI9F; BPI9G
 - o Veränderung des Scores gegenüber Stage B Baseline für die einzelnen Items inkl. grafische Darstellung über die Zeit:
 - BPI3; BPI4; BPI5; BPI6; BPI9A; BPI9B; BPI9C; BPI9D; BPI9E; BPI9F; BPI9G
 - o Veränderung des Scores gegenüber Stage B Baseline für die einzelnen Items zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit:
 - BPI3; BPI4; BPI5; BPI6; BPI9A; BPI9B; BPI9C; BPI9D; BPI9E; BPI9F; BPI9G

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Alle für Stage B dargestellten Analysen (im Dossier und Anhang 4-G) werden im Anhang 4-H in deskriptiver Form auch für Stage A dargestellt. Die Veränderungen,

Verbesserungen bzw. Verschlechterungen werden jeweils gegenüber der Stage A Baseline gemessen. o Die Veränderung über die Zeit der jeweiligen BPI-Scores und Items kann nur zur letzten Bewertung gezeigt werden, da der Fragebogen nur zu Baseline und am Ende von Stage A erhoben wurde.
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-53: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den BPI-SF in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts BPI-SF ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)***Schmerzintensität-Score***

In der Stage A der ADHERE-Studie dokumentierten 26 % der Patienten in der ITT-Population über die Zeit eine Verbesserung ihrer Schmerzintensität unter der Behandlung mit Efgartigimod. Die Verbesserung durch die Abnahme der Schmerzintensität wurde anhand des BPI-SF Fragebogens gemessen und ist klinisch relevant gemäß IQWiG-Methoden. Da der BPI-SF in Stage A nur zu Beginn und am Ende der Stage A, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, erhoben wurde, wird hier von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population (8 %) zeigte eine Verschlechterung der Schmerzintensität unter Efgartigimod. Auch hier wird von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

Schmerzbeeinträchtigungs-Score

In der Stage A der ADHERE-Studie verbesserte sich der Schmerzbeeinträchtigungsscore für 29 % der ITT-Population unter einer Behandlung mit Efgartigimod in klinisch relevantem Ausmaß gemäß IQWiG-Methoden. Diese Patienten berichteten von einer geringeren Beeinträchtigung ihrer Schmerzen auf unterschiedliche Aspekte ihres Lebens und ihrer Lebensqualität, wie beispielsweise auf die Beziehung zu anderen Menschen, auf ihre Lebensfreude oder auf normale Belastungen bei der Arbeit oder im Haushalt. Da der BPI-SF in Stage A nur zu Beginn und am Ende der Stage A, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, erhoben wurde, wird hier von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Ein geringer Anteil der Patienten der ITT-Population (9 %) zeigte eine Verschlechterung der Schmerzintensität unter Efgartigimod. Auch hier wird von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

Stage B (RCT)**Schmerzintensität***Verschlechterung der Schmerzintensität*Tabelle 4-54: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	1,06 [0,429; 2,615] 0,9003
Ereignisse (%)	14 (13 %)	8 (7 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	13,14	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	36,00	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: [39]			

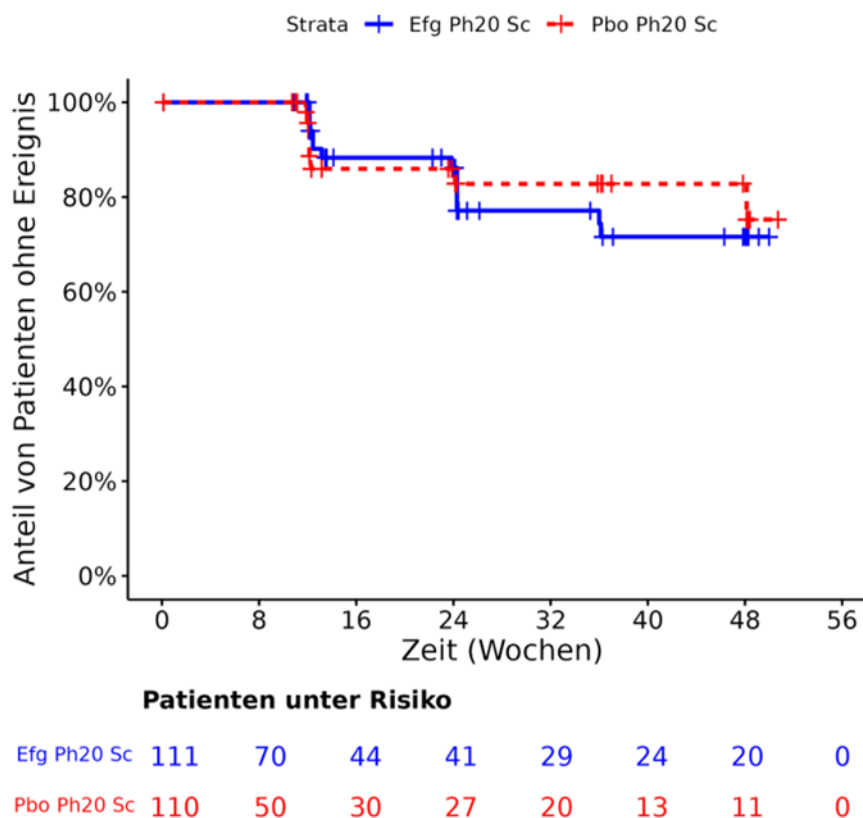


Abbildung 4-14: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-55: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	1,49 [0,300; 7,391] 0,6259
Ereignisse (%)	8 (17 %)	2 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	12,43	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	36,00	NA	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,000; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

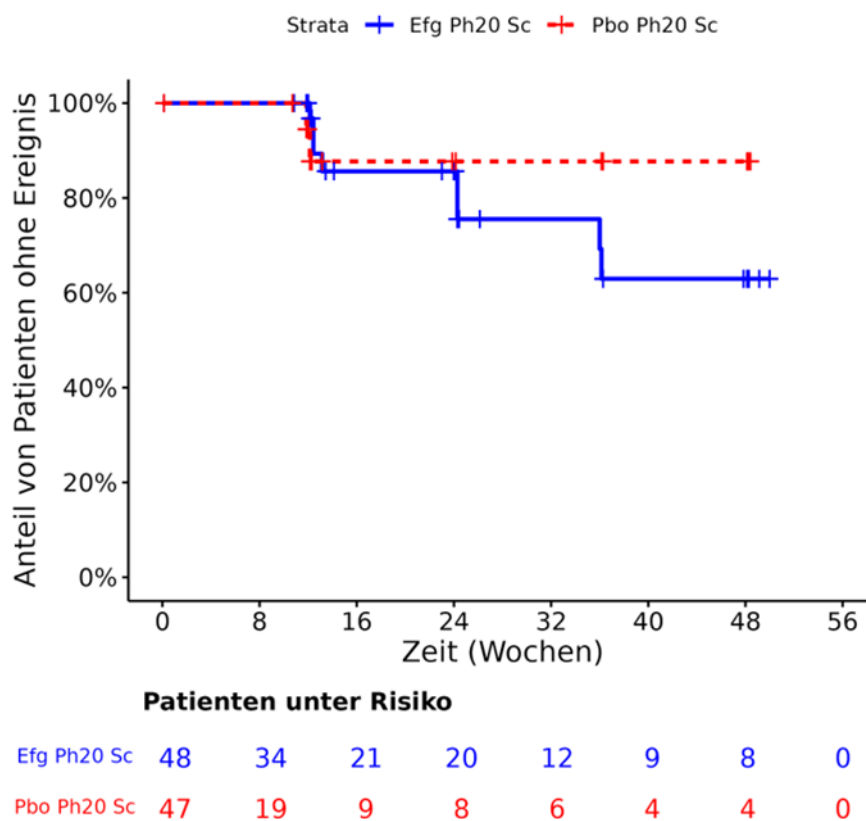


Abbildung 4-15: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensitäts-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population

*Verbesserung der Schmerzintensität*Tabelle 4-56: Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,55 [0,217; 1,419] 0,2189
Ereignisse (%)	10 (9 %)	11 (10 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	12,43	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	24,29	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	48,43 [48,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

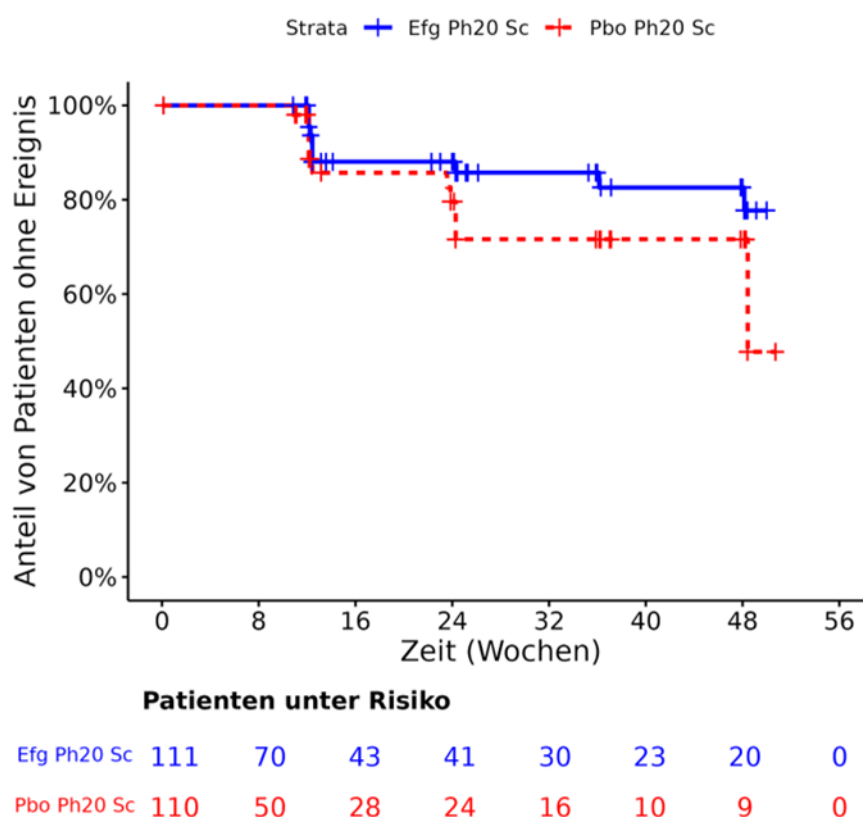


Abbildung 4-16: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-57: Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,17 [0,040; 0,752] 0,0192
Ereignisse (%)	3 (6 %)	6 (13 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	12,43	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	12,43	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	24,29 [12,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

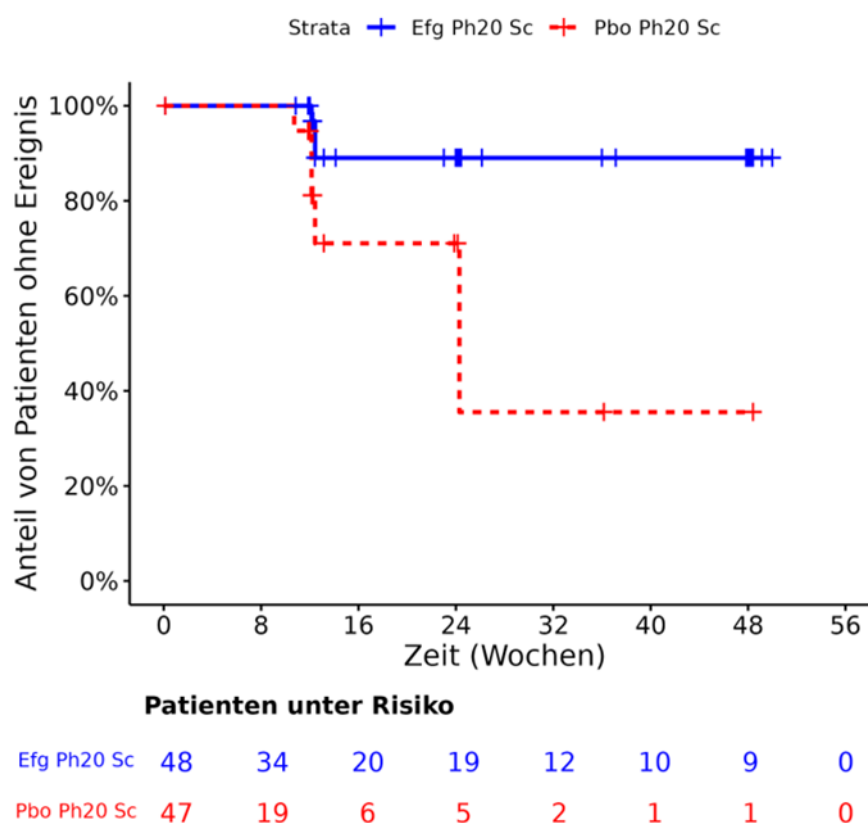


Abbildung 4-17: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores zeigte sich in beiden Populationen (ITT und ProReAcT) der Stage B der ADHERE-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen. Für die Zeit bis zur

ersten Verbesserung der Schmerzintensität lag in der ProReAcT-Population ein signifikanter Vorteil zuungunsten von Efgartigimod vor (HR: 0,17; 95 %-KI [0,040; 0,752]; $p = 0,0192$). Dieses Ergebnis basiert auf 3 Ereignissen im Efgartigimod-Arm versus 6 Ereignissen im Placebo-Arm. Da bereits in Stage A eine deutliche Verbesserung stattfand, die zu niedrigen Mittelwerten (niedrigere Schmerzintensität) führte, besteht nur noch begrenzter Spielraum für weitere Verbesserung. In Stage B wiesen die Mittelwerte zu Baseline im Efgartigimod-Arm mit 1,69 und im Placebo-Arm mit 2,48 eine deutliche Differenz auf. Dies bedeutet, dass es für die Efgartigimod-Patienten schwieriger ist, eine Verbesserung um 1,5 Punkte zu erreichen, im Vergleich zu den Placebo-Patienten, die eine höhere Ausgangsbasis haben. Dieses Ergebnis sollte daher nicht als Hinweis auf einen tatsächlichen Effekt interpretiert werden und ist mit Vorsicht zu betrachten. Aufgrund der genannten Argumente ist die Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben.

In der ITT-Population zeigte sich auch bezüglich der Verbesserung der Schmerzintensität kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen.

Schmerzbeeinträchtigung

Verschlechterung der Schmerzbeeinträchtigung

Tabelle 4-58: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI9A-G)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,67 [0,272; 1,667] 0,3922
Ereignisse (%)	10 (9 %)	10 (9 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	24,29	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	24,29	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

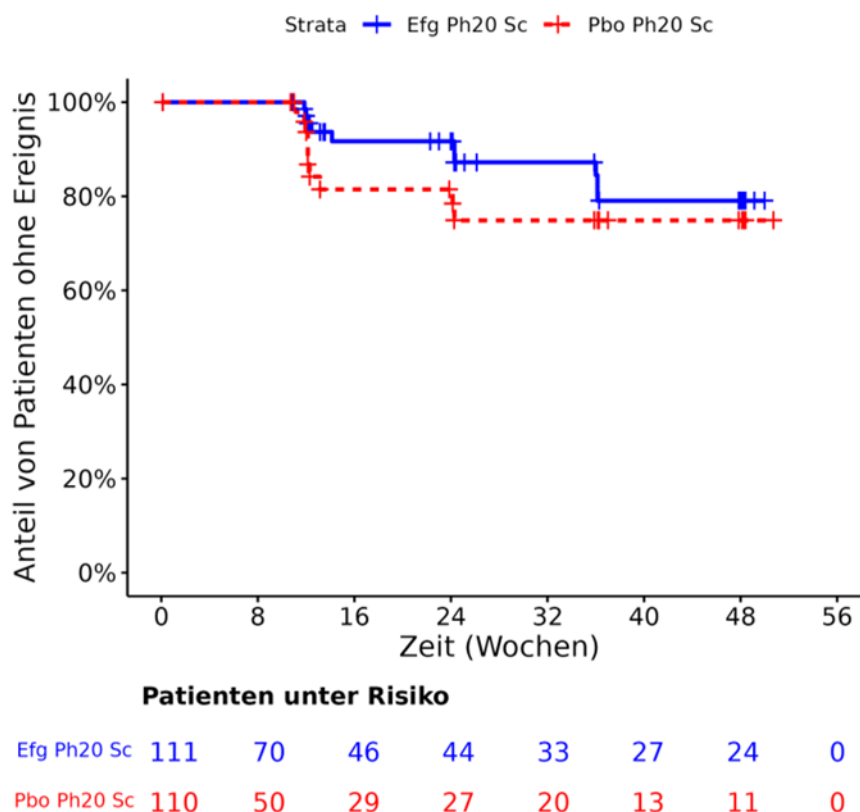


Abbildung 4-18: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-59: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	1,18 [0,221; 6,273] 0,8471
Ereignisse (%)	5 (10 %)	2 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	14,14	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

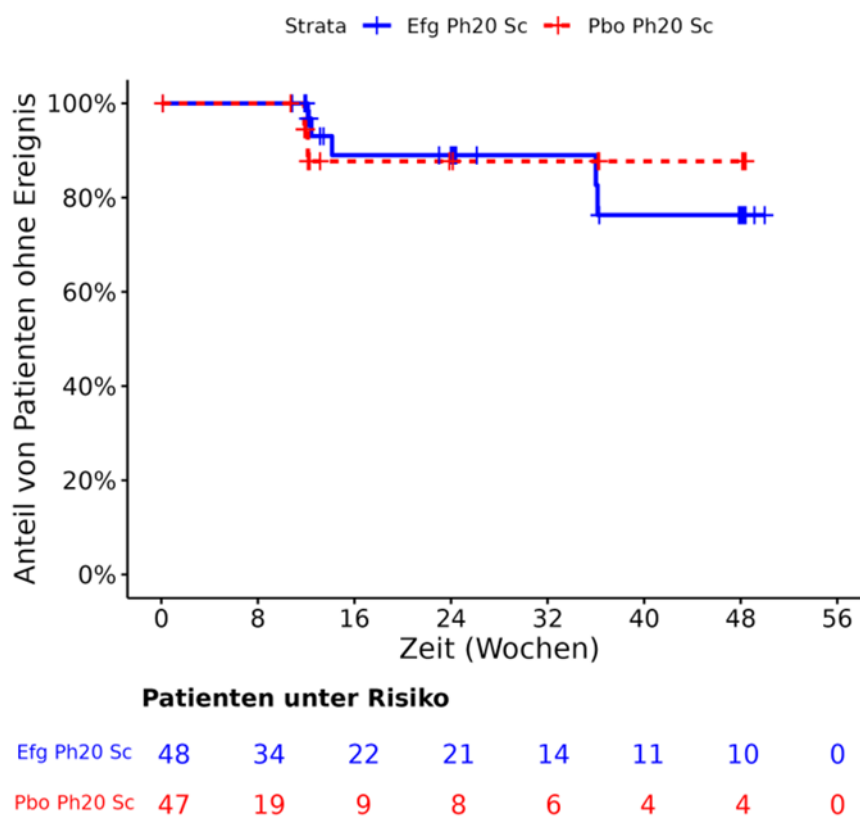


Abbildung 4-19: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores zeigte sich in beiden untersuchten Populationen (ITT und ProReAcT) kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.8 RT-FSS – RCT

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

Tabelle 4-60: Operationalisierung von RT-FSS

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand der präspezifizierten und patientenberichteten Rasch-transformed Fatigue Severity Scale (RT-FSS) wurde die Schwere der Fatigue erhoben. Der Fragebogen umfasst die folgenden 7 Items: „Bewegung führt zu meiner Fatigue“, „Ich bin leicht/schnell erschöpft“, „Fatigue beeinträchtigt meine körperliche Leistungsfähigkeit“, „Fatigue bereitet mir häufige Probleme“, „Fatigue verhindert eine dauerhafte körperliche Leistungsfähigkeit“, „Fatigue beeinträchtigt die Erfüllung bestimmter Aufgaben und Verantwortlichkeiten“, „Fatigue beeinträchtigt mein Arbeits-, Familien- oder Sozialleben“. Je nach Zustimmung können die Aussagen von 0 (keine Zustimmung) – 3 Punkten (Zustimmung) bewertet wurden. Die Summe der Punkte kann einen Wert von 0 – 21 annehmen. Höhere Scores stehen für eine höheres Maß an Fatigue. Wenn eine oder mehrere Aussagen in der ADHERE-Studie nicht bewertet wurden, wurde die Summe nicht berechnet. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: nicht erhoben - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 12 Wochen $\pm$ 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit RT-FSS Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MID, um mit dem RT-FSS eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde <i>post hoc</i> anhand der 15 %-Schwelle wie folgt definiert: Veränderung $\geq 3,15$ Punkte. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte)

- o Veränderung des RT-FSS-Scores gegenüber der Stage B Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung des RT-FSS-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) - o Veränderung des RT-FSS-Scores gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-61: Bewertung des Verzerrungspotenzials für den RT-FSS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts RT-FSS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie verbesserte sich die, anhand der RT-FSS berichtete, Fatigue von 32 % der Patienten der ITT-Population unter Behandlung mit Efgartigimod. Die Abnahme der Fatigue war von klinisch relevantem Ausmaß gemäß IQWiG-Methoden. Da der RT-FSS-Fragebogen nur zu Beginn und zum Ende der Stage A erhoben wurde, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, wird hier von der Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Während die Mehrheit der Patienten entweder eine deutliche Verbesserung oder keine signifikante Veränderung zeigte, trat bei einem geringen Anteil der Patienten der ITT-Population (6 %) eine Verschlechterung des RT-FSS-Scores auf. Die Verschlechterung von Symptomen unter Behandlung kann sowohl durch die natürliche Variabilität der Erkrankung als auch durch individuelle Unterschiede in der Therapieantwort bedingt sein. Da der RT-FSS-Fragebogen nur zu Beginn und zum Ende der Stage A erhoben wurde, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, wird hier von der Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

Stage B (RCT)

Verschlechterung des RT-FSS Scores

Tabelle 4-62: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,56 [0,254; 1,254] 0,1600
Ereignisse (%)	13 (12 %)	15 (14 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 49,143]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	12,14	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	49,14	14,14	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [49,143; NA]	NA [24,286; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

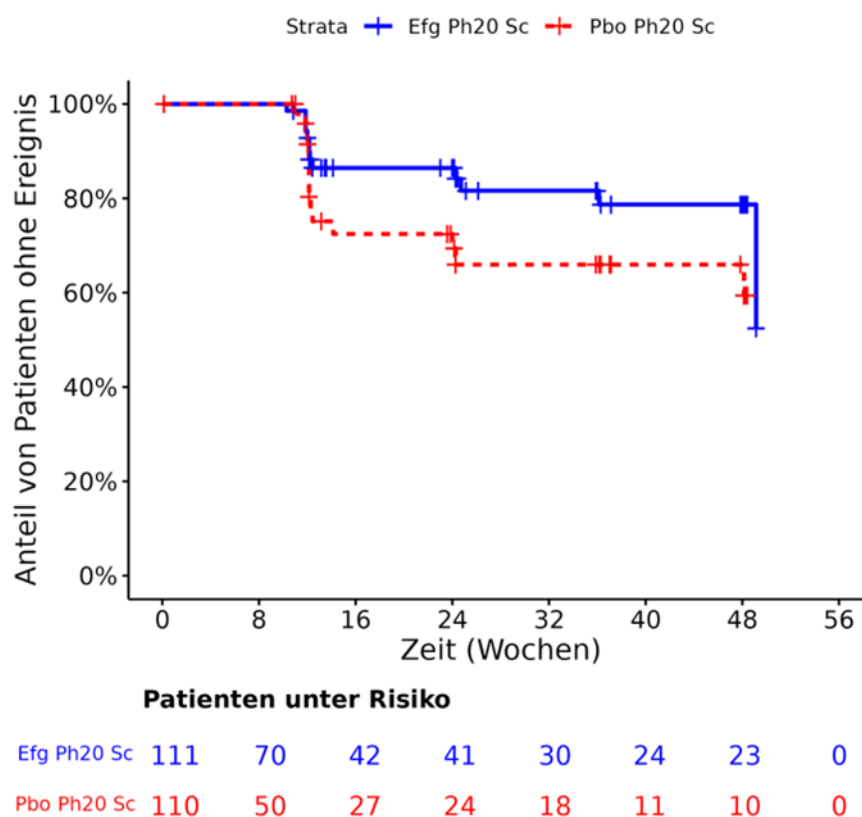


Abbildung 4-20: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-63: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,42 [0,108; 1,630] 0,2096
Ereignisse (%)	5 (10 %)	5 (11 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 49,143]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	12,43	12,00	
25. Perzentil (Wochen)	NA	12,29	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [12,286; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

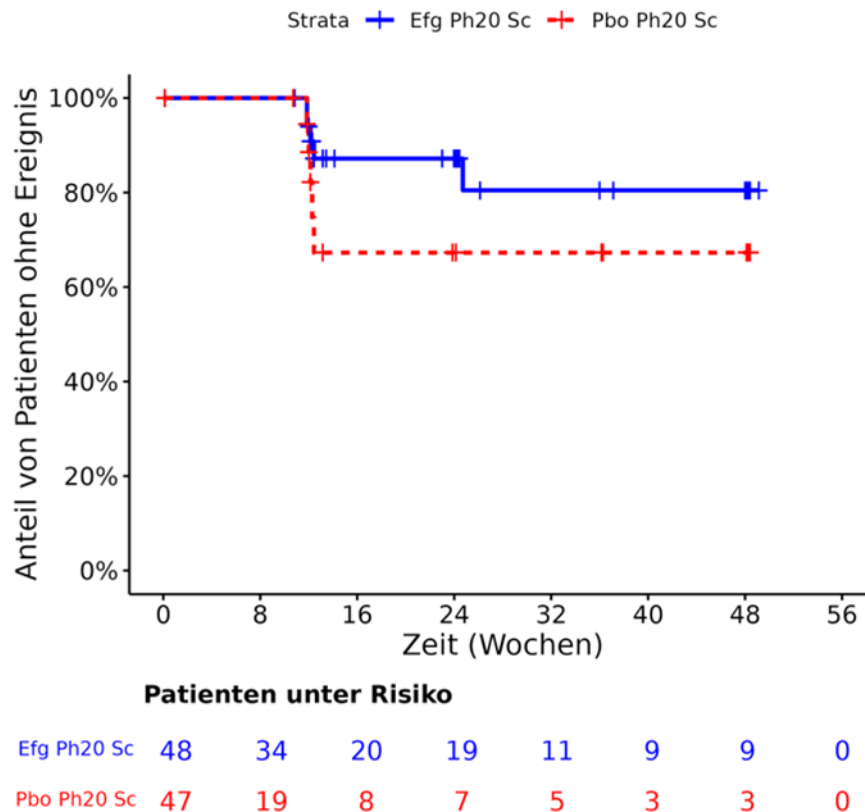


Abbildung 4-21: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie in beiden untersuchten Populationen (ITT und ProReAcT) kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.9 HADS – RCT

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 HADS

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand der präspezifizierten und patientenberichteten Hospital Anxiety Depression Scale (HADS) können Angstzustände/Angststörungen bzw. Depressionen evaluiert werden. In einem Fragebogen sind abwechselnd 7 Aussagen zu einer Angststörung und 7 Aussagen zu einer Depression dargestellt. Diese können jeweils mit einer Punktzahl von 0 – 3 bewertet werden. Die Punktzahlen sind wiederum passend zu jeder Aussage mit verschiedenen Graden an Zustimmung oder Häufigkeit, mit der die Aussage zutrifft, versehen. Schließlich können für die depressionsspezifischen Aussagen in Summe 0 – 21 Punkte und für die angststörungsspezifischen Aussagen 0 – 21 Punkte erreicht werden. Je höher die Summe, desto höher ist das Level an Angststörung oder Depression. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: nicht erhoben - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 12 Wochen $\pm$ 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit HADS-Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MID, um mit dem HADS eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde <i>post hoc</i> anhand der 15 %-Schwelle wie folgt definiert: Veränderung $\geq 3,15$ Punkte. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)

- o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)
- o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Depression gegenüber der Stage B Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Depression gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- o Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
- o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
- o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung gegenüber der Stage B Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit
- o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Depression gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Befragung inkl. grafische Darstellung über die Zeit
 - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)
 - o Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung gegenüber der Stage A Baseline zur letzten Befragung

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 Verzerrungspotenzials für HADS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts HADS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

HADS - Kategorie Depression

In der Stage A der ADHERE-Studie verbesserte sich die Depression, berichtet anhand des HADS-Fragebogens, für 12 % der ITT-Population unter einer Behandlung mit Efgartigimod. Diese Verbesserung war von klinisch relevantem Ausmaß gemäß IQWiG-Methoden. Da der HADS-Score in Stage A nur zu Beginn und am Ende der Stage A, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, erhoben wurde, wird hier von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Ein 5%iger Anteil der Patienten der ITT-Population zeigte eine Verschlechterung auf der HADS in der Kategorie Depression unter Efgartigimod. Auch hier wird von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

HADS - Kategorie Angststörung

In der Stage A der ADHERE-Studie berichten 16 % der Patienten der ITT-Population, anhand des HADS-Fragebogens, von einem Rückgang ihrer Angststörung über die Zeit unter einer Behandlung mit Efgartigimod. Diese Verbesserung war von klinisch relevantem Ausmaß

gemäß IQWiG-Methoden. Da der HADS-Score in Stage A nur zu Beginn und am Ende der Stage A, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, erhoben wurde, wird hier von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Ein kleinerer Anteil der Patienten der ITT-Population (3 %) zeigte eine Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung unter Efgartigimod. Auch hier wird von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

Stage B (RCT)

HADS - Kategorie Depression

Verschlechterung des HADS-Scores – Kategorie Depression

Tabelle 4-66: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression (≥ 3,15 Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,28 [0,096; 0,845] 0,0236
Ereignisse (%)	6 (5 %)	9 (8 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	24,29	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	37,14	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

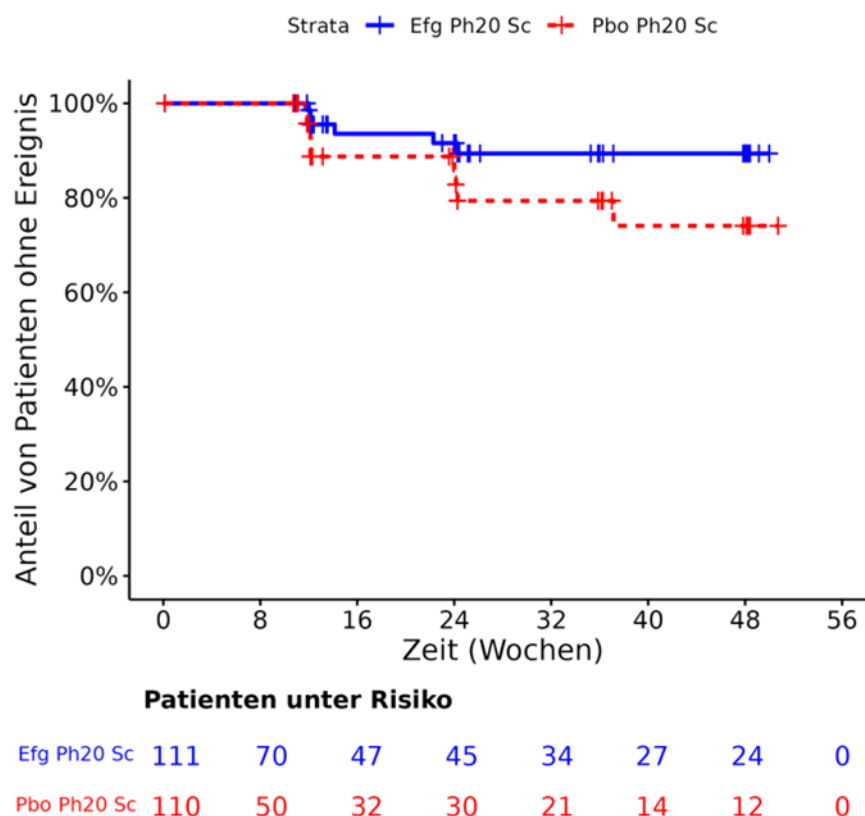


Abbildung 4-22: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-67: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,11 [0,021; 0,598] 0,0104
Ereignisse (%)	2 (4 %)	5 (11 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	11,86	
25. Perzentil (Wochen)	NA	24,14	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [24,143; NA]	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

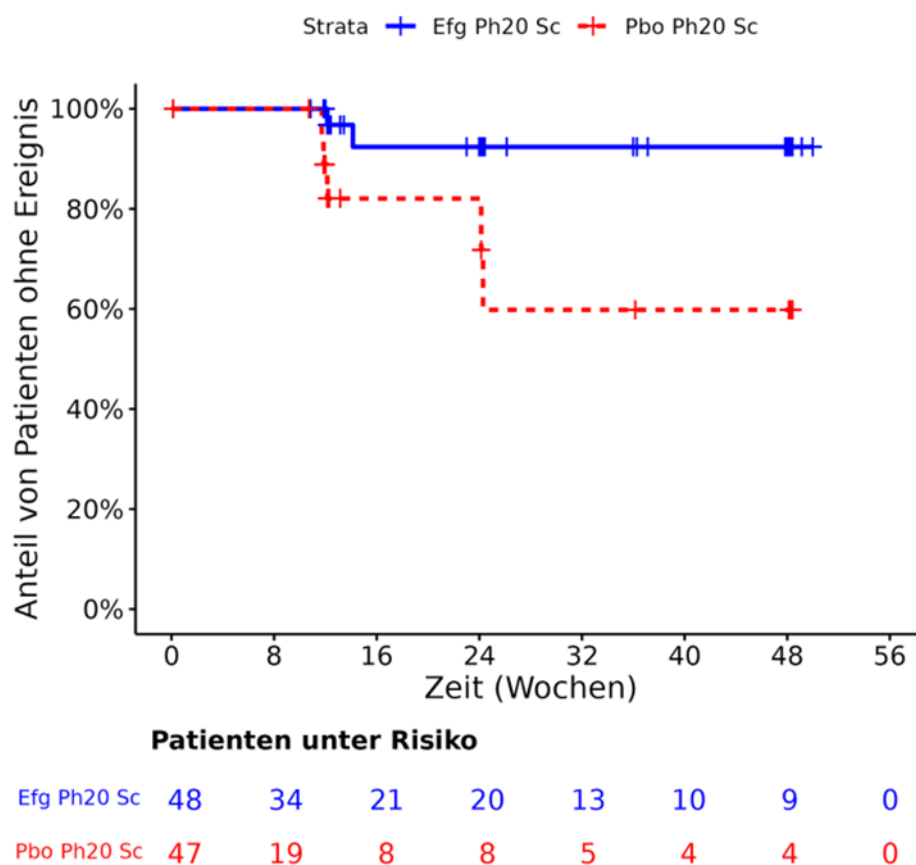


Abbildung 4-23: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung der Depression dokumentierten Patienten der ITT-Population (HR: 0,28; 95 %-KI [0,096; 0,845]; $p = 0,0236$) sowie der ProReAcT-Population (HR: 0,11; 95 %-KI [0,021; 0,598]; $p = 0,0104$) über den HADS-Score einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Efgartigimod in der Stage B der ADHERE-Studie. Insgesamt litten weniger Patienten unter einer, klinisch relevanten

Verschlechterung ihrer Depression, während der Einnahme von Efgartigimod im Vergleich zur Placebo-Einnahme. Außerdem kann abgeleitet werden, dass Patienten die Verbesserung hinsichtlich ihrer Depression aus Stage A auch in Stage B länger unter Efgartigimod als unter Placebo beibehalten konnten.

HADS - Kategorie Angststörung

Verschlechterung des HADS-Scores – Kategorie Angststörung

Tabelle 4-68: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung (≥ 3,15 Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	1,05 [0,342; 3,204] 0,9364
Ereignisse (%)	10 (9 %)	5 (5 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	23,86	24,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: [39]			

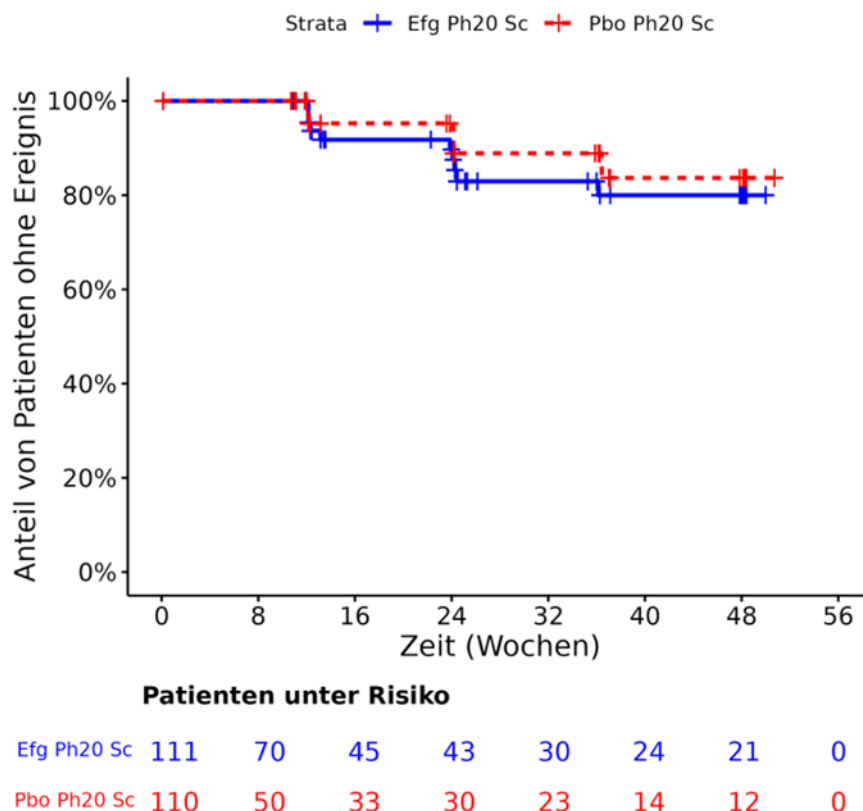


Abbildung 4-24: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-69: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod PH20 SC vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	1,65 [0,190; 14,243] 0,6512
Ereignisse (%)	5 (10 %)	1 (2 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	12,29	24,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [36,143; NA]	NA [24,143; NA]	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod PH20 SC vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod PH20 SC	Placebo	
N	48	47	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

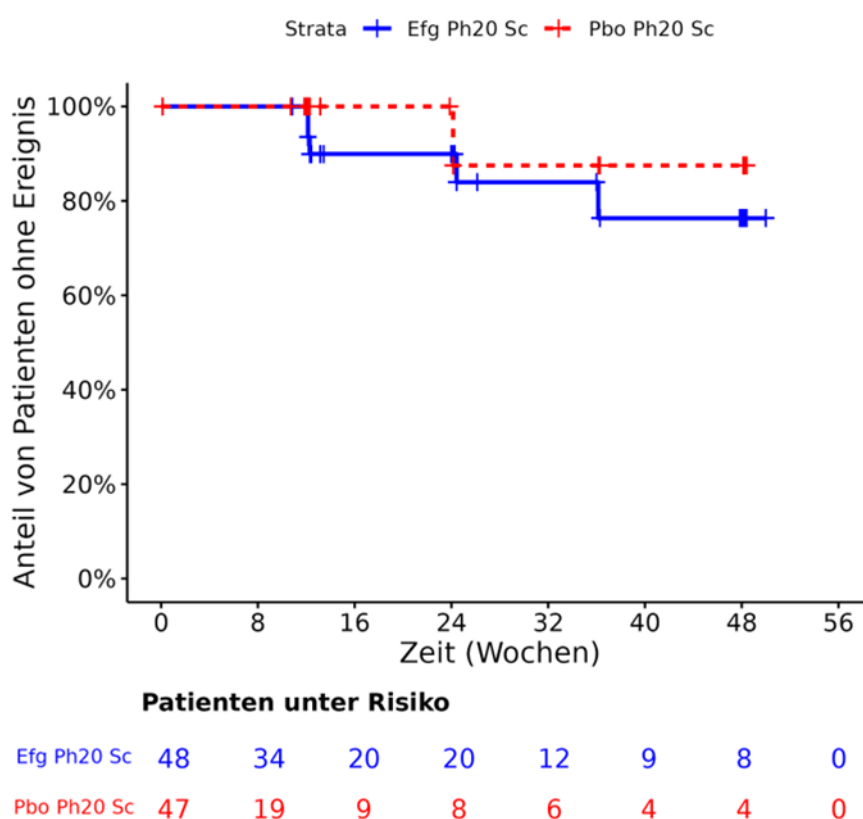


Abbildung 4-25: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS bezüglich Angststörung zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie in beiden untersuchten Populationen kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.10 PGIC – RCT

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

Tabelle 4-70: Operationalisierung von PGIC

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Anhand des präspezifizierten und patientenberichteten Patient Global Impression of Change (PGIC) Fragebogens wird erhoben, wie sich der Gesamtzustand des Patienten in seiner eigenen Wahrnehmung verändert hat. Auf der 7-Punkte Skala kann zwischen folgenden Aussagen ausgewählt werden: „sehr stark verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „leicht verschlechtert“, „keine Änderung“, „leicht verbessert“, „stark verbessert“ und „sehr stark verbessert“. Zusätzlich wurde im CRF aufgenommen, wenn die Patienten sich nicht erinnern konnten: „Ich kann mich nicht erinnern“. Diese Aussage ist üblicherweise nicht Teil des PGIC und wurde nicht mit in die deskriptive Statistik aufgenommen. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: nicht erhoben - Stage A: Bei der zweiten Visite an Tag 8 in Stage A (Woche 2) und am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: In Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit PGIC-Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Es wurden die drei Kategorien „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ ausgewertet. Als Verbesserung galten die Aussagen „leicht verbessert“, „stark verbessert“ und „sehr stark verbessert“. Als Verschlechterung galten die Aussagen „leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“. Stabil bedeutet „keine Änderung“. Um die Veränderung über die Zeit darzustellen, wurde der Baseline-Wert der Patienten auf 0 Punkte gesetzt und jeder Aussage zur Veränderung des eigenen Gesamtzustandes ein Punktwert von „sehr stark verschlechtert“ (Punktzahl: -3) über „keine Änderung“ (Punktzahl: 0) bis hin zu „stark verbessert“ (Punktzahl: 3) zugeordnet. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“) - Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt:

- ITT und ProReAcT-Population in Stage B:
 - o Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)
 - o Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)
 - o Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage A inkl. grafische Darstellung über die Zeit

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-71: Bewertung des Verzerrungspotenzials für PGIC in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts PGIC ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie gaben 70 % der Patienten an, dass sich ihr Gesamtzustand über den Verlauf der Stage A unter der Behandlung mit Efgartigimod verbessert hat. Ein 23 %-Anteil der Patienten der ITT-Population gab eine Verschlechterung im PGIC während der Stage A an.

Stage B (RCT)

Verbesserung des PGIC

Tabelle 4-72: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	111	110	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)					
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	1,39	2,55	0,21
Ja (%)	84 (76 %)	60 (55 %)	[1,134; 1,702]	[1,443; 4,512]	[0,088; 0,336]
Nein (%)	27 (24 %)	50 (45 %)	0,0015	0,0013	0,0008
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]					

Tabelle 4-73: Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	48	47	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)					

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	48	47	RR	OR	ARR
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	1,52	3,66	0,28
Ja (%)	39 (81 %)	25 (53 %)	[1,118; 2,079]	[1,428; 9,354]	[0,095; 0,465]
Nein (%)	9 (19 %)	22 (47 %)	0,0077	0,0069	0,0030
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: [39]					

Deutlich mehr Patienten unter Efgartigimod bewerten ihren Gesamtzustand als verbessert im Vergleich zu Patienten im Kontrollarm. Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verbesserung im PGIC zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten von Efgartigimod in der ITT-Population (RR: 1,39; 95 %-KI [1,134; 1,702]; $p = 0,0015$) sowie in der ProReAcT-Population (RR: 1,52; 95 %-KI 1,118; 2,079]; $p = 0,0077$). Die Verbesserung des Gesundheitszustandes ist gemäß IQWiG-Methoden als klinisch relevant zu erachten.

Verschlechterung des PGIC

Tabelle 4-74: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	111	110	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)					
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,79 [0,464; 1,338] 0,3777	0,75 [0,392; 1,426] 0,3773	-0,05 [-0,156; 0,059] 0,3767
Ja (%)	20 (18 %)	25 (23 %)			
Nein (%)	91 (82 %)	85 (77 %)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: [39]					

Tabelle 4-75: Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	48	47	RR	OR	ARR
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)					
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,50	0,45	-0,14
Ja (%)	7 (15 %)	14 (30 %)	[0,218; 1,163]	[0,167; 1,196]	[-0,317; 0,027]
Nein (%)	41 (85 %)	33 (70 %)	0,1082	0,1086	0,0993
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]					

Für den Endpunkt Anteil der Patienten mit Verschlechterung im PGIC zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie in beiden untersuchten Populationen kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.2.11 EQ-5D VAS – RCT

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

Tabelle 4-76: Operationalisierung von EQ-5D VAS

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Der EQ-5D ist ein präspezifiziertes und patientenberichtetes generisches Instrument zur Messung des Gesundheitszustands von Patienten. Der Fragebogen umfasst folgende fünf Dimensionen: Mobilität, Selbstständigkeit, Aktivitäten des täglichen Lebens, Schmerz/Unwohlsein und Angst/Depression. Für jede Dimension gibt es fünf Level als Antwortmöglichkeit: kein Problem, leichte Probleme, mäßige Probleme, schwere Probleme, extreme Probleme. Der Patient schätzt jede Dimension für sich ein und bewertet dann auf einer 100-Punkte-Skala von 0 (schlechtestmöglicher Gesundheitszustand) bis 100 (bestmöglicher Gesundheitszustand) seinen Gesundheitsstatus. Bewertungsrelevant ist nur die visuelle Analogskala des EQ-5D. Zeitpunkte der Erhebung: - Run-in Phase: nicht erhoben - Stage A: Bei der ersten Visite am ersten Tag in Stage A (Woche 1) und dann am Ende von Stage-A für Patienten ohne ECI oder Patienten, die die Studie vorzeitig verlassen mussten. Für Patienten mit bestätigtem ECI fällt dies zusammen mit der Baseline Visite von Stage B. - Stage B: An Tag 1 der Stage B und nachfolgend alle 12 Wochen $\pm$ 2 Tage bis zur Woche 48, also zu den folgenden Zeitpunkten: Tag 1, Woche 12, Woche 24, Woche 36, Woche 48 der Stage B. - Zusätzlich waren während Stage A und B auch ungeplante Visiten mit EQ-5D VAS Erhebung möglich. Dargestellte Analysen: Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben. Die MID, um mit dem EQ-5D VAS eine Verbesserung/Verschlechterung der CIDP-Patienten nachweisen zu können, wurde <i>post hoc</i> anhand der 15 % Schwelle wie folgt definiert: Veränderung $\geq$ 15 Punkte. Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT) in Stage B nachfolgend dargestellt: - Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores ($\geq$ 15 Punkte) - Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores ($\geq$ 15 Punkte) Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-G dargestellt: - ITT und ProReAcT-Population in Stage B: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores ($\geq$ 15 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores ($\geq$ 15 Punkte)

- o Veränderung des EQ-5D VAS-Scores gegenüber der Stage B Baseline inkl. grafische Darstellung über die Zeit - o Veränderung des EQ-5D VAS-Scores zur letzten Befragung in Stage B inkl. grafische Darstellung über die Zeit Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt: - ITT-Population in Stage A: - o Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) - o Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) - o Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) - o Veränderung des EQ-5D VAS-Scores zur letzten Befragung in Stage A inkl. grafische Darstellung über die Zeit
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-77: Bewertung des Verzerrungspotenzials für EQ-5D VAS in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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.

Stage A (einarmig)

In der Stage A der ADHERE-Studie verbesserte sich der selbst berichtete Gesundheitszustand für 34 % der Patienten in der ITT-Population unter einer Behandlung mit Efgartigimod in klinisch relevantem Ausmaß gemäß IQWiG-Methoden. Da der EQ-5D VAS nur zu Beginn und am Ende der Stage A, welches vom Zeitpunkt des Ansprechens des Patienten abhängt, abgefragt wurde, wird hier von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verbesserung abgesehen.

Ein 10%iger Anteil der Patienten der ITT-Population zeigte eine Verschlechterung des EQ-5D VAS unter Efgartigimod. Auch hier wird von einer Angabe der medianen Zeit bis zur ersten Verschlechterung abgesehen.

Stage B (RCT)

Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores

Tabelle 4-78: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,62 [0,256; 1,501] 0,2894
Ereignisse (%)	10 (9 %)	11 (10 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 50,714]	
10. Perzentil (Wochen)	24,29	12,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	36,43	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

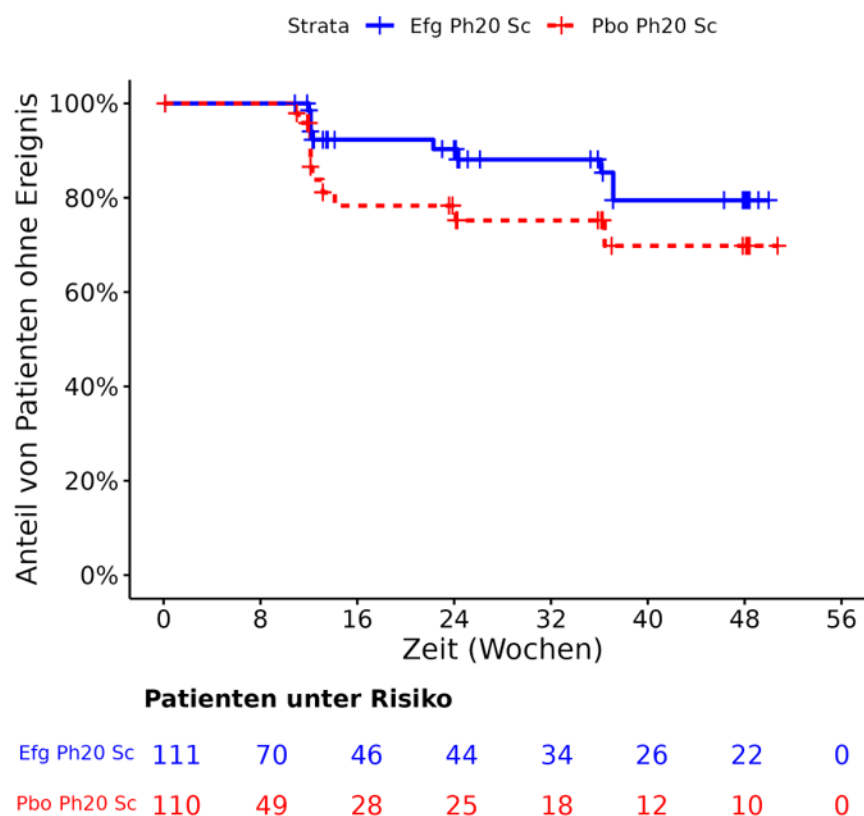


Abbildung 4-26: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-79: Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,92 [0,141; 5,943] 0,9261
Ereignisse (%)	3 (6 %)	2 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 50,000]	[0,143; 48,429]	
10. Perzentil (Wochen)	37,14	12,29	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

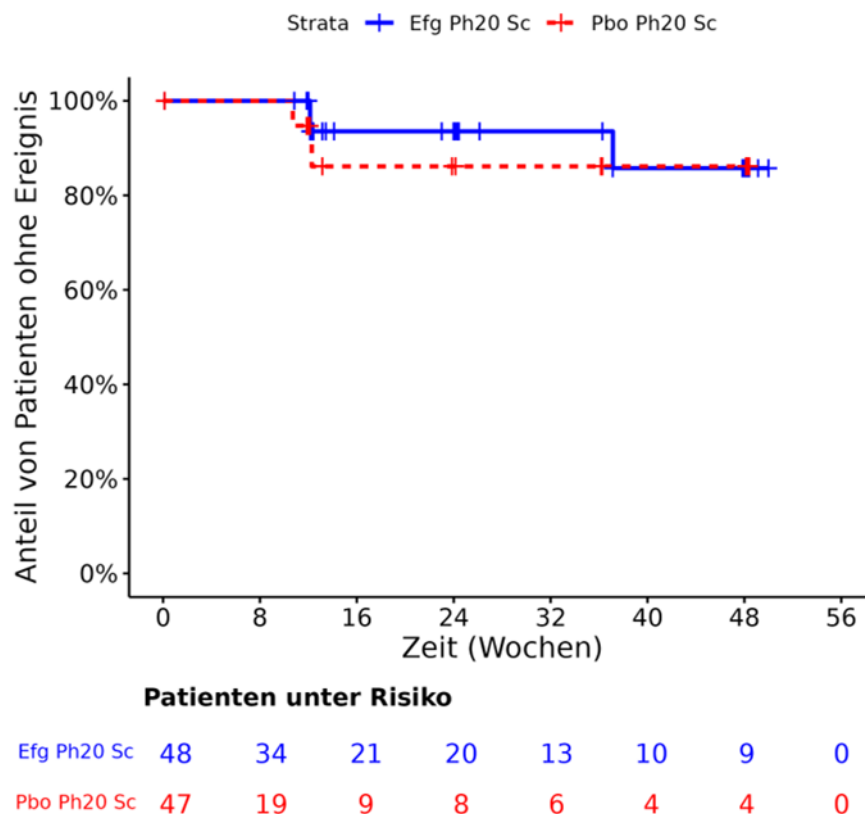


Abbildung 4-27: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte) – Stage B, ProReAcT-Population

Für den Endpunkt Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS zeigte sich in der Stage B der ADHERE-Studie in beiden untersuchten Populationen kein statistisch signifikanter Unterschied 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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

4.3.1.3.1.3 Sicherheit - RCT

Tabelle 4-80: Operationalisierung von Sicherheit

Studie	Operationalisierung
ADHERE	Ein Unerwünschtes Ereignis (UE) ist jedes unerwünschte medizinische Ereignis bei einem eingeschlossenen Patienten, welches zeitlich in Zusammenhang mit der Studienmedikation steht, unabhängig davon, ob ein kausaler Zusammenhang mit der Studienmedikation besteht. Daher kann ein UE jedes ungünstige und unbeabsichtigte Zeichen (inklusive eines abnormalen Laborwerts), Symptom oder jede neue oder schlimmer werdende Krankheit sein, die zeitlich mit der Einnahme der Studienmedikation steht. In der ADHERE-Studie wurden UE vom Beginn der Behandlung bis mindestens 28 Tage nach der letzten Dosis der Studienmedikation erfasst. Erhoben wurden UE, zu denen der Patient spezifisch in seinem Patiententagebuch abgefragt wurde. Außerdem wurden die Patienten dazu angehalten, jedes auftretende UE, welches nicht im Patiententagebuch abgefragt wurde, der Studienstelle zu melden. Die UE, die nicht abgefragt wurden und auch nicht als bedenklich vom Patienten eingestuft wurden, wurden zusätzlich bei der Visite durch Interviews erfragt. Folgende Situationen wurden nicht als UE eingestuft: - Signifikant abnormale Laborbefunde oder andere abnormale medizinische Befunde, die mit der CIDP-Erkrankung assoziiert sind, außer sie werden vom Prüfarzt schwerwiegender eingeschätzt als bei dem Krankheitszustand des Patienten zu erwarten. - Zu erwartendes Fortschreiten, Zeichen oder Symptome der CIDP-Erkrankung, außer sie sind schwerwiegender als bei dem Krankheitszustand des Patienten zu erwarten. - Medizinische oder operative Eingriffe. Hier wurde der Zustand, der zu dem Eingriff während der Studie führte, als UE eingestuft. - Situationen, in denen kein UE vorlag, z. B. wenn die Einlieferung ins Krankenhaus eher aus sozialen oder bequemen Gründen geschah. - Erwartete Schwankungen, die täglich auftreten und im Zusammenhang mit bereits vorliegenden Erkrankungen stehen, oder Zustände, die bereits am Anfang der Studie vorlagen oder festgestellt wurden und sich nicht verschlechtern. Definitionen gemäß Protokoll: Eine UE ist definiert als: - abnormale Laborbefunde oder abnormale medizinische Befunde, einschließlich derer die sich seit der Baseline verschlechtern und aus Sicht des Prüfarztes klinisch signifikant sind. - Verschlimmerung, in Form einer Zunahme der Häufigkeit und/oder Intensität, eines bereits bestehenden chronischen oder intermittierenden Zustands. - Das Detektieren oder Diagnostizieren einer neuen Erkrankung/eines neuen Zustands nach der Unterzeichnung des Formulars für die Einwilligung nach Aufklärung (Informed Consent Form, ICF), auch wenn diese Erkrankung schon vor dem Studienbeginn hätte vorliegen können. - Anzeichen oder Symptome oder eine klinische Folgeerscheinung von Medikamenten-Wechselwirkungen. - Anzeichen oder Symptome oder eine klinische Folgeerscheinung einer angenommenen Überdosis der Studienmedikation oder einer Begleitmedikation. Eine Überdosis an sich wird nicht als UE aufgenommen, außer es ist eine beabsichtigte Überdosis mit suizidaler oder selbstverletzender Absicht. - Anzeichen oder Symptome oder eine klinische Folgeerscheinung, die aus einer mangelnden Wirksamkeit resultieren, wenn sie den Definitionen eines UE oder SUE entsprechen.

Jedes UE, das eines der folgenden Kriterien erfüllte, wurde als SUE angesehen:

- Das UE führte zum Tod.
- Das UE war akut lebensgefährlich.
- Das UE erforderte oder verlängerte einen Krankenhausaufenthalt.
- Das UE führte zu einer anhaltenden oder signifikanten Behinderung/Invalidität (erhebliche Störung der Fähigkeit, normale Lebensfunktionen auszuführen).
- Das UE führte zu einer angeborenen Anomalie/einem Geburtsfehler.
- Bedeutende medizinische Ereignisse, die nicht zum Tod führen, lebensbedrohlich sind oder Hospitalisierung benötigen, können – basierend auf einer angemessenen medizinischen Beurteilung – als schwerwiegend betrachtet werden, wenn sie den Patienten gefährden und wenn sie medizinische oder operative Interventionen erfordern, um die oben gelisteten Definitionen/Ereignisse zu verhindern. Beispiele können invasive oder bösartige Krebserkrankungen, intensive Behandlungen in einer Notaufnahme oder zu Hause bei allergischem Bronchospasmus, Blutdyskrasien oder Krämpfen, die nicht zu einem Krankenhausaufenthalt führen, oder die Entwicklung von Drogenabhängigkeit oder Drogenmissbrauch zu solchen Ereignissen gehören.

Die folgenden Kategorien wurden verwendet, um die Schwere eines UEs gemäß NCI CTCAE Version 5.0 zu bestimmen:

- Grad 1: Leicht/Mild; asymptomatisch oder leichte Symptome; nur klinische oder diagnostische Beobachtungen; keine Intervention angezeigt.
- Grad 2: Moderat; Minimale, lokale oder nicht-invasive Intervention angezeigt; Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (z. B. die Zubereitung eines Gerichts, Lebensmittel- oder Kleidungseinkäufe, das Nutzen eines Telefons).
- Grad 3: Schwer oder medizinisch signifikant, ohne akut lebensbedrohlich zu sein; Hospitalisierung oder Verlängerung der Hospitalisierung ist angezeigt; Behindernd; Einschränkung der Aktivitäten des alltäglichen Lebens (z. B. Baden, Anziehen und Ausziehen, eigenständig Essen, Benutzung der Toilette, Einnahme von Medikamenten, und nicht bettlägerig zu sein).
- Grad 4: Lebensbedrohliche Konsequenzen oder eine akute Intervention ist angezeigt.
- Grad 5: Tod im Zusammenhang mit dem UE.
- Die Schweregrade wurden außerdem in folgenden Kategorien zusammengefasst:
 - o Nicht schwere UE: $UE \leq \text{Grad } 2$
 - o Schwere UE: $UE \geq \text{Grad } 3$

Folgende UESI wurde im Zusammenhang mit der Reduktion der IgG-Konzentration identifiziert:

- Das Auftreten einer Infektion. Hierzu gehören sowohl neu diagnostizierte, wiederauftretende oder latente Infektionen.

Erheber:

Wenn ein UE/SUE eintrat, wurden alle dem Ereignis zugehörigen Unterlagen, Krankenhausverlaufsberichte, Laborberichte, Diagnoseberichte und Autopsieberichte vom Prüfarzt eingesehen und alle relevanten Informationen im CRF festgehalten. Der Prüfarzt sollte außerdem versuchen, auf der Grundlage der Anzeichen, Symptome und/oder anderer klinischen Informationen eine Diagnose zu stellen. Wann immer möglich, wurde dann die Diagnose und nicht die individuellen Anzeichen und Symptome als UE/SUE festgehalten.

Dargestellte Analysen:

Die statistischen Methoden, die den dargestellten Analysen zugrunde liegen, sind ausführlich in Abschnitt 4.2.5.2.4 beschrieben.

Folgende Analysen werden für beide Populationen (ITT und ProReAcT [die Sicherheitspopulation entspricht in dieser Studie der randomisierten Population, da alle randomisierten Patienten mindestens eine Dosis oder Teil einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben]) in Stage B nachfolgend dargestellt:

- Gesamtraten
 - o Zeit bis zum ersten UE
 - o Zeit bis zum ersten schweren UE
 - o Zeit bis zum ersten SUE
 - o Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE
 - o Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“
 - Zeit bis zum ersten UESI
 - Zeit bis zum ersten schweren UESI
 - Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI
 - o Zeit bis zur ersten Injection-Related-Reaction (IRR)
 - Zeit bis zur ersten IRR
- Für jede Ereigniszeitanalyse wird nachfolgend eine Kaplan-Meier Kurve dargestellt.
- Falls der Effektschätzer einer der obigen Ereigniszeitanalysen nicht berechnet werden konnte, wird ergänzend eine binäre Analyse dargestellt.
- UE nach SOC und PT (gemäß MedDRA)
 - o Zeit bis zum ersten UE ($\geq 10\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens zehn in einem Behandlungsarm)
 - o Die Darstellung von Zeit bis zum ersten schweren UE oder SUE ($\geq 5\%$ der Patienten in einem Behandlungsarm oder $\geq 1\%$ der Patienten, aber mindestens 10 in einem Behandlungsarm) erfolgt nicht, da die vorgesehenen Schwellenwerte für eine Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen nicht erreicht sind.
 - o Therapieabbrüche aufgrund von UE: deskriptive Analyse (mindestens ein Patient in einem Behandlungsarm, deskriptiv)
- Falls der Effektschätzer einer der obigen Ereigniszeitanalysen nicht berechnet werden konnte, wird ergänzend eine binäre Analyse dargestellt.

Folgende Analysen werden supportiv im Anhang 4-H dargestellt:

- ITT-Population in Stage A:
 - o Alle für Stage B dargestellten Analysen zur Sicherheit werden im Anhang 4-H in deskriptiver Form auch für Stage A dargestellt.
- AB-Population in Stage AB:
 - o Alle für Stage B dargestellten Analysen zur Sicherheit werden im Anhang 4-H in deskriptiver Form auch für die Stage AB dargestellt.

Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.

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 4-81: Bewertung des Verzerrungspotenzials für UE in RCT mit dem zu bewertenden Arzneimittel

Studie	Verzerrungspotenzial auf Studienebene	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte	Verzerrungspotenzial Endpunkt
ADHERE Stage B	niedrig	ja	ja	ja	ja	niedrig

Begründen Sie für jede Studie die abschließende Einschätzung.

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Bei der Erfassung und Klassifizierung unerwünschter Ereignisse werden objektive und standardisierte Kriterien angewendet. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Für die Analyse der unerwünschten Ereignisse ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

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

4.3.1.3.1.3.1 UE - RCT

Stage A (einarmig)

In Stage A trat bei mehr als der Hälfte der Patienten in der ITT-Population (63 %) mindestens ein UE auf. Die mediane Zeit bis zum ersten UE betrug 3,29 Wochen.

Am häufigsten mit 25 % traten UE in der SOC „allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf wie Erythem, Schmerzen oder Ausschlag an der Injektionsstelle.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-82: Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten UE			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,2680 0,79 [0,552; 1,138] 0,2073
Ereignisse (%)	71 (64 %)	62 (56 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 51,571]	[0,143; 57,286]	
10. Perzentil (Wochen)	5,00	6,14	
25. Perzentil (Wochen)	9,43	8,43	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	18,29 [12,571; 22,143]	16,00 [12,143; 21,000]	
75. Perzentil (Wochen)	39,57	28,86	
90. Perzentil (Wochen)	51,57	57,29	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

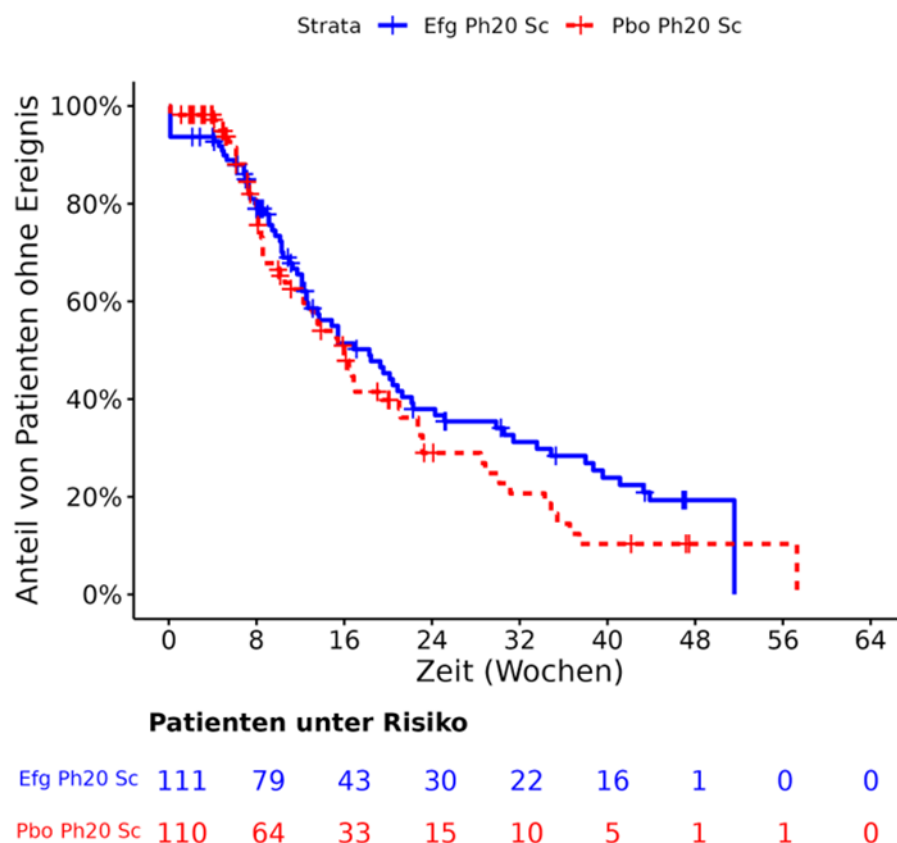


Abbildung 4-28: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-83: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT– Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
	Ereignisse n (%) Min; Median [95 %-KI]; Max (Zeiteinheit)		
N	111	110	
Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	35 (32 %) 0,14 48,43 [31,286; NA] 51,71 (Wochen)	37 (34 %) 0,86 30,57 [23,000; 36,571] 57,00 (Wochen)	0,1312 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386
COVID-19 (PT)	19 (17 %) 1,14	14 (13 %) 0,86	0,0037

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
	Ereignisse n (%) Min; Median [95 %-KI]; Max (Zeiteinheit)		
N	111	110	
	48,43 [48,429; NA] 51,71 (Wochen)	NA [37,429; NA] 47,71 (Wochen)	0,86 [0,414; 1,794] 0,6910
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2 (2 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	11 (10 %) 0,86 NA [NA; NA] 47,71 (Wochen)	0,4278 0,10 [0,022; 0,465] 0,0032
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	8 (7 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	10 (9 %) 1,14 NA [NA; NA] 47,71 (Wochen)	0,0844 0,48 [0,186; 1,259] 0,1370
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	10 (9 %) 0,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	14 (13 %) 0,14 NA [NA; NA] 47,71 (Wochen)	0,2864 0,37 [0,161; 0,874] 0,0230
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	24 (22 %) 2,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	13 (12 %) 0,14 NA [NA; NA] 47,71 (Wochen)	0,8551 1,18 [0,583; 2,398] 0,6421
Untersuchungen (SOC)	13 (12 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	12 (11 %) 0,86 NA [NA; NA] 47,71 (Wochen)	0,8978 0,90 [0,399; 2,047] 0,8072
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

Tabelle 4-84: Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zum ersten UE			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,4656 0,71 [0,416; 1,219] 0,2160
Ereignisse (%)	36 (75 %)	27 (57 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 51,571]	[0,143; 42,143]	
10. Perzentil (Wochen)	0,14	5,43	
25. Perzentil (Wochen)	7,29	7,00	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	12,57 [9,714; 19,571]	10,00 [7,286; 16,857]	
75. Perzentil (Wochen)	29,86	23,14	
90. Perzentil (Wochen)	51,57	37,43	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

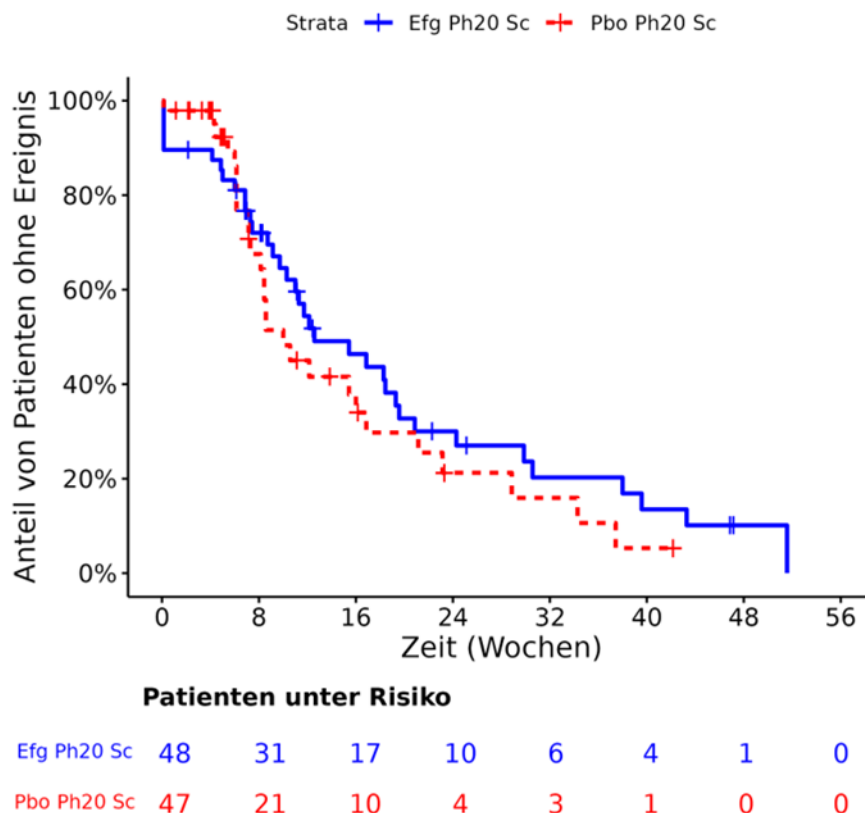


Abbildung 4-29: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UE – Stage B, ProReAcT-Population

Tabelle 4-85: Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT– Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
	Ereignisse n (%) Min; Median [95 %-KI]; Max (Zeiteinheit)		
N	48	47	
Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT			
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	21 (44 %) 0,14 26,43 [18,286; NA] 51,57 (Wochen)	16 (34 %) 0,86 23,71 [15,429; 34,286] 43,43 (Wochen)	0,1059 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470
COVID-19 (PT)	9 (19 %) 1,14 NA	4 (9 %) 0,86 37,43	0,0067 1,10

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
	Ereignisse n (%) Min; Median [95 %-KI]; Max (Zeiteinheit)		
N	48	47	
	[44,286; NA] 48,86 (Wochen)	[31,429; NA] 47,29 (Wochen)	[0,321; 3,791] 0,8762
Nasopharyngitis (PT)	5 (10 %) 0,14 NA [NA; NA] 48,29 (Wochen)	0 (0 %) 0,86 NA [NA; NA] 47,43 (Wochen)	NA NA [NA; NA] NA
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2 (4 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	5 (11 %) 0,86 NA [21,143; NA] 47,43 (Wochen)	0,3986 0,19 [0,036; 0,986] 0,0481
Erkrankungen des Nervensystems (SOC)	6 (12 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	6 (13 %) 1,14 NA [NA; NA] 47,43 (Wochen)	0,0082 0,46 [0,145; 1,488] 0,1968
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	6 (12 %) 0,14 NA [39,143; NA] 48,86 (Wochen)	5 (11 %) 0,86 NA [16,857; NA] 47,43 (Wochen)	0,7873 0,37 [0,101; 1,364] 0,1357
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort (SOC)	15 (31 %) 2,14 NA [29,857; NA] 48,86 (Wochen)	3 (6 %) 0,14 NA [NA; NA] 47,43 (Wochen)	0,3110 2,04 [0,562; 7,423] 0,2780
Untersuchungen (SOC)	6 (12 %) 1,14 NA [NA; NA] 48,86 (Wochen)	3 (6 %) 0,86 NA [28,857; NA] 47,43 (Wochen)	0,3592 0,79 [0,194; 3,224] 0,7435
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen (SOC)	5 (10 %) 1,14 NA	3 (6 %) 0,86 NA	0,2355 0,93

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
	Ereignisse n (%) Min; Median [95 %-KI]; Max (Zeiteinheit)		
N	48	47	
	[43,429; NA] 48,86 (Wochen)	[NA; NA] 47,43 (Wochen)	[0,213; 4,034] 0,9194
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

In Stage B trat bei mehr als der Hälfte der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 64 %; Placebo: 56 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 75 %; Placebo: 57 %) mindestens ein UE auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population und der ProReAcT-Population.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT zeigten die SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“, sowie „Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen“ sowie der PT „Infektion der oberen Atemwege“ in der ITT-Population einen signifikanten Behandlungsunterschied zugunsten von Efgartigimod. In der ProReAcT-Population zeigte sich für den gleichen Endpunkt ein signifikanter Behandlungsunterschied für den PT „Infektion der oberen Atemwege“.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, berichteten 80 % der Patienten von mindestens einem UE. Mit einer medianen Zeit von 3,57 Wochen bis zum 1. UE traten UE meist zu Beginn der Efgartigimod-Behandlung auf.

Am häufigsten traten UE in der SOC „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ (41 %) auf. Als meist genannte Infektion (18 %) war „COVID-19“ aufgeführt. Bei 33 % der Patienten traten UE in der SOC „Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort“ auf. In dieser SOC wurde am häufigsten „Erythem an der Injektionsstelle“ berichtet (18 %).

4.3.1.3.1.3.2 Schwere UE - RCT**Stage A (einarmig)**

In Stage A trat bei einem kleinen Anteil der Patienten der ITT-Population (8 %) mindestens ein schweres UE auf.

Es traten nur in der SOC „Erkrankung des Nervensystems“ UE bei mindestens 5 % der Patienten auf. Angegeben wurde die zugrundeliegende Erkrankung CIDP.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-86: Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,4616 0,75 [0,249; 2,259] 0,6093
Ereignisse (%)	7 (6 %)	7 (6 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[1,143; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	34,86	28,29	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

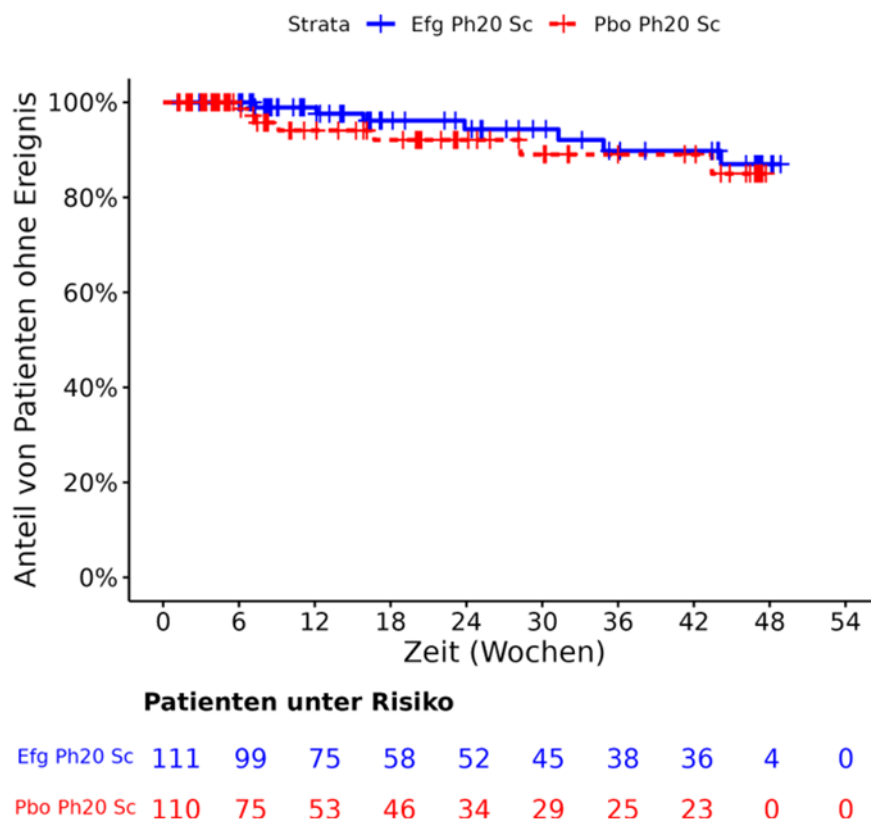


Abbildung 4-30: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-87: Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UE			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,9759 0,27 [0,048; 1,528] 0,1390
Ereignisse (%)	2 (4 %)	4 (9 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[1,143; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	9,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39].			

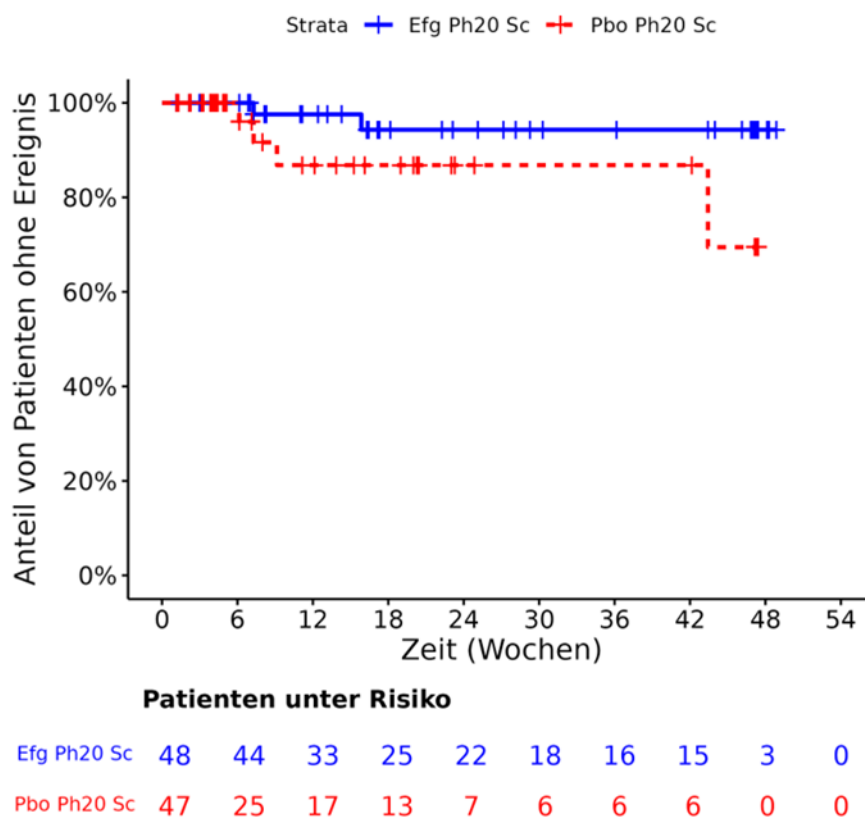


Abbildung 4-31: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UE – Stage B, ProReAcT-Population

In Stage B trat bei weniger als einem Zehntel der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 6 %; Placebo: 6 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 4 %; Placebo: 9 %) mindestens ein schweres UE auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population und der ProReAcT-Population.

Es werden keine SOC und PT dargestellt, da die Anzahl schwerer UE die gemäß G-BA vorgesehenen Schwellenwerte für eine Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen nicht erreicht wurde.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, trat bei 6 % der Patienten mindestens ein schweres UE auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren UE bleibt somit auch über diesen langen Behandlungszeitraum gering.

4.3.1.3.1.3.3 SUE - RCT**Stage A (einarmig)**

In Stage A trat bei einem kleinen Anteil der Patienten der ITT-Population (7 %) mindestens ein SUE auf.

Es traten nur in der SOC „Erkrankung des Nervensystems“ UE bei mindestens 5 % der Patienten auf. Angegeben wurde die zugrundeliegende Erkrankung CIDP.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-88: Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,3363 0,67 [0,204; 2,205] 0,5111
Ereignisse (%)	6 (5 %)	6 (5 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[1,143; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	43,86	43,43	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

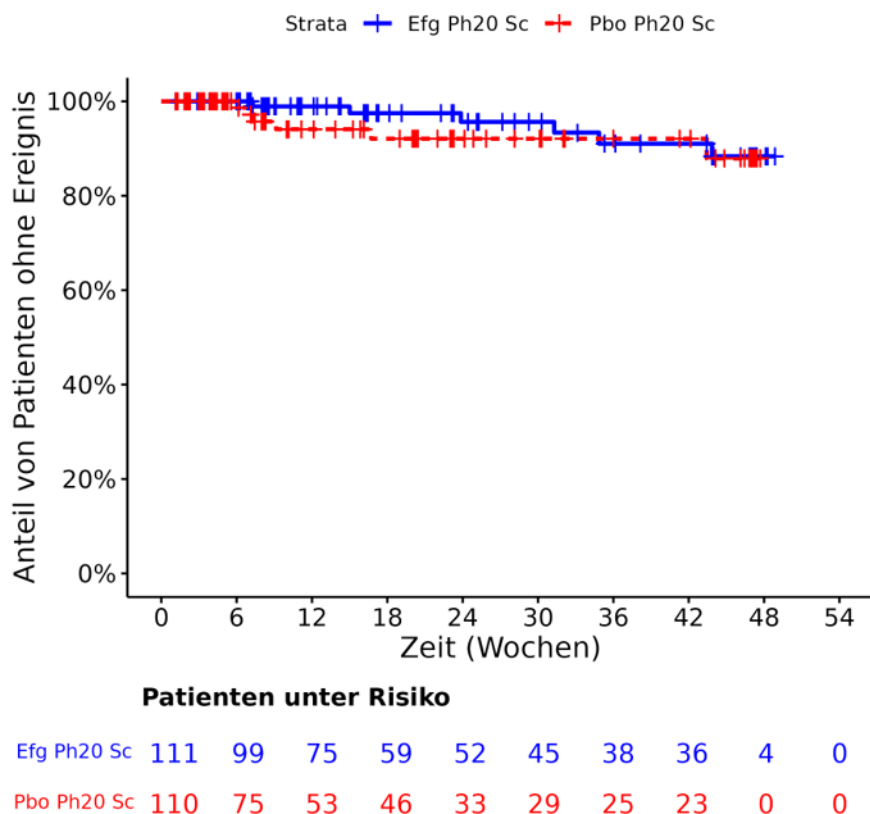


Abbildung 4-32: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-89: Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten SUE			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,5506 0,13 [0,015; 1,240] 0,0767
Ereignisse (%)	1 (2 %)	4 (9 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[1,143; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	9,14	
25. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

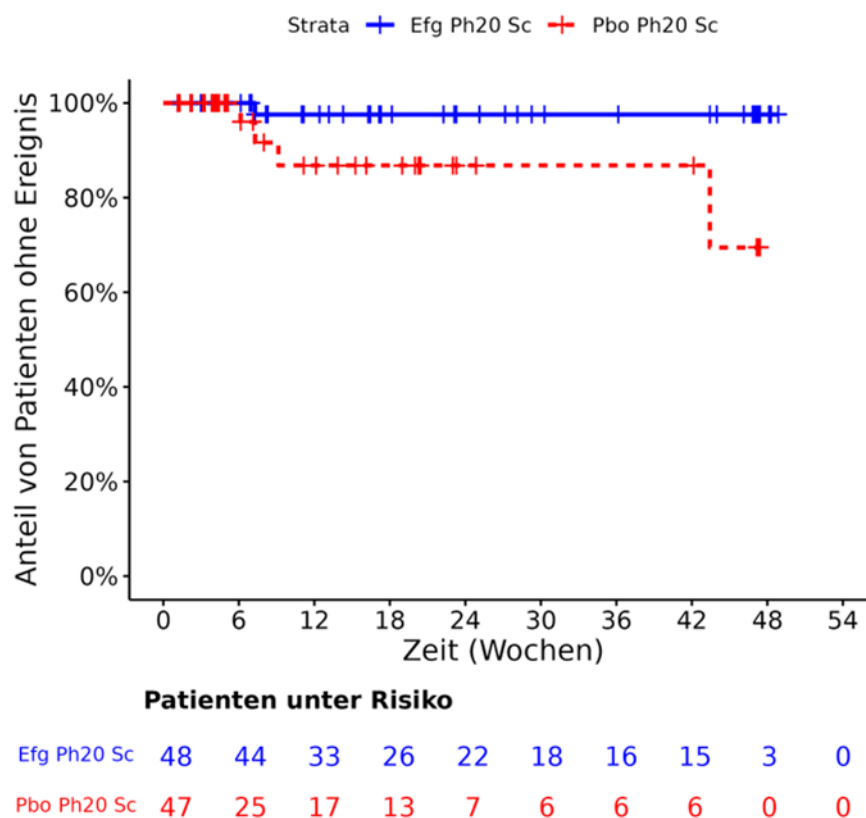


Abbildung 4-33: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten SUE – Stage B, ITT-Population

In Stage B trat bei weniger als einem Zehntel der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 5 %; Placebo: 5 %), sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 2 %; Placebo: 9 %) mindestens ein SUE auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten SUE zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population und der ProReAcT-Population. In der ProReAcT-Population fällt jedoch auf, dass bei Patienten unter der Behandlung mit Efgartigimod weniger SUE auftreten und die Patienten länger ohne Auftreten eines SUE behandelt werden (HR: 0,13; 95 %-KI [0,015; 1,240]; $p = 0,0767$).

Es werden keine SOC und PT dargestellt, da die Anzahl schwerer UE die gemäß G-BA vorgesehenen Schwellenwerte für eine Darstellung nach Organsystemen und Einzelereignissen nicht erreicht wurde.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, trat bei 5 % der Patienten mindestens ein schwerwiegendes UE auf. Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UE bleibt somit auch über diesen langen Behandlungszeitraum gering.

4.3.1.3.1.3.4 Therapieabbruch aufgrund von UE - RCT**Stage A (einarmig)**

In der Stage A haben 7 % der Patienten der ITT-Population die Therapie aufgrund eines UE abgebrochen. Am häufigsten traten UE in der SOC „Erkrankungen des Nervensystems“ unter Angabe des PT „CIDP“ auf.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-90: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,2774 1,27 [0,116; 13,916] 0,8458
Ereignisse (%)	3 (3 %)	1 (1 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

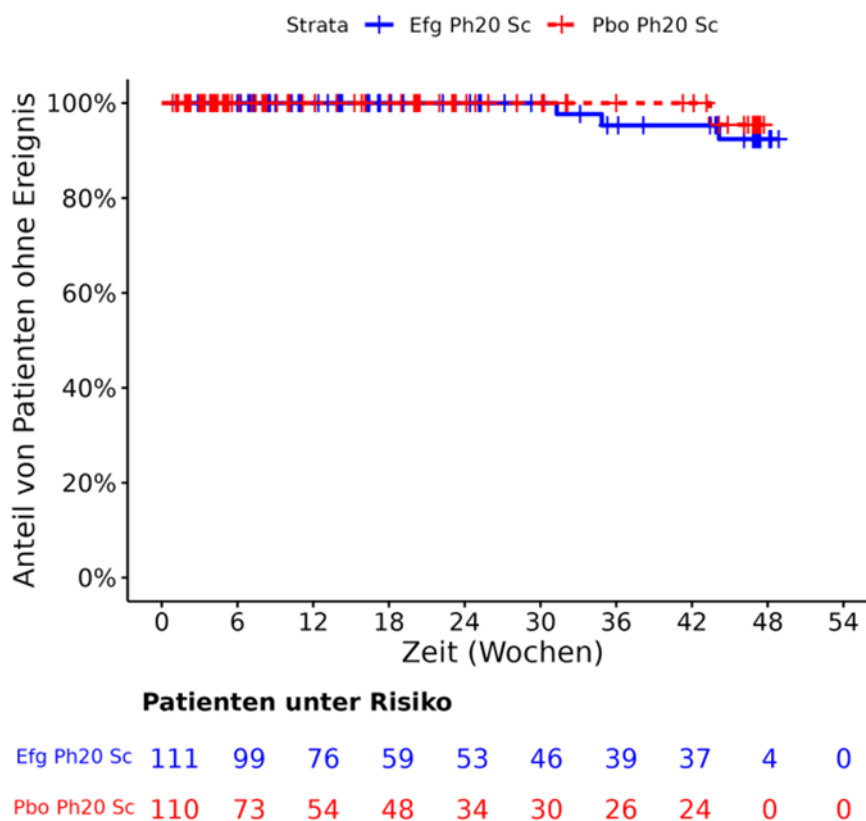


Abbildung 4-34: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-91: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen (deskriptiv) – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod	Placebo
N	111	110
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT – deskriptiv, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	1 (1 %)	1 (1 %)
COVID-19-Lungenentzündung (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Pneumonie (PT)	0 (0 %)	1 (1 %)
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen	2 (2 %)	0 (0 %)

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod	Placebo
N	111	110
(einschl. Zysten und Polypen) (SOC)		
Prostatakarzinom (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Übergangszellkarzinom (PT)	1 (1 %)	0 (0 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]		

Tabelle 4-92: Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	NA NA [NA; NA] NA
Ereignisse (%)	0 (0 %)	1 (2 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

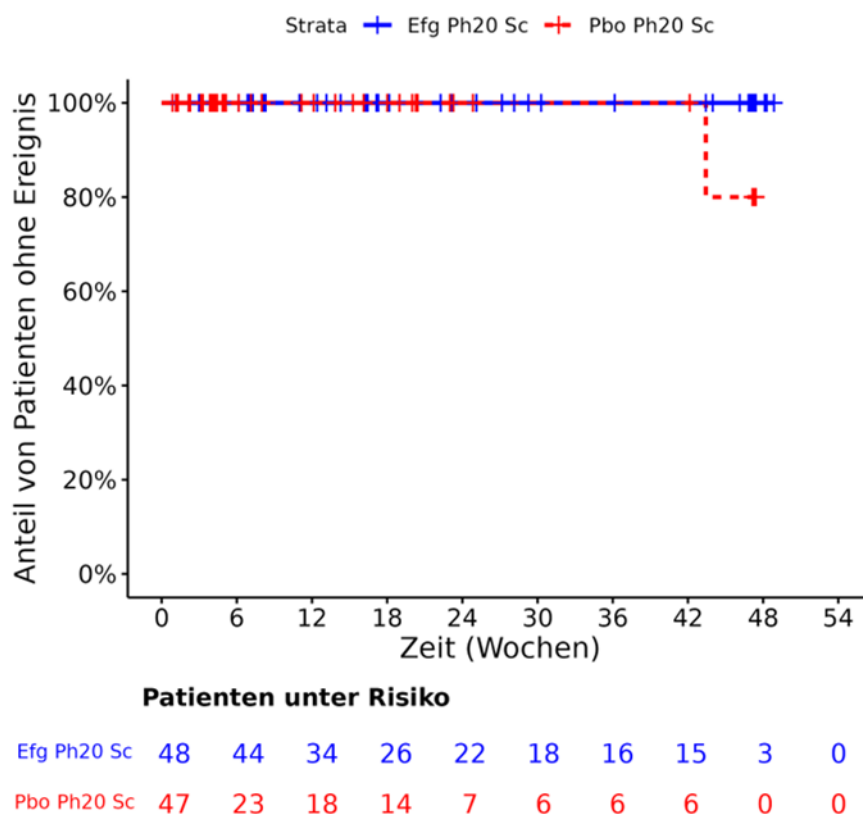


Abbildung 4-35: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE – Stage B, ProReAcT-Population

Tabelle 4-93: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	48	47	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE					
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,65 [0,117; 3,633] 0,6264	0,64 [0,104; 3,949] 0,6306	-0,02 [-0,066; 0,020] 0,2972
Ja (%) Nein (%)	0 (0 %) 48 (100 %)	1 (2 %) 46 (98 %)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: [39]					

Tabelle 4-94: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen (deskriptiv) – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm	
	Efgartigimod	Placebo
N	48	47
Anzahl der Patienten mit Therapieabbruch aufgrund von UE nach allen SOC und PT -deskriptiv, n (%)		
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	0 (0 %)	1 (2 %)
Pneumonie (PT)	0 (0 %)	1 (2 %)
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]		

In Stage B brachen weniger als 4 % der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 3 %; Placebo: 1 %), sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 0 %; Placebo: 2 %) die Therapie aufgrund von UE ab. Für den Endpunkt Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der ITT-Population. In der ProReAcT-Population konnte keine Ereigniszeitanalyse durchgeführt werden, da kein Ereignis im Efgartigimod-Arm auftrat. Die ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit einem Therapieabbruch aufgrund von UE zeigt, dass auch in dieser Population kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen vorliegt.

Die jeweiligen UE, die zum Therapieabbruch führten, sind deskriptiv nach SOC und PT für die ITT-Population (Tabelle 4-91) und die ProReAcT-Population (Tabelle 4-94) dargestellt.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Die Analyse des Endpunkts „Therapieabbruch aufgrund von UE“ liefert über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, keine zusätzlichen Informationen im Vergleich zu den dargestellten Analysen in Stage B. Patienten, die ihre Therapie in Stage A abbrachen, werden per Definition der Population nicht erfasst.

4.3.1.3.1.3.5 UESI „Infektionen“ – RCT**Stage A (einarmlig)**

In Stage A trat bei 14 % der Patienten der ITT-Population mindestens ein UESI „Infektionen“ auf, während für 1 % der Patienten in der ITT-Population ein schweres bzw. schwerwiegendes UESI berichtet wurde.

Stage B (RCT)**UESI „Infektionen“ – unabhängig vom Schweregrad**

Tabelle 4-95: Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,1312 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386
Ereignisse (%)	35 (32 %)	37 (34 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 51,714]	[0,857; 57,000]	
10. Perzentil (Wochen)	11,71	9,00	
25. Perzentil (Wochen)	18,29	16,00	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	48,43 [31,286; NA]	30,57 [23,000; 36,571]	
75. Perzentil (Wochen)	51,57	57,00	
90. Perzentil (Wochen)	51,71	57,00	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

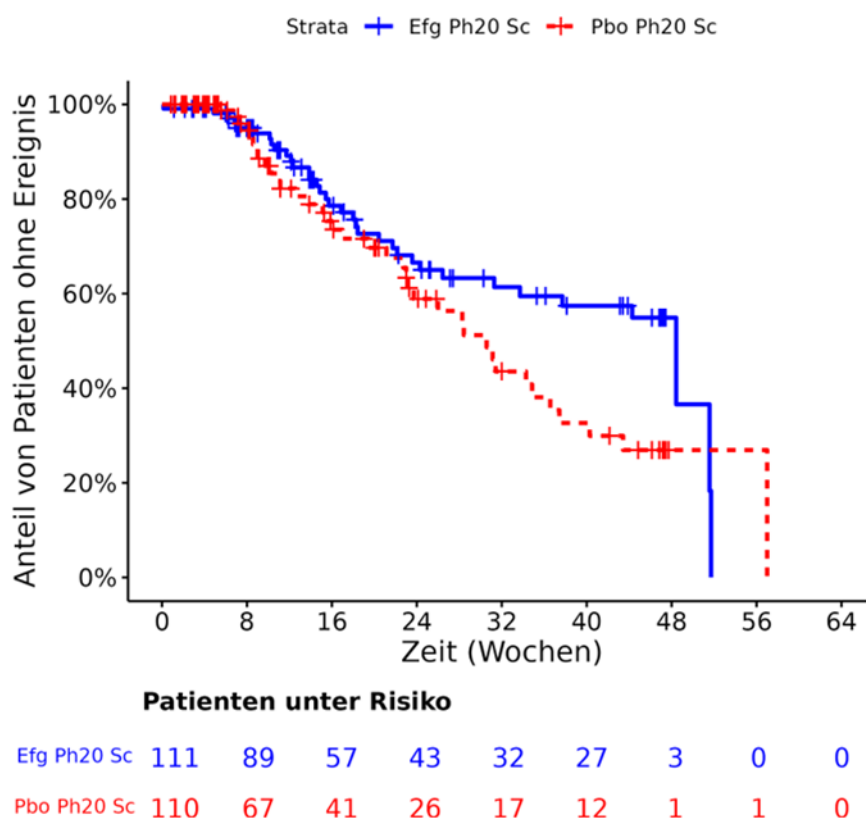


Abbildung 4-36: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-96: Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Proportional Hazard Annahme
Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,1059 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470
Ereignisse (%)	21 (44 %)	16 (34 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 51,571]	[0,857; 43,429]	
10. Perzentil (Wochen)	8,71	8,43	
25. Perzentil (Wochen)	13,86	10,86	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	26,43 [18,286; NA]	23,71 [15,429; 34,286]	
75. Perzentil (Wochen)	51,57	37,43	
90. Perzentil (Wochen)	51,57	43,43	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

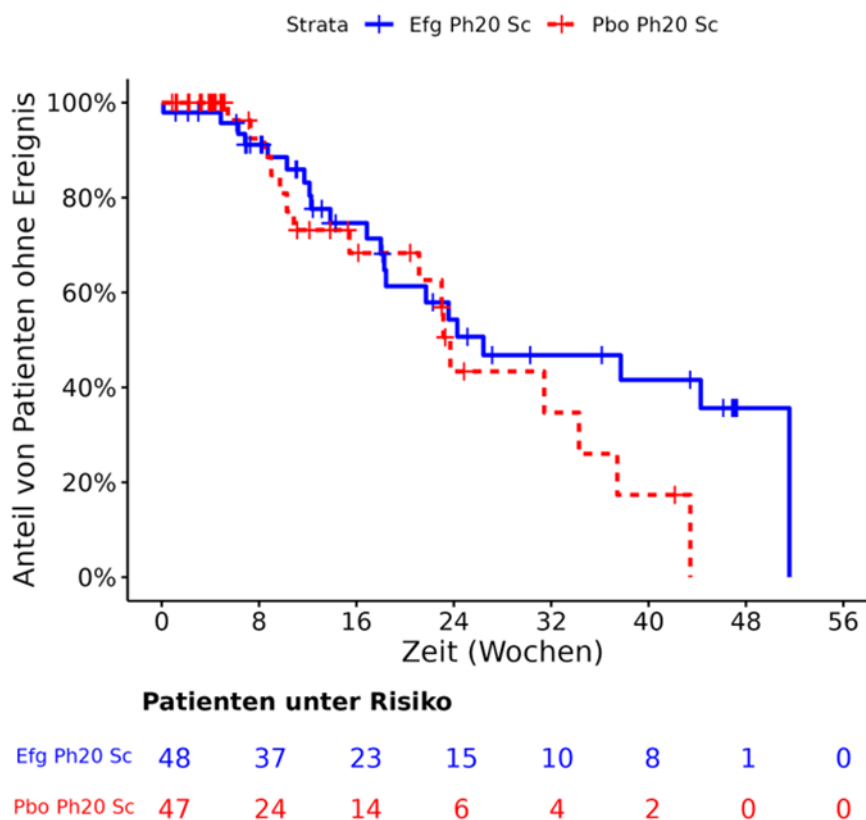


Abbildung 4-37: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“–Stage B, ProReAcT-Population

In Stage B trat bei mehr als einem Drittel der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 32 %; Placebo: 34 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 44 %; Placebo: 34 %) mindestens ein UESI „Infektionen“ auf.

Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ zeigte sich ein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population (HR: 0,60; 95 %-KI [0,368; 0,974]; $p = 0,0386$) zugunsten von Efgartigimod. Die mediane Zeit ohne UESI wurde um knapp 18 Wochen verlängert.

Für die ProReAcT-Population ist die mediane Zeit ohne UESI im Efgartigimod-Arm auch etwas länger, jedoch ergibt sich hier kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Armen (HR: 0,66; 95 %-KI [0,327; 1,334]; $p = 0,2470$).

Schwere UESI „Infektionen“

Tabelle 4-97: Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,8424 0,15 [0,016; 1,481] 0,1051
Ereignisse (%)	1 (1 %)	4 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

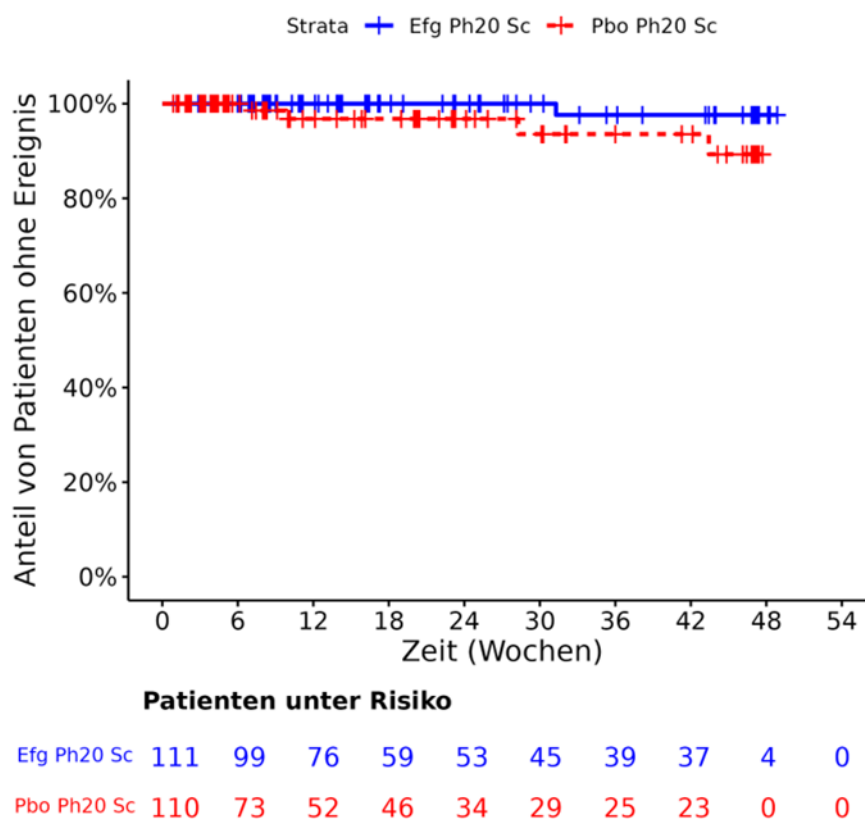


Abbildung 4-38: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-98: Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	NA NA [NA; NA] NA
Ereignisse (%)	0 (0 %)	2 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

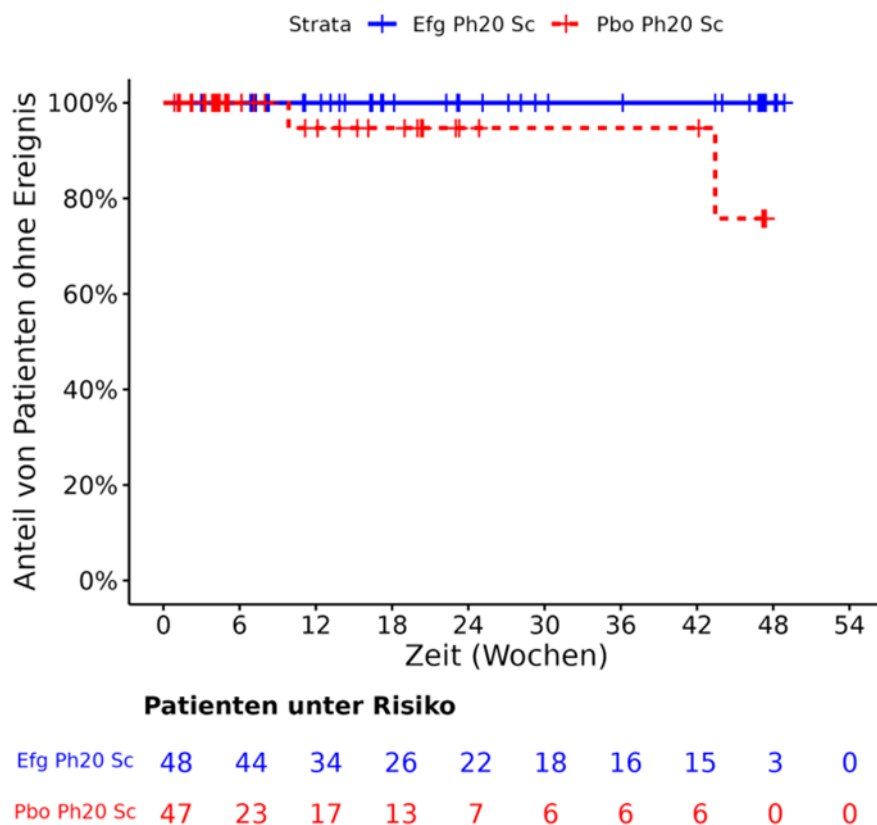


Abbildung 4-39: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population

Tabelle 4-99: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UESI „Infektionen“ für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
	Efgartigimod	Placebo			
N	48	47	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schweren UESI „Infektionen“					
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,52 [0,098; 2,730]	0,50 [0,086; 2,882]	-0,04 [-0,096; 0,017]
Ja (%)	0 (0 %)	2 (4 %)	0,4378	0,4354	0,1682
Nein (%)	48 (100 %)	45 (96 %)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]					

In Stage B trat bei einem kleinen Anteil der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 1 %; Placebo: 4 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 0 %; Placebo: 4 %) mindestens ein schwerer UESI auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population. In der ProReAcT-Population zeigte sich in dem ergänzend dargestellten Endpunkt der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schweren UESI „Infektionen“ ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Schwerwiegende UESI „Infektionen“

Tabelle 4-100: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,7848
Ereignisse (%)	1 (1 %)	3 (3 %)	0,18

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert [0,017; 1,850] 0,1487
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

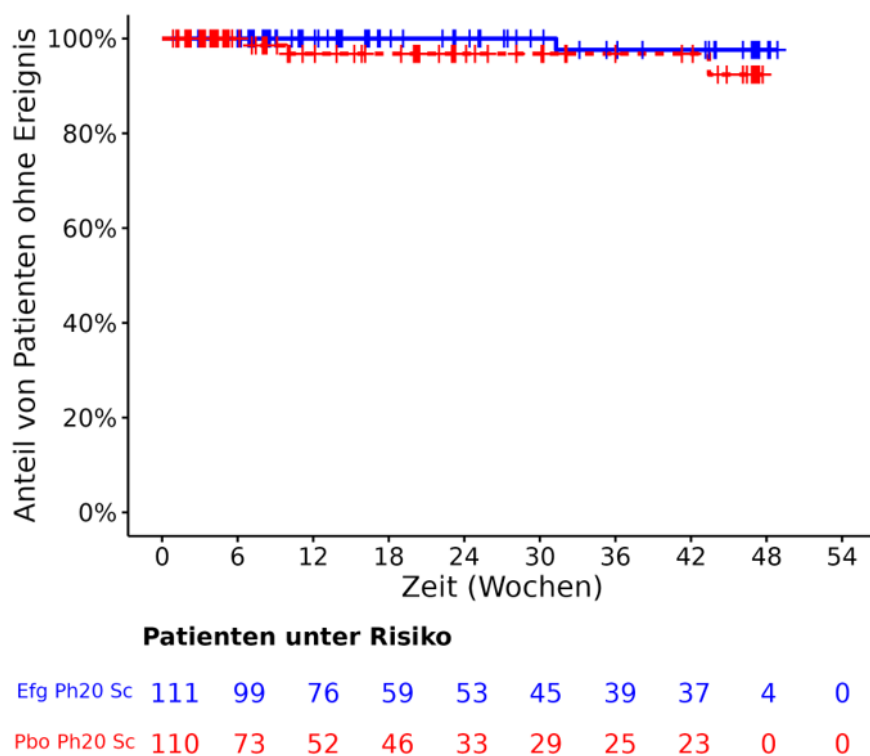


Abbildung 4-40: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-101: Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ –
Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	NA NA [NA; NA] NA
Ereignisse (%)	0 (0 %)	2 (4 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[1,143; 48,857]	[0,857; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	NA	43,43	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [43,429; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

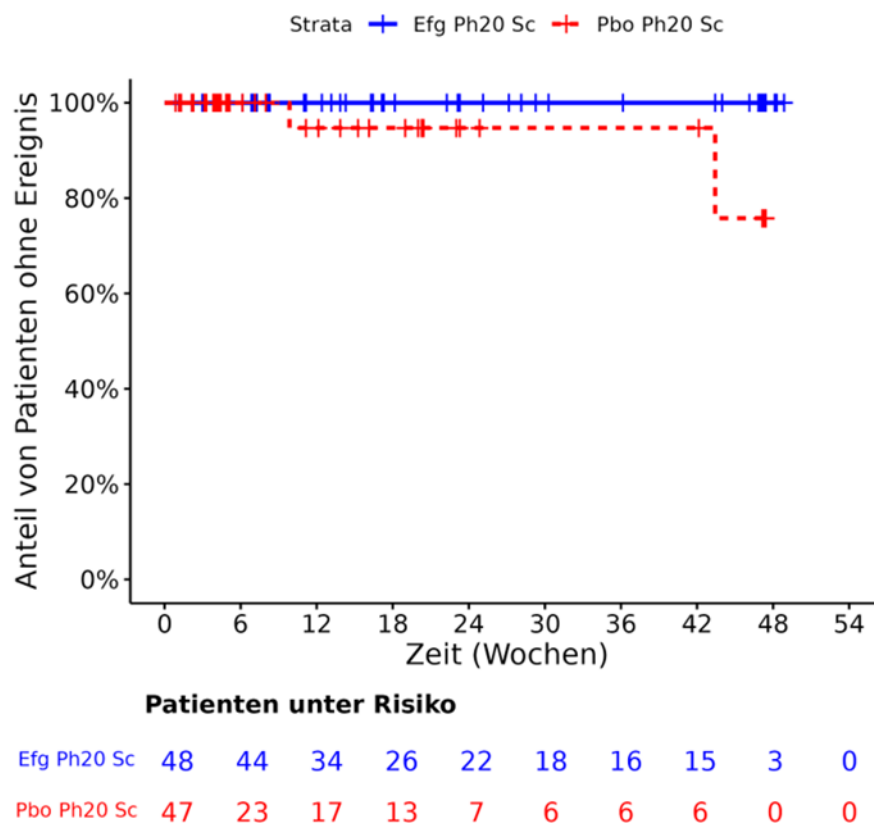


Abbildung 4-41: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ – Stage B, ProReAcT-Population

Tabelle 4-102: Ergänzende Darstellung der Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UESI „Infektionen“ für nicht-berechenbare Ereigniszeitanalysen – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo		
	Efgartigimod	Placebo	Effektmaß [95 %-KI] p-Wert		
N	48	47	RR	OR	ARR
Anzahl der Patienten mit ≥ 1 schwerwiegenden UESI „Infektionen“					
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,52 [0,098; 2,730] 0,4378	0,50 [0,086; 2,882] 0,4354	-0,04 [-0,096; 0,017] 0,1682
Ja (%)	0 (0 %)	2 (4 %)			
Nein (%)	48 (100 %)	45 (96 %)			
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.					
Quelle: [39]					

In Stage B trat bei einer geringen Anzahl der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 1 %; Placebo: 3 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 0 %; Placebo: 4 %) mindestens ein schwerwiegendes UESI auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen in der ITT-Population. In der ProReAcT-Population zeigte sich in dem ergänzend dargestellten Endpunkt der Anzahl der Patienten mit mindestens einem schwerwiegenden UESI „Infektionen“ ebenso kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, trat bei 41 % der Patienten mindestens ein UESI „Infektionen“ auf. Die mediane Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“ betrug 51,57 Wochen und liegt somit innerhalb des aus Stage B berichteten Zeitraum.

Der Anteil der Patienten mit mindestens einem schweren bzw. schwerwiegenden UESI „Infektionen“ blieb mit jeweils 1 % auch über den langen Behandlungszeitraum sehr gering.

4.3.1.3.1.3.6 IRR – RCT**Stage A (einarmig)**

In Stage A trat bei 20 % der Patienten mindestens ein IRR auf. Alle aufgetretenen IRR waren von einem milden oder moderaten Schweregrad.

Stage B (RCT)

Tabelle 4-103: Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ITT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	111	110	
Zeit bis zur ersten IRR			
n (%)	111 (100 %)	110 (100 %)	0,8462 1,18 [0,418; 3,312] 0,7578
Ereignisse (%)	11 (10 %)	6 (5 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[0,143; 48,857]	[0,143; 47,714]	
10. Perzentil (Wochen)	13,43	NA	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

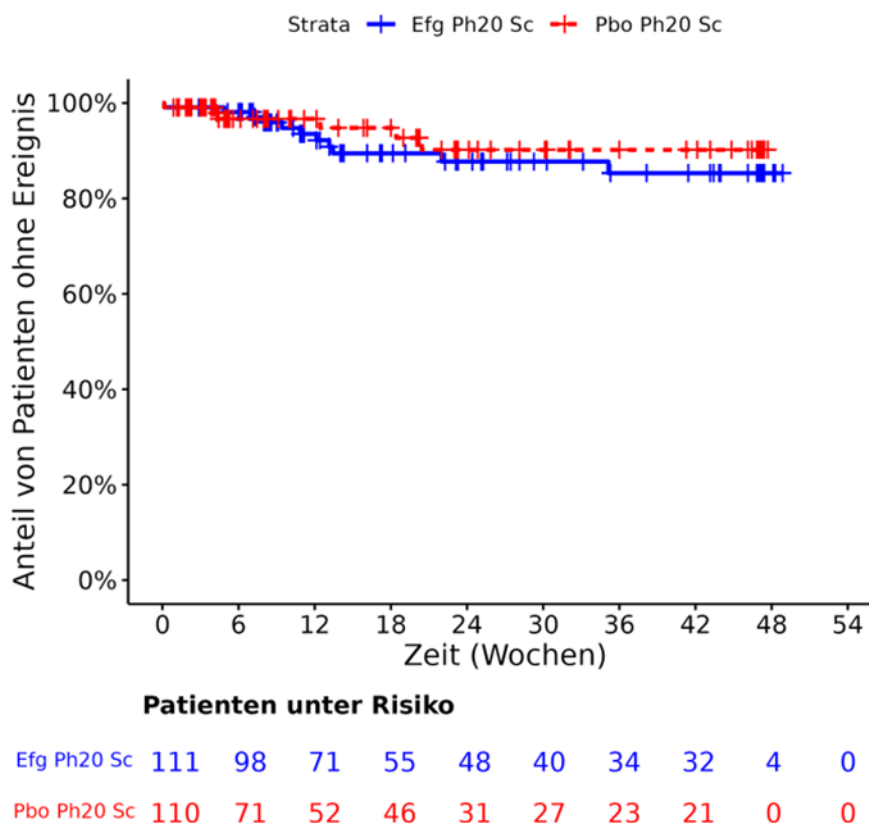


Abbildung 4-42: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ITT-Population

Tabelle 4-104: Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
Zeit bis zur ersten IRR			
n (%)	48 (100 %)	47 (100 %)	0,4380 0,64 [0,166; 2,480] 0,5197
Ereignisse (%)	6 (12 %)	4 (9 %)	
[Min, Max] (Wochen)	[2,143; 48,857]	[0,143; 47,429]	
10. Perzentil (Wochen)	13,43	12,43	
25. Perzentil (Wochen)	NA	NA	

ADHERE	Behandlungsarm		Efgartigimod vs. Placebo Proportional Hazard Annahme Hazard Ratio [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
N	48	47	
50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [NA; NA]	NA [NA; NA]	
75. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
90. Perzentil (Wochen)	NA	NA	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. Quelle: [39]			

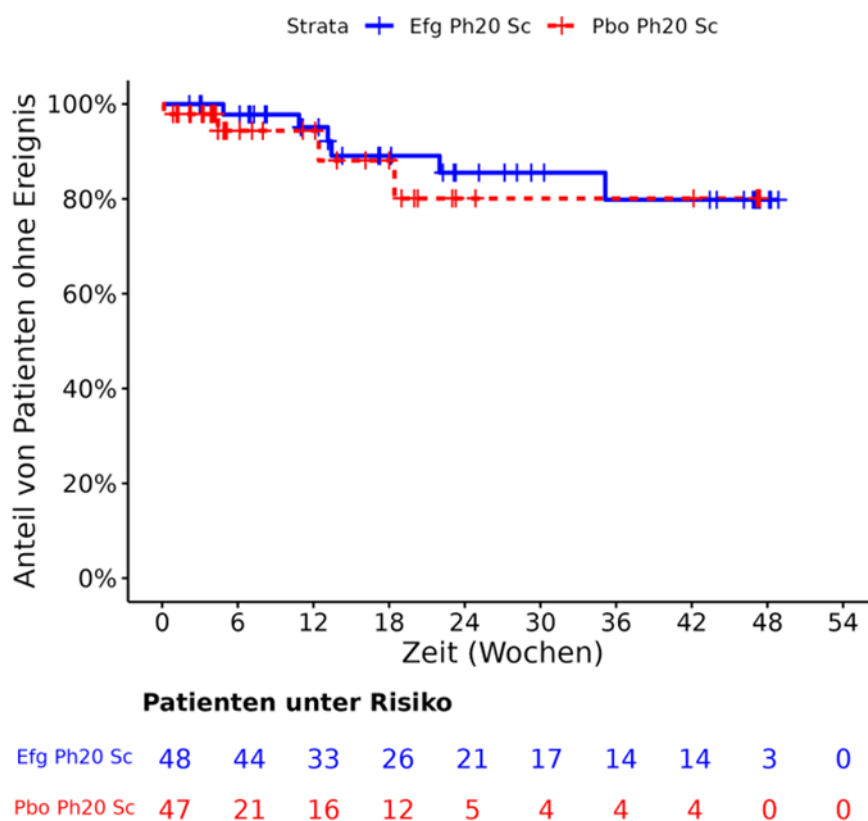


Abbildung 4-43: Kaplan-Meier-Kurve für die Zeit bis zur ersten IRR – Stage B, ProReAcT-Population

In Stage B trat bei einem Teil der Patienten in der ITT-Population (Efgartigimod: 10 %; Placebo: 5 %) sowie der ProReAcT-Population (Efgartigimod: 12 %; Placebo: 9 %) mindestens ein IRR auf. Für den Endpunkt Zeit bis zum ersten IRR zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Behandlungsarmen der ITT-Population und der ProReAcT-Population.

Alle aufgetretenen IRR waren vom Schweregrad mild oder moderat (CTCAE < 3). Es traten somit in beiden Populationen (ITT und ProReAcT) weder schwere noch schwerwiegende IRR auf.

Stage AB (Langzeitbeobachtung)

Über den Zeitraum von bis zu 60 Wochen, in dem Patienten der AB-Population in Stage A und anschließend in Stage B Efgartigimod erhielten, trat bei 23 % der Patienten mindestens ein IRR auf. Alle aufgetretenen IRR waren von einem milden oder moderaten Schweregrad.

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.

Da nur eine Studie zur Bewertung des Zusatznutzens von Efgartigimod vorliegt, wird keine Meta-Analyse durchgeführt.

Eine Übersicht zur allgemeinen Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Versorgungskontext findet sich in Abschnitt 4.3.1.2.

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

¹⁶ unbesetzt

notwendigen Angaben enthält. Eine ausschließliche Darstellung in Modul 5 ist aber nicht ausreichend.

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.

4.3.1.3.2.1 Ergebnisse der Interaktionsterme – RCT

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

Tabelle 4-105: Matrix der durchgeführten Subgruppenanalysen

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung ¹	Abstam- mung	Körper- gewicht	BMI	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP- Vor- therapie ¹	aINCAT	Schweregrad der Erkrankung und Vorthherapie ^{1,2}
Mortalität											
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Morbidität - Primärer Wirksamkeitsendpunkt der Stage B											
	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●
Morbidität - Endpunkte in Stage B (abgesehen von dem primären Wirksamkeitsendpunkt)											
	●	●	●	●	●	●	●	●	○	○	●
Sicherheit – Alle Sicherheitsendpunkte											
	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○	○
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. ●: A priori geplante Subgruppenanalyse. ○: Post hoc durchgeführte Subgruppenanalyse. 1: beim Screening, mittels CDAS-Score festgestellt. 2: Subgruppe die speziell für die EU-Einreichung prädefiniert wurde.											

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

Stellen Sie anschließend in Tabelle 4-106 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 4-106: Ergebnis des Interaktionsterms der Subgruppenanalysen je Endpunkt in Stage B der ADHERE-Studie – ProReAcT-Population

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung ¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie ¹	aINCAT
Mortalität (p-Wert)							
Anzahl der Todesfälle	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Morbidität (p-Wert)							
aINCAT- Klinische Verschlechterung/Verbesserung							
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	NB	0,6185	NB	NB	NB	NB	0,9329
Zeit bis zur ersten klinischen Verbesserung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,9512
I-RODS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS- Scores (≥ 4 Punkte)	NB	0,7957	NB	NB	NB	NB	0,0243 Tabelle 4-108
Zeit bis zur ersten Verbesserung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	NB	0,9485	NB	NB	NB	NB	0,7809
Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage B Baseline	NB	0,2423	NB	NB	NB	NB	0,1695
Veränderung des I-RODS-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Bewertung	NB	0,1595	NB	NB	NB	NB	0,2009

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

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung ¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie ¹	aINCAT
Mittlere Griffkraft							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	NB	0,9451	NB	NB	NB	NB	0,0776
Zeit bis zur ersten Verbesserung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	NB	0,6528	NB	NB	NB	NB	0,8443
MRC-Summenscore							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)	NB	0,8838	NB	NB	NB	NB	0,3080
Zeit bis zur ersten Verbesserung des MRC-Summenscores (≥ 4 Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,7332
TUG-Test							
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline	NB	0,5234	NB	NB	NB	NB	0,2047
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Bewertung	NB	0,8575	NB	NB	NB	NB	0,3100
BPI-SF²							
Anteil der Patienten die Schmerzen haben, die über alltägliche Schmerzen hinausgehen (BPI1)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	0,3075
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI3-6)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des Schmerzintensität-Scores gegenüber der Stage B Baseline (BPI3-6)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie¹	aINCAT
Veränderung des Schmerzintensität-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung (BPI3-6)	NB	0,0648	NB	NB	NB	NB	0,5280
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores ($\geq 1,5$ Punkte; BPI9A-G)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores gegenüber der Stage B Baseline (BPI9A-G)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung (BPI9A-G)	NB	0,0665	NB	NB	NB	NB	0,9920
RT-FSS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten Verbesserung des RT-FSS-Scores ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des RT-FSS-Scores gegenüber der Stage B Baseline	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des RT-FSS-Scores gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung	NB	0,6080	NB	NB	NB	NB	0,7840
HADS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie¹	aINCAT
Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Depression ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Depression gegenüber der Stage B Baseline	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Depression gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung	NB	0,0779	NB	NB	NB	NB	0,6009
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten Verbesserung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung ($\geq 3,15$ Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung gegenüber der Stage B Baseline	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung gegenüber der Stage B Baseline zur letzten Befragung	NB	0,2150	NB	NB	NB	NB	0,3171
PGIC							
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)	NB	0,0867	NB	NB	NB	NB	0,5659
Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B	NB	0,0313 Tabelle 4-107	NB	NB	NB	NB	0,6008

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

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung ¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie ¹	aINCAT
EQ-5D VAS							
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zur ersten Verbesserung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores gegenüber der Stage B Baseline	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Veränderung des EQ-5D VAS-Scores zur letzten Befragung in Stage B	NB	0,4335	NB	NB	NB	NB	0,3738
Sicherheit							
UE							
Zeit bis zum ersten UE	NB	0,9997	NB	NB	NB	NB	0,9443
Zeit bis zum ersten UE - PT Infektion der oberen Atemwege	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UE nach Schweregrad							
Zeit bis zum ersten schweren UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten SUE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Therapieabbrüche aufgrund von UE							
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
UESI „Infektionen“ Gesamtrate und nach Schweregrad							
Zeit bis zum ersten UESI	NB	0,7140	NB	NB	NB	NB	0,3520
Zeit bis zum ersten schweren UESI	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB

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

Endpunkt ADHERE	Alters- gruppe	Geschlecht	Region	Schwere- grad der Erkrank- ung¹	Stage B Behand- lungsdauer	CIDP-Vor- therapie¹	aINCAT
IRR							
Zeit bis zur ersten IRR	NB	NB	NB	NB	NB	NB	NB
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. 1: beim Screening. 2: Die Subgruppenanalysen zu den Einzelfragen des BPI-SF sind im Anhang 4-G zu finden. Die Subgruppen „Abstammung“, „Körpergewicht“ und „BMI“ werden hier nicht dargestellt, da sie die Anforderungen für Subgruppenanalysen (≥ 10 Patienten/10 Ereignisse) für keine der dargestellten Analysen erfüllen. Die Subgruppe „Schweregrad der Erkrankung und Vorthherapie“ wird hier nicht dargestellt, da eine der Subgruppen-Ausprägungen der ProReAcT-Population entspricht, während Patienten mit der anderen Ausprägung nicht der ProReAcT-Population angehören. Dementsprechend ist keine Subgruppenanalyse mit dieser Subgruppe für die ProReAcT-Population möglich.							

Der Zusatznutzen für Efgartigimod wird in diesem Dossier anhand der ProReAcT-Population abgeleitet. Daher erfolgt eine Analyse der Subgruppen im Folgenden auf Basis der ProReAcT-Population. Eine vollständige Darstellung aller Subgruppenanalysen, unabhängig der statistischen Signifikanz des Interaktionsterms, liegt für beide Populationen im Anhang 4-G vor.

4.3.1.3.2.2 Subgruppenergebnisse – RCT

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 Abschnitt werden die Analysen für die Subgruppen und Endpunkte dargestellt, bei denen ein signifikanter Interaktionsterm in der ProReAcT-Population auftrat.

Subgruppe Geschlecht

Tabelle 4-107: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ für den Endpunkt „Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B“ – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B			
Geschlecht: Männlich			
Baseline			
n/N (%)	30/30 (100)	30/32 (94)	-
MW (SD)	0,00 (0,000)	0,00 (0,000)	
Veränderung zur letzten Befragung in Stage B			

ADHERE	Behandlungsarm		Effektmaß [95 %-KI] p-Wert
	Efgartigimod	Placebo	
n/N (%)	30/30 (100)	30/31 (97)	LS MD 0,53 [-0,284; 1,346] 0,1973
MW (SD)	1,10 (1,539)	0,70 (1,643)	
LS MW (SE)	1,17 (0,283)	0,63 (0,283)	
95 %-KI	[0,598; 1,732]	[0,068; 1,202]	Hedges' g 0,34 [-0,172; 0,848]
Geschlecht: Weiblich			
Baseline			
n/N (%)	18/18 (100)	13/15 (87)	-
MW (SD)	0,00 (0,000)	0,00 (0,000)	
Veränderung zur letzten Befragung in Stage B			
n/N (%)	18/18 (100)	13/15 (87)	LS MD 2,23 [0,921; 3,544] 0,0017
MW (SD)	1,89 (1,278)	-0,38 (1,895)	
LS MW (SE)	1,87 (0,398)	-0,36 (0,473)	
95 %-KI	[1,054; 2,690]	[-1,334; 0,612]	Hedges' g 1,28 [0,492; 2,073]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. SMD basiert auf LS MW Quelle: [39]			

Es zeigte sich in der Subgruppenanalyse für das Merkmal „Geschlecht“ ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt „Veränderung des PGIC zur letzten Befragung in Stage B“. Für weibliche Patienten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil für Efgartigimod. Für männliche Patienten zeigte sich ebenfalls ein Vorteil für Efgartigimod gegenüber dem Kontrollarm. Aufgrund der gleichgerichteten Effekte wird das Ergebnis nicht als relevant eingestuft.

Subgruppe aINCAT

Tabelle 4-108: Ergebnisse der Subgruppenanalyse für das Merkmal „aINCAT“ für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)“ – Stage B, ProReAcT-Population

ADHERE		Behandlungsarm	
		Efgartigimod	Placebo
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Score (≥ 4 Prozentpunkte)			
adjustierter INCAT Score			
Keine Abnahme des adjustierten INCAT Scores während Stage A	N	16	14
	Ereignisse, n (%)	9 (56 %)	8 (57 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	13,00 [5,286; NA]	8,43 [4,286; NA]
	HR [95 %KI] p-Wert	0,96 [0,365; 2,545] 0,9414	
Abnahme des adjustierten INCAT Scores um ≥ 1 Punkt während Stage A	N	32	33
	Ereignisse, n (%)	9 (28 %)	23 (70 %)
	50. Perzentil/Median [95 %-KI] (Wochen)	NA [45,429; NA]	6,14 [4,286; 10,714]
	HR [95 %KI] p-Wert	0,23 [0,103; 0,521] 0,0002	
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			
Quelle: [39]			

Es zeigte sich in der Subgruppenanalyse für das Merkmal „aINCAT“ ein statistisch signifikanter Interaktionsterm für den Endpunkt „Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)“. Für beide Ausprägungen war die Zeit bis zu einer Verschlechterung im Efgartigimod-Arm länger als im Kontrollarm. Bei Patienten mit einer Abnahme des adjustierten INCAT Scores um mindestens einen Punkt während der Stage A erreichte der Effekt statistische Signifikanz.

Zusammenfassend kann keine Ableitung für den Zusatznutzen basierend auf den dargestellten Effektmodifikationen aufgrund der geringen Ereignisse in den einzelnen Subgruppen vorgenommen werden.

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 4-109: Liste der eingeschlossenen Studien - RCT

Studie	Publikation [Quelle]	Registereintrag ^a ; [Quelle]	Studienbericht [Quelle]
ADHERE ARGX-113-1802	[33]	<u>Clinicaltrials.gov</u> : NCT04281472; [34] <u>EU-CTR</u> : 2019-003076-39; [35]	[36]
Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert. a: Zitat des Studienregistereintrags, die Studienregisternummer (NCT-Nummer, EudraCT-Nummer)			

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 4-110: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen RCT für indirekte Vergleiche

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-111: 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>
1	<Studie 1>	•		•	•
2	<Studie 2>	•		•	
	<Studie 3>	•		•	
1	<Studie 4>		•	•	•
etc.	etc.	etc.	etc.		

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 4-112: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-113: 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
<Studie 1>	<hoch / niedrig>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>	<hoch / niedrig>

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 4-114: 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)
<Studie 1>	

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 4.3.1.3.2.

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 4-115: 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		
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-116: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen nicht randomisierten vergleichenden Studien

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-117: Operationalisierung von <Endpunkt xxx>

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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 4-118: Verzerrungsaspekte für <Endpunkt xxx> – nicht randomisierte vergleichende Studien

Studie	Verblindung Endpunkterheber	Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips	Ergebnisunabhängige Berichterstattung	Keine sonstigen Aspekte
<Studie 1>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein / unklar>	<ja / nein>

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 4-119: Matrix der Endpunkte in den eingeschlossenen weiteren Untersuchungen

Studie	<Mortalität>	<Gesundheits- bezogene Lebensqualität>	<Endpunkt>	<Endpunkt>	<Endpunkt>
<Studie 1>	nein	ja	ja	ja	nein

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 4-120: Operationalisierung von <Endpunkt xxx> – weitere Untersuchungen

Studie	Operationalisierung
<Studie 1>	

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.

Für die Nutzenbewertung von Efgartigimod als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit

Kortikosteroiden oder Immunglobulinen liegt die Studie ADHERE vor. Die ADHERE-Studie ist eine globale, prospektive und pivotale Studie zur Untersuchung der Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, sowie der Immunogenität und pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften von Efgartigimod bei erwachsenen Patienten mit CIDP. In der verblindeten Stage B wurden die Patienten mittels IRT in einem 1 : 1 Verhältnis randomisiert, um entweder einmal wöchentlich Injektionen mit 1000 mg Efgartigimod oder Placebo zu erhalten. Gemäß den Angaben zur Evidenzklassifizierung nach § 5(6) im 5. Kapitel der Verfahrensordnung des G-BA entspricht die Studie der Evidenzstufe Ib.

Die Vollständigkeit des Studienpools wurde durch die geforderte systematische Suche in Studienregistern bestätigt. Es wurden patientenrelevante Endpunkte zur Mortalität, Morbidität und Sicherheit erhoben. Die Umsetzung der Verblindung und des ITT-Prinzips war adäquat. Es finden sich keine Hinweise auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung. Das Verzerrungspotenzial war auf Studienebene sowie für die Endpunkte niedrig. Somit ist die Aussagekraft der Studie insgesamt als hoch einzustufen.

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.

Efgartigimod ist als Monotherapie zur Behandlung erwachsener Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen zugelassen. Dabei ist Efgartigimod ein von dem humanen IgG1 abgeleitetes und modifiziertes kristallisierbares Fragment (Fc-Fragment) und der erste Vertreter der neonatalen Fc-Rezeptorantagonisten (FcRn-Antagonist), der mit einem innovativen Wirkmechanismus zur anhaltenden Reduktion des IgG-Spiegels im Serum führt [33; 43].

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

Die Bewertung der Aussagesicherheit der Nachweise erfolgte gemäß den Vorgaben der Dossievorlage und des Anhang 4-F. Die relevante Studie ADHERE wurde entsprechend den Anforderungen des CONSORT-Statements für randomisierte Studien beschrieben (siehe Tabelle 4-123). Die Studienpopulation wurde anhand *a priori* definierter demografischer Merkmale (z. B. Alter, Geschlecht, Ethnie, Gewicht, BMI, Region), krankheitsspezifischer Charakteristika (z. B. Zeit seit Diagnose, Krankheitsverlauf, Krankheitsaktivität) sowie vorangegangener Therapien detailliert charakterisiert.

Eine meta-analytische Zusammenfassung der Daten wurde nicht durchgeführt, da lediglich eine relevante Studie identifiziert wurde. Ein indirekter Vergleich von Efgartigimod gegenüber einem aktiven Vergleichsarm im vorliegenden Anwendungsgebiet ist, wie auch bereits vom Committee for Orphan Medicinal Products festgestellt wurde, aufgrund der Studienheterogenität nicht möglich [1].

Ergebnisse zum medizinischen Nutzen und medizinischen Zusatznutzen

Die bewertungsrelevante ADHERE-Studie ist eine globale, prospektive und pivotale Studie, die die Wirksamkeit, Sicherheit, Verträglichkeit, Immunogenität sowie pharmakokinetische und -dynamische Eigenschaften von Efgartigimod bei erwachsenen CIDP-Patienten untersucht. Nach einer Screening-Phase, in der die CIDP-Diagnose durch ein unabhängiges Experten-Komitee bestätigt wurde, traten Patienten mit bestätigter CIDP in die Run-in-Phase ein, in der bestehende Behandlungen abgesetzt wurden. Patienten mit einem Nachweis einer ECMD oder Patienten mit kürzlicher Verschlechterung, die zumindest in den 6 Monaten vor dem Screening keine Behandlung erhielten, wechselten in die offene Stage A, wo sie bis zu 12 Wochen Efgartigimod erhielten. Patienten mit einem bestätigten ECI in Stage A wurden in die doppelblinde, randomisierte Stage B aufgenommen, wo sie entweder Efgartigimod oder Placebo erhielten. Die Randomisierung erfolgte im Verhältnis 1 : 1, stratifiziert nach vorheriger Behandlung und Veränderung des aINCAT in Stage A. Patienten blieben bis zu 48 Wochen, bis zur klinischen Verschlechterung oder bis zum Ende der Studie in Stage B. Die Studie endete, sobald das 88. Ereignis für den primären Endpunkt in Stage B erreicht wurde. Alle Patienten, die zum Zeitpunkt des 88. Ereignisses in der Run-In Phase, in Stage A oder Stage B waren, konnten in die OLE ADHERE+ übertreten. Außerdem konnten Patienten, die 48 Wochen in

Stage B verblieben oder während Stage B eine klinische Verschlechterung aufwiesen, an der OLE teilnehmen. Für die Darstellung der Ergebnisse in vorliegendem Modul werden zwei Populationen verwendet: die Gesamtstudienpopulation (ITT) der ADHERE-Studie sowie Patienten mit progredientem oder rezidivierendem aktivem Krankheitsverlauf und Vorbehandlung (ProReAcT), die einen hohen therapeutischen Bedarf für Efgartigimod aufweisen und gemäß dem Anwendungsgebiet der Fachinformation die Zielpopulation darstellen.

Die Studienergebnisse sind auf den deutschen Versorgungskontext übertragbar, da die demografischen und krankheitsspezifischen Merkmale der Studienteilnehmer die typische CIDP-Population gemäß Fachliteratur widerspiegeln. Die Mehrheit der ProReAcT-Population befand sich im typischen Erkrankungsalter zwischen 40 und 60 Jahren, mit einem Medianalter von 54 Jahren in der Efgartigimod-Gruppe und 49 Jahren in der Placebo-Gruppe bei Studieneintritt [3; 36]. Männer, die doppelt so häufig an CIDP erkranken wie Frauen, machten 65 % der Studienteilnehmer aus [40-42]. Die Studienteilnehmer waren mehrheitlich kaukasischer Abstammung (Efgartigimod: 58 % bzw. Placebo: 57 %). Zudem litten 92 % bzw. 85 % der ProReAcT-Population an der typischen Form von CIDP. Diese Verteilung mit einem großen Anteil von Patienten mit typischer CIDP und einem kleinen Anteil mit einer CIDP-Variante entspricht der beschriebenen Prävalenz [40-42].

Die Placebo-kontrollierte Stage B der ADHERE-Studie steht im Mittelpunkt der Darstellung, da sie komparative Daten liefert. Das Ergebnis des primären Endpunkts der Stage A der ADHERE-Studie, in der die Patienten erstmals Efgartigimod erhielten, wird detailliert in Abschnitt 4.3.1.3 berichtet. Weitere Endpunkte aus Stage A und die Daten von Patienten, die über den gesamten Studienzeitraum von maximal 60 Wochen Efgartigimod erhielten (Stage AB), werden im gleichen Abschnitt supportiv in zusammengefasster Form dargestellt. Detaillierte Ergebnisse zu Stage A und AB sind in Anhang 4-H zu finden.

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

Tabelle 4-121: Zusammenfassung der Ergebnisse aus der Studie ADHERE Stage B

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Mortalität			
Todesfälle			
	0/111 (0 %) vs. 1/110 (1 %) RR: 0,74 [0,173; 3,214] 0,6923	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) RR: 0,65 [0,117; 3,633] 0,6264	Gesamtmortalität: nicht belegt
Morbidität			
aINCAT			
Zeit bis zur ersten klinischen Verschlechterung (≥ 1 Punkt des aINCAT)	31/111 (28 %) vs. 59/110 (54 %) HR: 0,39 [0,253; 0,614] < 0,0001	13/48 (27 %) vs. 32/47 (68 %) HR: 0,27 [0,138; 0,523] < 0,0001	erheblich
I-RODS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des I-RODS-Scores (≥ 4 Punkte)	40/111 (36 %) vs. 57/110 (52 %) HR: 0,54 [0,354; 0,814] 0,0034	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,40 [0,218; 0,734] 0,0031	erheblich
Mittlere Griffkraft			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung der mittleren Griffkraft der dominanten oder nicht-dominanten Hand (≥ 8 kPa)	45/111 (41 %) vs. 63/110 (57 %) HR: 0,55 [0,371; 0,812] 0,0027	18/48 (38 %) vs. 31/47 (66 %) HR: 0,31 [0,164; 0,599] 0,0004	erheblich

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
MRC-Summenscore			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des MRC- Summenscores (≥ 4 Punkte)	28/111 (25 %) vs. 44/110 (40 %) HR: 0,51 [0,316; 0,831] 0,0067	14/48 (29 %) vs. 22/47 (47 %) HR: 0,48 [0,235; 0,960] 0,0380	gering
TUG-Test			
Veränderung des TUG-Tests gegenüber der Stage B Baseline: Woche 48	33/111 (30 %) vs. 18/109 (17 %) LS MD: 0,43 [-1,884; 2,734] 0,7180 Hedges: 0,10 [-0,483; 0,691]	13/48 (27 %) vs. 4/46 (9 %) LS MD: -1,42 [-4,101; 1,269] 0,3003 Hedges: -0,56 [-1,791; 0,665]	nicht belegt
BPI-SF			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	14/111 (13 %) vs. 8/110 (7 %) HR: 1,06 [0,429; 2,615] 0,9003	8/48 (17 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,49 [0,300; 7,391] 0,6259	nicht belegt
Zeit bis zur ersten Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI3-6)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,55 [0,217; 1,419] 0,2189	3/48 (6 %) vs. 6/47 (13 %) HR: 0,17 [0,040; 0,752] 0,0192	geringerer Nutzen ¹
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des Schmerzbeeinträchtigungs-Scores (≥ 1,5 Punkte; BPI9A-G)	10/111 (9 %) vs. 10/110 (9 %) HR: 0,67 [0,272; 1,667] 0,3922	5/48 (10 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 1,18 [0,221; 6,273] 0,8471	nicht belegt

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
RT-FSS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des RT-FSS-Scores (≥ 3,15 Punkte)	13/111 (12 %) vs. 15/110 (14 %) HR: 0,56 [0,254; 1,254] 0,1600	5/48 (10 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,42 [0,108; 1,630] 0,2096	nicht belegt
HADS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Depression (≥ 3,15 Punkte)	6/111 (5 %) vs. 9/110 (8 %) HR: 0,28 [0,096; 0,845] 0,0236	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,11 [0,021; 0,598] 0,0104	erheblich
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des HADS-Scores in der Kategorie Angststörung (≥ 3,15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 5/110 (5 %) HR: 1,05 [0,342; 3,204] 0,9364	5/48 (10 %) vs. 1/47 (2 %) HR: 1,65 [0,190; 14,243] 0,6512	nicht belegt
PGIC			
Anteil der Patienten mit einer Verbesserung des PGIC („leicht verbessert“, „stark verbessert“, „sehr stark verbessert“)	84/111 (76 %) vs. 60/110 (55 %) RR: 1,39 [1,134; 1,702] 0,0015	39/48 (81 %) vs. 25/47 (53 %) RR: 1,52 [1,118; 2,079] 0,0077	beträchtlich

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Anteil der Patienten mit einer Verschlechterung des PGIC („leicht verschlechtert“, „stark verschlechtert“, „sehr stark verschlechtert“)	20/111 (18 %) vs. 25/110 (23 %) RR: 0,79 [0,464; 1,338] 0,3777	7/48 (15 %) vs. 14/47 (30 %) RR: 0,50 [0,218; 1,163] 0,1082	nicht belegt
EQ-5D VAS			
Zeit bis zur ersten Verschlechterung des EQ-5D VAS-Scores (≥ 15 Punkte)	10/111 (9 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,62 [0,256; 1,501] 0,2894	3/48 (6 %) vs. 2/47 (4 %) HR: 0,92 [0,141; 5,943] 0,9261	nicht belegt
Sicherheit			
Zeit bis zum ersten UE	71/111 (64 %) vs. 62/110 (56 %) HR: 0,79 [0,552; 1,138] 0,2073	36/48 (75 %) vs. 27/47 (57 %) HR: 0,71 [0,416; 1,219] 0,2160	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UE nach SOC und PT			nicht belegt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen (SOC)	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	
Infektion der oberen Atemwege (PT)	2/111 (2 %) vs. 11/110 (10 %) HR: 0,10 [0,022; 0,465] 0,0032	2/48 (4 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,19 [0,036; 0,986] 0,0481	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen (SOC)	10/111 (9 %) vs. 14/110 (13 %) HR: 0,37 [0,161; 0,874] 0,0230	6/48 (12 %) vs. 5/47 (11 %) HR: 0,37 [0,101; 1,364] 0,1357	

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

Endpunkt	Efgartigimod vs. Placebo Effektschätzer: [95 %-KI] p-Wert		Ausmaß des Effekts in der ProReAcT
	ITT-Population	ProReAcT-Population	
Zeit bis zum ersten schweren UE	7/111 (6 %) vs. 7/110 (6 %) HR: 0,75 [0,249; 2,259] 0,6093	2/48 (4 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,27 [0,048; 1,528] 0,1390	nicht belegt
Zeit bis zum ersten SUE	6/111 (5 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 0,67 [0,204; 2,205] 0,5111	1/48 (2 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,13 [0,015; 1,240] 0,0767	nicht belegt
Zeit bis zum Therapieabbruch aufgrund von UE	3/111 (3 %) vs. 1/110 (1 %) HR: 1,27 [0,116; 13,916] 0,8458	0/48 (0 %) vs. 1/47 (2 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten UESI „Infektionen“	35/111 (32 %) vs. 37/110 (34 %) HR: 0,60 [0,368; 0,974] 0,0386	21/48 (44 %) vs. 16/47 (34 %) HR: 0,66 [0,327; 1,334] 0,2470	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schweren UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 4/110 (4 %) HR: 0,15 [0,016; 1,481] 0,1051	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zum ersten schwerwiegenden UESI „Infektionen“	1/111 (1 %) vs. 3/110 (3 %) HR: 0,18 [0,017; 1,850] 0,1487	0/48 (0 %) vs. 2/47 (4 %) HR: NA [NA; NA] NA	nicht belegt
Zeit bis zur ersten IRR	11/111 (10 %) vs. 6/110 (5 %) HR: 1,18 [0,418; 3,312] 0,7578	6/48 (12 %) vs. 4/47 (9 %) HR: 0,64 [0,166; 2,480] 0,5197	nicht belegt
1: formale Ableitung, Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben, siehe Abschnitt 4.3.1.3.1.2.7 Hinweis: Im Hauptteil des Moduls werden Ereigniszeitanalysen bezüglich der Verschlechterung der Endpunkte dargestellt. Patienten, die in die Stage B aufgenommen wurden, zeigten bereits in Stage A ein klinisch relevantes Ansprechen auf Efgartigimod. Der Fokus der Stage B lag darin, über prädefinierte Endpunktanalysen eine Aufrechterhaltung der positiven Effekte unter Efgartigimod aus Stage A zu zeigen und mögliche Verschlechterung der Patienten unter Placebo messen zu können. Die Analysen zu Verbesserungen wurden, wenn nicht prädefiniert, <i>post-hoc</i> für Stage B durchgeführt und sind im Anhang 4-G dargestellt. Im Falle einer vorliegenden statistischen Signifikanz der Verbesserung wird die Analyse ebenfalls im Hauptteil präsentiert. Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.			

Die Ergebnisse der Tabelle 4-1 verdeutlichen die Wirksamkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo über verschiedene Endpunkte der Stage B hinweg. Im Folgenden bezieht sich die Beschreibung der Ergebnisse auf die Zielpopulation ProReAcT, da diese entsprechend der Zulassung einen progredienten oder rezidivierenden aktiven Krankheitsverlauf aufweisen und bereits vorbehandelt sind.

Mortalität

Hinsichtlich der Mortalität wurden keine Todesfälle im Efgartigimod-Arm in Stage B verzeichnet, während im Kontrollarm ein Todesfall registriert wurde.

Morbidität

Die klinische Verschlechterung wurde mittels aINCAT gemessen. Der aINCAT dient als geeignetes Instrument zur Bewertung der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten bei Patienten mit CIDP. In Stage B der ADHERE-Studie zeigte Efgartigimod eine signifikant langsamere Zunahme des Scores, was es den Patienten ermöglichte, einen stabilen Gesundheitszustand über einen längeren Zeitraum aufrechtzuerhalten (HR: 0,27, 95 %-KI [0,138; 0,523], $p < 0,0001$).

Ein ähnlich positiver Effekt zeigte sich für die Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS). Die I-RODS erfasst Beeinträchtigungen der Patienten hinsichtlich Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Die Behandlung mit Efgartigimod führte zu einer signifikant längeren Stabilität, der in Stage A erzielten, relevanten Verbesserungen im I-RODS im Vergleich zum Kontrollarm (HR: 0,40, 95 %-KI [0,218; 0,734], $p = 0,0031$). Dies unterstreicht das Potenzial von Efgartigimod, die Alltagsaktivitäten und soziale Partizipation der Patienten langfristig zu erhalten.

Die Vorteile von Efgartigimod zeigen sich auch bei der mittleren Griffkraft, einem wichtigen Indikator für die Muskelschwäche der Hände. Efgartigimod konnte die Erhaltung der mittleren Griffkraft signifikant fördern und somit eine Stabilisierung der Griffkraft unterstützen (HR: 0,31, 95 %-KI [0,164; 0,599], $p = 0,0004$).

Die Analyse des MRC-Summenscores unterstreicht die genannten positiven Effekte, die unter der Behandlung mit Efgartigimod erzielt werden konnten. Hier zeigte sich, dass die Patienten die motorische Stärke verschiedener Muskelgruppen der oberen und unteren Gliedmaßen signifikant länger unter Efgartigimod aufrechterhalten konnten als im Kontrollarm (HR: 0,48, 95 %-KI [0,235; 0,960], $p = 0,0380$).

Im Hinblick auf Depression zeigte Efgartigimod eine signifikante Verlangsamung der Symptomprogression über die HADS (HR: 0,11, 95 %-KI [0,021; 0,598], $p = 0,0104$). Dies verdeutlicht eine Stabilisierung der psychischen Gesundheit der Patienten, die im Kontext chronischer Erkrankungen eine besondere Rolle spielt. Bei den Angststörungen wurde kein signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsarmen festgestellt.

Angaben zur Verbesserung des allgemeinen Gesundheitsstatus machte der Patient selbst mittels PGIC. Am Ende der bis zu 48 Wochen andauernden Stage B berichteten 81 % der Patienten

von einer statistisch signifikanten und klinisch relevanten Verbesserung mit Efgartigimod im Vergleich zu 53 % im Kontrollarm (RR: 1,52, 95 %-KI [1,118; 2,079], $p = 0,0077$). Bei der Verschlechterung zeigte sich entsprechend ein Trend zugunsten von Efgartigimod.

In Bezug auf die Schmerz-Scores des BPI-SF waren die Ergebnisse beider Behandlungsarme hinsichtlich der Verschlechterung vergleichbar. Bei der Verbesserung des Schmerzintensität-Scores (BPI3-6) wurde ein signifikanter Effekt zuungunsten von Efgartigimod beobachtet (HR: 0,17, 95 %-KI [0,040; 0,752], $p = 0,0192$). Die Betrachtung der Ergebnisse im Kontext unterschiedlicher Mittelwerte zu Baseline (Efgartigimod: 1,69; Placebo: 2,48) und der bereits gezeigten Verbesserung in Stage A, legt jedoch nahe, dass der beobachtete Effekt im Kontrollarm nicht auf einen tatsächlichen therapeutischen Vorteil gegenüber Efgartigimod hinweist. Aufgrund der genannten Umstände ist die Aussagekraft in dem Endpunkt nicht gegeben.

Für die Endpunkte RT-FSS, TUG-Test und EQ-5D VAS zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Behandlungsarmen.

Sicherheit

In Stage B trat bei mehr als der Hälfte der Patienten (Efgartigimod: 75 %; Placebo: 57 %) mindestens ein UE auf. Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ zeigte sich kein statistisch signifikanter Behandlungsunterschied zwischen den beiden Armen.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten UE“ nach SOC und PT zeigt sich ein statistisch signifikanter Vorteil von Efgartigimod für das Auftreten von „Infektion der oberen Atemwege“.

Für den Endpunkt „Zeit bis zum ersten schweren oder schwerwiegenden UE“ sowie auch „Therapieabbruch aufgrund von UE“ sind die Ergebnisse vergleichbar zwischen den beiden Behandlungsarmen.

Die Ergebnisse der ADHERE-Studie stärken die Beobachtungen zur Sicherheit von Efgartigimod, indem sie das bereits etablierte Sicherheitsprofil in einem neuen klinischen Kontext bestätigen. Die Studie zeigte, dass die Behandlung gut verträglich ist, wobei die meisten UE mild bis moderat waren und schwere oder schwerwiegende UE nur selten auftraten. Diese Konsistenz mit früheren Daten und das Fehlen unerwarteter Sicherheitssignale in der ADHERE-Studie bestätigt das günstige Risiko-Nutzen-Profil von Efgartigimod.

Schlussfolgerungen zum Zusatznutzen und zum therapeutisch bedeutsamen Zusatznutzen

CIDP ist eine seltene und schwere Erkrankung, die langfristig irreversible Schäden und Behinderungen in Bezug auf die Bewältigung alltäglicher Aktivitäten und die soziale Teilhabe verursacht, insbesondere wenn sie nicht frühzeitig erkannt oder ausreichend behandelt wird. Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, weisen einen hohen therapeutischen Bedarf nach einer wirksamen Behandlungsalternative auf. Die ADHERE-Studie verdeutlicht, dass Efgartigimod diesen therapeutischen Bedarf adressieren kann, wobei

insbesondere die Placebo-kontrollierte Stage B, robuste Daten zur guten Wirksamkeit und Sicherheit von Efgartigimod liefert.

In Stage A zeigte sich eine hohe Ansprechrate in Form eines ECI, der mittels etablierter Messinstrumente für die CIDP in Form von aINCAT, I-RODS und der mittleren Griffkraft erhoben wurde. Es sprachen 68 % (94/139) der ProReAcT-Population in einer medianen Zeit bis zum ersten Ansprechen in Form eines ECI von 4,43 Wochen auf die Behandlung mit Efgartigimod an. Dieses Ansprechen zeigt sich durch Verbesserungen der motorischen Funktion und der Muskelkraft, sowie einer Abnahme der Beeinträchtigungen in Bezug auf Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag. Zusätzlich wurden unter Efgartigimod in Stage A auch deutliche Verbesserungen weiterer CIDP-Symptome wie der Fatigue und der Schmerzen beobachtet. Auch in den psychologischen Bereichen, wie Depression und Angst, konnten Patienten Verbesserungen verzeichnen. Insgesamt gaben 70 % der Patienten an, dass sich ihr Gesamtzustand während der bis zu 12-wöchigen Behandlung in Stage A verbessert hat, was die zielgerichtete Wirksamkeit von Efgartigimod durch Linderung der Beschwerden bei der CIDP unterstreicht.

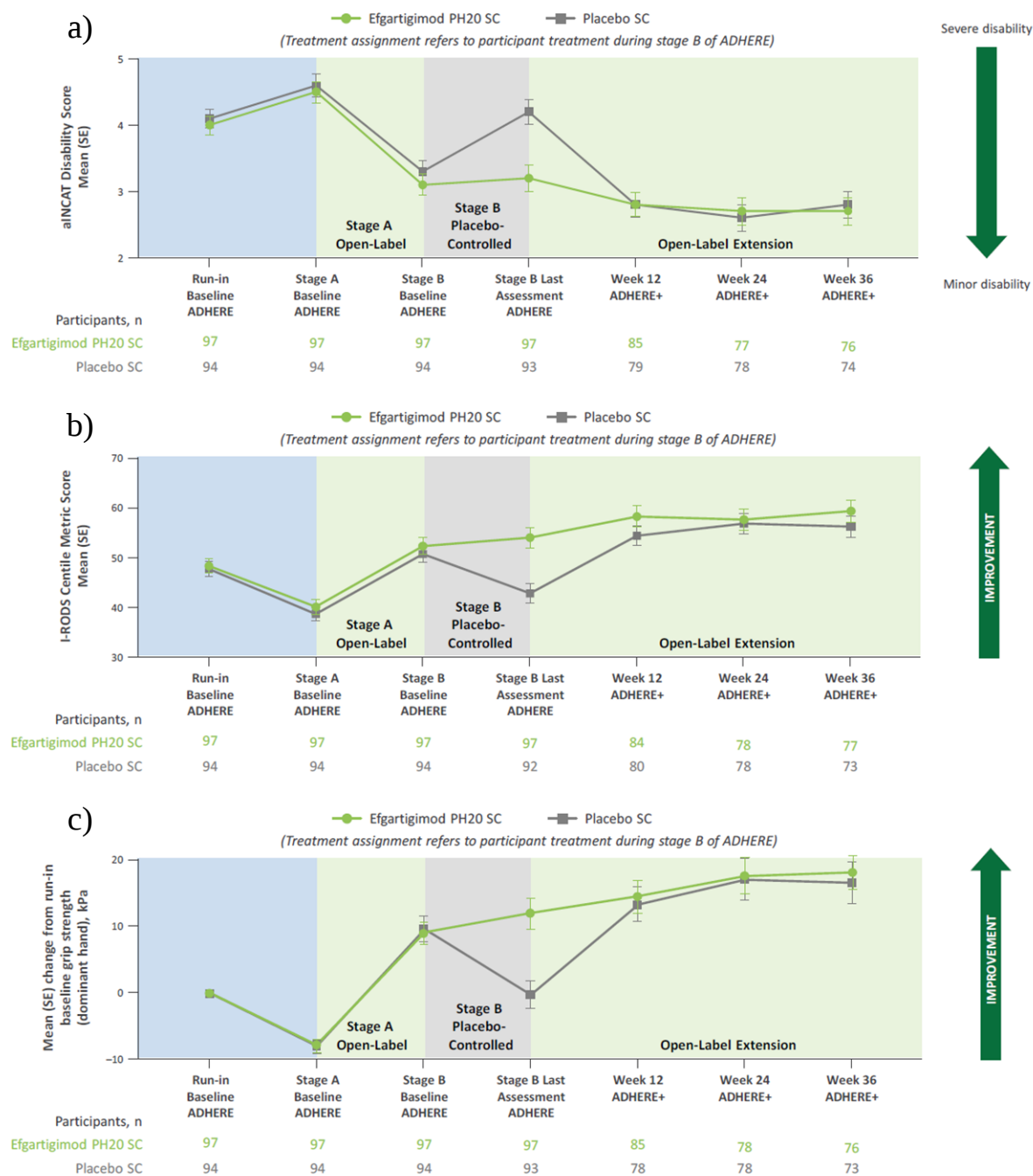
In der Placebo-kontrollierten Stage B der ADHERE-Studie konnte Efgartigimod die Progression der CIDP signifikant verlangsamen, insbesondere hinsichtlich der funktionellen Beeinträchtigung der oberen und unteren Extremitäten, was über den erheblichen Effekt im aINCAT belegt werden konnte. Dies verdeutlicht, dass das Ansprechen auf die Therapie unter Efgartigimod signifikant länger erhalten blieb als im Kontrollarm. Darüber hinaus zeigte Efgartigimod eine erhebliche Verlangsamung der CIDP-Progression, gemessen an Beeinträchtigungen in Aktivitäten und sozialer Partizipation im Alltag mittels I-RODS. Ein Effekt in erheblichem Ausmaß wurde ebenfalls bei der mittleren Griffkraft beobachtet. Ergänzend dazu blieb die motorische Stärke der Patienten unter Efgartigimod in mehreren Muskelgruppen signifikant länger stabil, was im MRC-Summenscore belegt werden konnte und im Ausmaß als gering eingestuft wurde.

Zusätzlich zeigte sich, dass die Entwicklung einer depressiven Symptomatik unter Efgartigimod bei weniger Patienten auftrat und signifikant später einsetzte. Auch in diesem Fall erreichte der Effekt ein erhebliches Ausmaß. Diese Ergebnisse unterstreichen die Wirksamkeit von Efgartigimod nicht nur hinsichtlich der funktionalen Fähigkeiten, sondern auch in der positiven Beeinflussung mentaler Symptome der Patienten. Damit zeigt Efgartigimod das Potential, sowohl die körperliche als auch die emotionale Symptomatik der Betroffenen nachhaltig zu steigern und die positiven Effekte aufrechtzuerhalten. Auch die Patienten selbst gaben mittels PGIC-Fragebogens an, dass sie durch die Behandlung mit Efgartigimod eine Verbesserung ihres Gesamtzustandes wahrgenommen haben. Der verbesserte Gesamtzustand während der Behandlung mit Efgartigimod zeigte einen Effekt in beträchtlichem Ausmaß im Vergleich zum Kontrollarm.

Diese erheblichen bzw. beträchtlichen positiven Effekte in der Morbidität werden begleitet von einem guten Sicherheitsprofil von Efgartigimod in der Langzeitanwendung. Nebenwirkungen traten überwiegend zu Beginn der Therapie auf, während im weiteren Verlauf der Langzeitanwendung keine neuen Sicherheitssignale beobachtet wurden. Dies ist besonders

relevant, da ein wichtiges Therapieziel die Stabilisierung des Krankheitsverlaufs mit der Vermeidung von Langzeitschäden ist. Efgartigimod deckt einen elementaren Bedarf der Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP, indem es wirksam der Nervenschädigung entgegenwirkt und zudem eine gute Verträglichkeit bei langfristiger Anwendung bietet.

Die Zufriedenheit der Patienten mit Efgartigimod, spiegelte sich auch darin wider, dass insgesamt 226 von 228 berechtigten Patienten in die einarmige OLE ADHERE+ eingeschlossen wurden, um weiter Efgartigimod zu erhalten. Die nachfolgende Abbildung 4-1 stellt den Krankheitsverlauf der Patienten anhand der Mittelwerte des aINCAT, der I-RODS und der Griffkraft mit gepoolten Daten aus der ADHERE-Studie und der ADHERE+-Studie anschaulich dar. Neben der bereits beschriebenen klinisch relevanten Verbesserung in Stage A und der Verhinderung der CIDP-Progression in Stage B, zeigt sich in der OLE ADHERE+, dass sich die Patienten weiterhin unter Efgartigimod verbessern hinsichtlich ihrer funktionellen Beeinträchtigung, sowie Beeinträchtigungen im Alltag und der Griffkraft. Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten, die sich im Kontrollarm der Stage B verschlechterten, sich bei erneuter Einnahme von Efgartigimod in der OLE ADHERE+ im Durchschnitt innerhalb von 4 Wochen wieder auf das Ausgangsniveau vor Absetzen von Efgartigimod stabilisierten oder sogar darüber hinausgehende Verbesserungen erzielten.



Quelle: eigene Darstellung [2]

Abbildung 4-44: *Post hoc* Analyse der aINCAT Mittelwerte (a), der I-RODS Mittelwerte (b) und der mittleren Griffkraft (c) über die Studien ADHERE und ADHERE+

Ein hoher therapeutischer Bedarf für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod ergibt sich aus den Limitationen der bisherigen Behandlungsoptionen. Der Einsatz von Immunglobulinen geht mit Einschränkungen wie variabler Zusammensetzung, Nebenwirkungen und Versorgungsengpässen aufgrund der Abhängigkeit von Plasmaspenden einher. Kortikosteroide sind mit schwerwiegenden Nebenwirkungen wie Osteoporose, Diabetes oder avaskulärer Nekrose verbunden, die vor allem in der Langzeitanwendung inakzeptabel sind [3]. Plasmapherese wird aufgrund ihres invasiven Charakters, logistischer Herausforderungen und des stationären Aufenthalts, der mit einer hohen Belastung für die Patienten einhergeht, meist nur als Akuttherapie eingesetzt. Diese Therapien sind nicht ausreichend für diejenigen Patienten mit progredienter oder rezidivierender aktiver Erkrankung, die auf ihre Therapien nicht ausreichend ansprechen. Die Nennung von Off-Label Therapien mit geringer Evidenzqualität in der EAN/PNS-Leitlinie sowie deren Einsatz in der klinischen Praxis mit z. T. erheblichen Nebenwirkungen verdeutlichen den hohen Bedarf an wirksamen, zugelassenen Substanzen für Patienten im Anwendungsgebiet von Efgartigimod. Für diese Patienten besteht ein hohes Risiko für irreversible Langzeitschäden, wenn die CIDP nicht frühzeitig und ausreichend effektiv behandelt wird.

Efgartigimod adressiert diesen therapeutischen Bedarf durch seinen spezifischen Wirkmechanismus, der gezielt pathogene IgG reduziert, ohne die Konzentration anderer Immunglobulin-Klassen oder die Albumin-Bindestelle zu beeinflussen. Damit stellt Efgartigimod eine dringend benötigte, innovative und zielgerichtete Therapieoption dar, die sowohl die funktionale als auch mentale Gesundheit der Patienten verbessert.

Zusätzlich bietet Efgartigimod Patienten mit CIDP eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität durch die Möglichkeit der einfachen und zeitsparenden Selbstverabreichung zu Hause. Dies stellt einen erheblichen praktischen Vorteil gegenüber bestehenden Therapien IVIg, SCIg oder Plasmapherese dar, die in spezialisierten Einrichtungen durchgeführt werden müssen bzw. mit einem hohen zeitlichen und organisatorischen Aufwand verbunden sind.

In der Gesamtschau aller betrachteten Aspekte, der Datenlage, der Schwere und Seltenheit der Erkrankung sowie des hohen therapeutischen Bedarfs und unter Berücksichtigung der Aussagesicherheit der dargelegten Daten ergibt sich ein **Hinweis auf einen nicht quantifizierbaren Zusatznutzen.**

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 4-122: Patientengruppen, für die ein therapeutisch bedeutsamer Zusatznutzen besteht, einschließlich Ausmaß des Zusatznutzens

Bezeichnung der Patientengruppen	Ausmaß des Zusatznutzens
Erwachsene mit progredienter oder rezidivierender aktiver CIDP nach vorheriger Behandlung mit Kortikosteroiden oder Immunglobulinen	Nicht quantifizierbar

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)

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.

- Untersuchungen zur Robustheit
- ggf. Untersuchungen zur Übertragbarkeit

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. European Medicines Agency (EMA) 2025. COMP Report.
2. argenx 2025. Long-Term Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy: Interim Results From the ADHERE+ Study [data on file].
3. Van den Bergh, P. Y. K., van Doorn, P. A., Hadden, R. D. M., Avau, B., Vankrunkelsven, P., Allen, J. A., Attarian, S., Blomkwist-Markens, P. H., Cornblath, D. R., Eftimov, F., Goedee, H. S., Harbo, T., Kuwabara, S., Lewis, R. A., Lunn, M. P., Nobile-Orazio, E., Querol, L., Rajabally, Y. A., Sommer, C. & Topaloglu, H. A. 2021. European Academy of Neurology/Peripheral Nerve Society guideline on diagnosis and treatment of chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy: Report of a joint Task Force-Second revision. *European journal of neurology*, 28, 3556–83.
4. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Niederschrift zum Beratungsgespräch gemäß § 8 AM-NutzenV - Beratungsanforderung 2023-B-367 - Efgartigimod PH20 SC zur Behandlung der chronisch entzündlichen demyelinisierenden Polyneuropathie (CIDP).
5. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) 2024. Arbeitspapier: Evaluation regelhafter Suchen im ICTRP Search Portal.
6. Merkies, I. S., Schmitz, P. I., van der Meché, F. G. & van Doorn, P. A. 2000. Psychometric evaluation of a new sensory scale in immune-mediated polyneuropathies. Inflammatory Neuropathy Cause and Treatment (INCAT) Group. *Neurology*, 54, 943–9.
7. Breiner, A., Barnett, C. & Bril, V. 2014. INCAT disability score: a critical analysis of its measurement properties. *Muscle & nerve*, 50, 164–9.
8. van Nes, S. I., Vanhoutte, E. K., van Doorn, P. A., Hermans, M., Bakkers, M., Kuitwaard, K., Faber, C. G. & Merkies, I. S. 2011. Rasch-built Overall Disability Scale (R-ODS) for immune-mediated peripheral neuropathies. *Neurology*, 76, 337–45.
9. Merkies, I. S., Schmitz, P. I., Samijn, J. P., Meché, F. G., Toyka, K. V. & van Doorn, P. A. 2000. Assessing grip strength in healthy individuals and patients with immune-mediated polyneuropathies. *Muscle & nerve*, 23, 1393–401.

10. Kleyweg, R. P., Van Der Meché, F. G. A. & Schmitz, P. I. M. 1991. Interobserver agreement in the assessment of muscle strength and functional abilities in Guillain-Barré syndrome. *Muscle & nerve*, 14, 1103–9.
11. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Ciproglucosidase alfa (Morbus Pompe, Kombination mit Miglustat).
12. Podsiadlo, D. & Richardson, S. 1991. The timed "Up & Go": a test of basic functional mobility for frail elderly persons. *Journal of the American Geriatrics Society*, 39, 142–8.
13. Bennell, K., Dobson, F. & Hinman, R. 2011. Measures of physical performance assessments: Self-Paced Walk Test (SPWT), Stair Climb Test (SCT), Six-Minute Walk Test (6MWT), Chair Stand Test (CST), Timed Up & Go (TUG), Sock Test, Lift and Carry Test (LCT), and Car Task. *Arthritis care & research*, 63 Suppl 11, S350–70.
14. Christopher, A., Kraft, E., Olenick, H., Kiesling, R. & Doty, A. 2019. The reliability and validity of the Timed Up and Go as a clinical tool in individuals with and without disabilities across a lifespan: a systematic review. *Disability and rehabilitation*, 43, 1799–813.
15. Janssen-Cilag GmbH 2017. Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Abirateronacetat (Zytiga®) - Janssen-Cilag GmbH - Vorgangsnummer 2017-12-15-D-337.
16. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V Givosiran (Akute hepatische Porphyrie, ≥ 12 Jahre) Vom 15. Oktober 2020.
17. Cleeland, C. S. 2009. The Brief Pain Inventory User Guide.
18. de Andrés Ares, J., Cruces Prado, L. M., Canos Verdecho, M. A., Penide Villanueva, L., Del Valle Hoyos, M., Herdman, M., Traseira Lugalde, S. & Velázquez Rivera, I. 2015. Validation of the Short Form of the Brief Pain Inventory (BPI-SF) in Spanish Patients with Non-Cancer-Related Pain. *Pain practice : the official journal of World Institute of Pain*, 15, 643–53.
19. Naegeli, A. N., Tomaszewski, E. L. & Al Sawah, S. 2015. Psychometric validation of the Brief Pain Inventory-Short Form in patients with systemic lupus erythematosus in the United States. *Lupus*, 24, 1377–83.
20. Krupp, L. B., LaRocca, N. G., Muir-Nash, J. & Steinberg, A. D. 1989. The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology*, 46, 1121–3.
21. van Nes, S. I., Vanhoutte, E. K., Faber, C. G., Garssen, M., van Doorn, P. A. & Merkies, I. S. 2009. Improving fatigue assessment in immune-mediated neuropathies: the modified Rasch-built fatigue severity scale. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 14, 268–78.
22. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2014. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Simeprevir - Vom 20. November 2014.

23. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2015. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL): Anlage XII - Beschlüsse über die Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a SGB V - Eliglustat - Vom 1. Oktober 2015.
24. Zigmond, A. S. & Snaith, R. P. 1983. The hospital anxiety and depression scale. *Acta psychiatrica Scandinavica*, 67, 361–70.
25. Petermann, F. 2011. Hospital Anxiety and Depression Scale, Deutsche Version (HADS-D). *Zeitschrift für Psychiatrie, Psychologie und Psychotherapie*, 59, 251–3.
26. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) - Dupilumab (neues Anwendungsgebiet: Behandlung von mittelschwerer bis schwerer Prurigo nodularis - vom 5. Oktober 2023.
27. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Mavacamten (Symptomatische hypertrophe obstruktive Kardiomyopathie (NYHA Klasse II–III)) - Vom 01. Februar 2024.
28. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2024. Tragende Gründe zum Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Avapritinib (Neues Anwendungsgebiet: indolente systemische Mastozytose (ISM)) - Vom 20. Juni 2024.
29. The EuroQol Group 1990. The EuroQol Group (1990). EuroQol-a new facility for the measurement of health-related quality of life. *Health Policy* 16(3):199-208.
30. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2020. 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).
31. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) 2023. Tragende Gründe zum Beschlussentwurf des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie: Anlage XII – Nutzenbewertung von Arzneimitteln mit neuen Wirkstoffen nach § 35a des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) Efgartigimod alfa (Myasthenia gravis, AChR-Antikörper+).
32. Feng, Y.-S., Kohlmann, T., Janssen, M. F. & Buchholz, I. 2021. Psychometric properties of the EQ-5D-5L: a systematic review of the literature. *Quality of Life Research*, 30, 647–73.
33. Allen, J. A., Lin, J., Basta, I., Dysgaard, T., Eggers, C., Gupthill, J. T., Gwathmey, K. G., Hewamadduma, C., Hofman, E., Hussain, Y. M., Kuwabara, S., Le Masson, G., Leyboldt, F., Chang, T., Lipowska, M., Lowe, M., Lauria, G., Querol, L., Simu, M. A., Suresh, N., Tse, A., Ulrichs, P., Van Hoorick, B., Yamasaki, R., Lewis, R. A. & van Doorn, P. A. 2024. Safety, tolerability, and efficacy of subcutaneous efgartigimod in patients with chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (ADHERE): a multicentre, randomised-withdrawal, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *The Lancet. Neurology*, 23, 1013–24.
34. ClinicalTrials.gov (CT) 2020. 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) (ADHERE). <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281472>.
35. European Union Clinical Trials Register (EUCTR) 2020. 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=2019-003076-39>.
36. argenx 2023. Clinical Study Report ADHERE (ARGX-113-1802).
37. argenx 2022. Clinical Trial Protocol - A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) - Protocol Number: ARGX-113-1802 - Amendment Number: 4 (protocol version 5.0) - Protocol Approval Date: 12.10.2022.
38. argenx 2023. Statistical Analysis Plan - A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP) - Protocol: ARGX-113-1802 - Final analysis - SAP version number: final 1.0 - SAP version date: 09.06.2023.
39. argenx 2025. Zusatzanalysen-Dokument für die G-BA Einreichung.
40. Motte, J., Fisse, A. L., Köse, N., Grüter, T., Mork, H., Athanasopoulos, D., Fels, M., Otto, S., Siglienti, I., Schneider-Gold, C., Hellwig, K., Yoon, M. S., Gold, R. & Pitarokoili, K. 2021. Treatment response to cyclophosphamide, rituximab, and bortezomib in chronic immune-mediated sensorimotor neuropathies: a retrospective cohort study. *Therapeutic advances in neurological disorders*, 14, 1756286421999631.
41. Michaelides, A., Hadden, R. D. M., Sarrigiannis, P. G., Hadjivassiliou, M. & Zis, P. 2019. Pain in Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pain and therapy*, 8, 177–85.
42. Bunschoten, C., Blomkwist-Markens, P. H., Horemans, A., van Doorn, P. A. & Jacobs, B. C. 2019. Clinical factors, diagnostic delay, and residual deficits in chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Journal of the peripheral nervous system : JPNS*, 24, 253–9.
43. Peter, H. H., Ochs, H. D., Cunningham-Rundles, C., Vinh, D. C., Kiessling, P., Greve, B. & Jolles, S. 2020. Targeting FcRn for immunomodulation: Benefits, risks, and practical considerations. *The Journal of allergy and clinical immunology*, 146, 479–91.e5.

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	Medline	
Suchoberfläche	PubMed	
Datum der Suche	06.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Cochrane Highly Sensitive Search Strategy for identifying randomized trials in MEDLINE: sensitivity- and precision-maximizing version (2008 revision); PubMed format	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"efgartigimod alfa"[Supplementary Concept] OR "efgartigimod"[tiab]	210
#2	"vyvgart"[tiab]	11
#3	"ARGX 113"[tiab] OR "ARGX-113"[tiab] OR "ARGX113"[tiab] OR "efgartigimod PH20 SC"	7
#4	#1 OR #2 OR #3	210
#5	"polyradiculoneuropathy, chronic inflammatory demyelinating"[MeSH Terms] OR ("polyradiculoneuropathy"[All Fields] AND "chronic"[All Fields] AND "inflammatory"[All Fields] AND "demyelinating"[All Fields]) OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy"[All Fields] OR ("chronic"[All Fields] AND "inflammatory"[All Fields] AND "demyelinating"[All Fields] AND "polyradiculoneuropathy"[All Fields])	2865
#6	"CIDP"	2643
#7	#5 OR #6	3646
#8	(randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR clinical trials as topic[mesh:noexp] OR randomly[tiab] OR trial[ti]) NOT (animals[mh] NOT humans[mh])	1564810
#9	#4 AND #7 AND #8	6

Datenbankname	Cochrane Library	
Suchoberfläche	Cochrane Library	
Datum der Suche	06.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Kein Filter	
Zeile	Suche	Treffer
#1	"efgartigimod":ti,ab,kw OR "vyvgart":ti,ab,kw	164
#2	"ARGX 113":ti,ab,kw OR "ARGX-113":ti,ab,kw OR "ARGX113":ti,ab,kw OR "efgartigimod PH20 SC":ti,ab,kw	62
#3	#1 OR #2	173
#4	MeSH descriptor: [Polyradiculoneuropathy, Chronic Inflammatory Demyelinating] explode all trees	114
#5	("polyradiculoneuropathy" AND "chronic" AND "inflammatory" AND "demyelinating"):ti,ab,kw OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy":ti,ab,kw OR ("chronic" AND "inflammatory" AND "demyelinating" AND "polyradiculoneuropathy"):ti,ab,kw	240
#6	#4 OR #5	240
#7	#3 AND #6	8

Cochrane Reviews	0
Cochrane Protocols	0
Trials	8
Editorials	0
Special Collections	0
Clinical Answers	0

Datenbankname	Embase	
Suchoberfläche	Embase	
Datum der Suche	06.05.2025	
Zeitsegment	Keine Einschränkungen	
Suchfilter	Filter für RCT nach Wong <i>et al.</i> , 2006; max sen/pre	
Zeile	Suche	Treffer
#1	efgartigimod alfa'/exp OR 'efgartigimod alfa plus hyaluronidase'/exp	352
#2	"efgartigimod":ti,ab,kw OR "vyvgart":ti,ab,kw	404
#3	"ARGX 113":ti,ab,kw OR "ARGX-113":ti,ab,kw OR "ARGX113":ti,ab,kw OR "efgartigimod PH20 SC":ti,ab,kw	35
#4	#1 OR #2 OR #3	536
#5	'chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy'/exp	901
#6	("polyradiculoneuropathy" AND "chronic" AND "inflammatory" AND "demyelinating"):ti,ab,kw OR "chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy":ti,ab,kw OR ("chronic" AND "inflammatory" AND "demyelinating" AND "polyradiculoneuropathy"):ti,ab,kw	2185
#7	#5 OR #6	2523
#8	random*':ab,ti,kw OR 'placebo*':de,ab,ti,kw OR ((double NEXT/1 blind*):ab,ti,kw)	2537914
#9	#4 AND #7 AND #8	11

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	ClinicalTrials.gov (CT)
Internetadresse	https://clinicaltrials.gov/ct2/search/advanced
Datum der Suche	06.05.2025
Suchstrategie	Intervention: efgartigimod OR vyvgart OR ARGX113 OR "ARGX-113" OR "ARGX 113" OR "efgartigimod PH20 SC" Condition: CIDP \Chronic Inflammatory Demyelinating Polyradiculoneuropathy\ Study type: Interventional Studies (Clinical Trials)
Treffer	3

Studienregister	EU-CTR
Internetadresse	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search
Datum der Suche	06.05.2025
Suchstrategie	(efgartigimod OR vyvgart OR ARGX113 OR "ARGX-113" OR "ARGX 113" OR "efgartigimod PH20 SC") AND CIDP
Treffer	2

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

Es wurden keine Publikationen im Volltext ausgeschlossen.

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

Nummer	Register ID	Titel	Jahr	Link	Ein- /Ausschlussgrund
Clinicaltrials.gov					
1	NCT04280718	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)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04280718	A5 - Studiendesign
2	NCT04281472	A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	2020	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04281472	eingeschlossen
3	NCT06637072	A Phase 4, Open-Label, Single-Group, Multicenter Study in Adult Participants with Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy Who Transition from Treatment with Intravenous Immunoglobulin to Efgartigimod PH20 SC	2024	https://clinicaltrials.gov/study/NCT06637072	A5 - Studiendesign
EU-CTR					
1	2019-003076-39	A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search?query=eudract_number:2019-003076-39	eingeschlossen
2	2019-003107-35	Open-label Extension of the ARGX-113-1802 Trial to Investigate the Long-term Safety, Tolerability, and Efficacy of Efgartigimod PH20 SC in Patients	2020	https://www.clinicaltrialsregister.eu/ctr-search/search	A5 - Studiendesign

		With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuro		ch?query= eudract_nu mber:2019 -003107- 35	
--	--	--	--	--	--

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 4-123 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 4-123 inklusive eines Flow-Charts für den Patientenfluss.

Tabelle 4-123 (Anhang): Studiendesign und -methodik für Studie ADHERE

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
Studienziel		
2 b	Genaue Ziele, Fragestellung und Hypothesen	<u>Stage A</u> Primäres Studienziel Bewertung der Aktivität von Efgartigimod anhand des Anteils an Patienten mit einem ECI. Sekundäre Studienziele • Bewertung der Zeit bis zum ECI • Bewertung des Effekts einer Behandlung mit Efgartigimod auf der Grundlage klinischer funktioneller Bewertungen der Behinderung der Krankheit sowie Motorik und Muskelkraft (aINCAT, MRC-Summscore, I-RODS, TUG-Test, mittlere Griffkraft mittels Martin-Vigorimeter) • Bewertung der kurzfristigen Sicherheit und Verträglichkeit von Efgartigimod • Bewertung der Pharmakokinetik (PK) von Efgartigimod • Bewertung der Pharmakodynamik (PD) von Efgartigimod • Bewertung der Immunogenität von Efgartigimod und rHuPH20 • Bewertung des EuroQol 5 dimension and 5 levels health-related quality-of-life questionnaire (EQ-5D-5L) <u>Stage B</u> Primäres Studienziel Bewertung der Wirksamkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo basierend auf der Zeit bis zum Auftreten der ersten Anzeichen einer klinischen Verschlechterung. Sekundäre Studienziele • Bestimmung der Wirksamkeit von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo auf der Grundlage klinischer funktioneller Bewertungen der Behinderung der Krankheit sowie Motorik und Muskelkraft • Bewertung der Sicherheit und Verträglichkeit von Efgartigimod • Bewertung der PK von Efgartigimod • Bewertung der PD von Efgartigimod • Bewertung der Immunogenität von Efgartigimod und rHuPH20 • Bewertung des EQ-5D-5L Hypothese • Nullhypothese: Die Ereignisrate von Efgartigimod PH20 SC im Vergleich zu Placebo beträgt 1 (d. h. Hazard Ratio = 1) • Alternativhypothese: Die Ereignisrate von Efgartigimod im Vergleich zu Placebo ist $\neq 1$ (d. h. Hazard Ratio $\neq 1$)
Methoden		

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3	Studiendesign	
3a	Beschreibung des Studiendesigns (z. B. parallel, faktoriell) inklusive Zuteilungsverhältnis	Studienorganisation: multizentrisch Phase: II Studiendesign: Stage A: einarmig, open-label Stage B: zweiar mig, parallel, Placebo-kontrolliert Allokation (Stage B): Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1 : 1) Verblindung (Stage B): doppelt-verblindet Studienhorizont: Diese Studie besteht aus: - Screening Phase bis zu 28 Tagen, - Run-in Phase bis zu 12 Wochen - gefolgt von zwei Behandlungsphasen: der open-label Stage A (bis zu 12 Wochen) und einer randomisierten, doppelblinden, Placebo kontrollierten Stage B (bis zu 48 Wochen). - Nachbeobachtung: 28 Tage. In der Screening Phase überprüfte das unabhängige CCC die CIDP-Diagnose. Teilnehmer deren CIDP bestätigt wurde und die mit IVIg, SCIG oder Kortikosteroide behandelt wurden, sind in eine Run-in Phase eingetreten, in der diese Behandlung abgebrochen wurde. Bei Nachweis einer klinisch bedeutsamen Verschlechterung (Evidence of Clinically Meaningful Deterioration, ECMD) zu Baseline konnten die Patienten in Stage A übergehen. Behandlungsnaive Patienten mit kürzlichen Anzeichen einer klinischen Verschlechterung konnten direkt vom Screening in die Stage A übergehen. In der open-label Stage A wurde Efgartigimod bis zu 12 Wochen lang einmal wöchentlich verabreicht. Teilnehmer, die bei zwei aufeinanderfolgenden Besuchen während der Stage A eine ECI aufwiesen, traten in Stage B ein. Teilnehmer, die keine bestätigte ECI während der Stage A erreichten, mussten die Studie verlassen. In der Stage B wurden im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, um einmal wöchentlich Injektionen von Efgartigimod oder Placebo zu erhalten. Die Teilnehmer wurden nach dem aINCAT (keine Veränderung im aINCAT-Score vs. Abnahme des aINCAT um ≥ 1 Punkt während Stage A) und der vorherigen CIDP-Therapie (behandlungsnaiv vs. Kortikosteroide innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening vs. IVIg- oder SCIG-Behandlung innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening) stratifiziert. Teilnehmer, die eine klinische Verschlechterung aufwiesen (d. h. Ereignis; Anstieg von ≥ 1 Punkt gegenüber Baseline bei aINCAT) oder die Woche 48 ohne klinische Verschlechterung abschlossen, mussten die Studie verlassen und konnten die Behandlung mit Efgartigimod in der Open-Label-Extension-Studie (OLE) fortsetzen. Die Studie endete, sobald das 88. Ereignis für den primären Endpunkt in Stage B erreicht wurde. Alle Patienten die zum Zeitpunkt des 88. Ereignisses in der Run-In Phase, in Stage A oder Stage B waren, konnten in die OLE ADHERE+ übertreten.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
3b	Relevante Änderungen der Methodik nach Studienbeginn (z. B. Ein-/Ausschlusskriterien), mit Begründung	Änderungen im Studienprotokoll Das ursprüngliche Protokoll in der Version 1.0 vom 30.10.2019, wurde 4 Mal geändert: 2.0 (10.01.2020), 3.0 (04.05.2020), 4.0 (30.11.2020) und 5.0 (12.10.2022). Version 2.0 vom 10.01.2020 beinhaltet folgende Hauptänderungen (Zum Zeitpunkt der Version 1.0 des Protokolls wurden noch keine Teilnehmer in die Studie eingeschlossen): • Der primäre Endpunkt von Stage B wurde aktualisiert: ○ Das Zeitfenster für die Bestätigung des ersten Auftretens einer klinischen Verschlechterung (definiert durch einen Anstieg des aINCAT um ≥ 1 Punkt im Vergleich zu Baseline der Stage B) wurde verkürzt, um die Zeit der klinischen Verschlechterung zu verkürzen und so schnell wie möglich wieder eine Behandlung anbieten zu können ○ Um weitere Verschlechterung zu vermeiden, wurde eine Klarstellung hinzugefügt, dass es keiner Bestätigung der klinischen Verschlechterung bedurfte bei einer Erhöhung des aINCAT um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu Baseline. • Es wurde eine Klarstellung des Zulassungskriteriums hinzugefügt: Der niedrigste mögliche INCAT von 2 musste ausschließlich aus der Bewertung der Bein-Behinderung stammen Version 3.0 vom 04.05.2020 beinhaltet folgende Hauptänderungen: • Es wurden Maßnahmen zur Risikominderung für COVID-19 hinzugefügt. • Weitere Maßnahmen zur Verblindung der Studienmedikation wurden hinzugefügt wie verblindete Gefäße für die Studienmedikation und maskierte Spritzen. • Ein Kriterium zum Verlassen der Studie wurde für die Stage A hinzugefügt. • Die Mindestlaufzeit von 4 Wochen in der Run-in-Phase vor dem Eintritt in Stage A wurde entfernt. Version 4.0 vom 30.11.2020 beinhaltet folgende Hauptänderungen: • Die Definition des Begriffs „ECI“ wurde aktualisiert, um I-RODS und/oder Griffkraft mit einzuschließen (für Teilnehmer ohne Änderung des INCAT während der Run-In Phase). • Einschlusskriterium #6 wurde aktualisiert, um zu spezifizieren, dass „aktuelle“ CIDP-Behandlung beim Screening „innerhalb der letzten 6 Monate“ bedeutet • Basierend auf nichtklinischen Daten zur Teratogenität und Reproduktionstoxizität konnten weibliche Teilnehmer akzeptable Verhütungsmittel anwenden (neben hochwirksamen Methoden) und männliche Empfängnisverhütung war nicht mehr erforderlich; Jedoch mussten sich männliche Teilnehmer damit einverstanden erklären, während der Studie und 90 Tage danach kein Sperma zu spenden • Es wurde eine Klarstellung für INCAT zu Baseline (mit Unterschiedlichen Baselines während der Studie) und aINCAT bei Visiten nach der Baseline hinzugefügt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Der Sicherheitsteil wurde auf der Grundlage der aktuellen ‚Investigator’s Brochure‘ zum Zeitpunkt der Änderung angepasst. • Weitere Klarstellung bezüglich der Durchführung von Hausvisiten während der COVID-19 Pandemie. Version 5.0 vom 12.11.2022 beinhaltet folgende Hauptänderungen: • EQ-5D-5L wurde von einem explorativen Endpunkt auf einen sekundären Endpunkt hochgestuft. • Als zusätzliche Vorsichtsmaßnahme zur Verblindung wurden lokale IgG-Messungen nicht mehr erlaubt, und die Gesamtprotein- und Albumin Ergebnisse wurden nicht an die Standorte geschickt (oder nicht gemessen, wenn ein lokales Labor verwendet wurde) nach der Stage B Baseline. • Messungen des IgG-Subtyps wurden aus dem Protokoll entfernt. • Es wurde eine Änderung vorgenommen, um Teilnehmer in der Run-in-Periode zuzulassen, während die Studie gestoppt wurde (d h. beim 88. Ereignis), um dann in die OLE überzugehen. • Die maximale Anzahl von 180 randomisierten Teilnehmern in der Stage B wurde entfernt. • Es wurde klargestellt, dass zusätzliche Tests durchgeführt werden können, um die CIDP-Diagnose zu bestätigen. • Die Liste der verbotenen Medikamente wurde aktualisiert. • Basierend auf nichtklinischer Daten zur Teratogenität und Reproduktionstoxizität wurden die Ein- und Ausschlusskriterien aktualisiert: 1) Weibliche Teilnehmer könnten ihre Verhütungsmethode zum Zeitpunkt der letzten Studienmedikation-Dosis abbrechen; 2) Weibliche Teilnehmer könnten unmittelbar nach der Studie schwanger werden; 3) Männliche Teilnehmer konnten Sperma spenden. • Integration länderspezifischer Anforderungen (mit Ausnahme von China) wurden in das globale Protokoll aufgenommen. Landesspezifische Änderungen des Studienprotokolls: Es wurden landesspezifische Änderungen in China, Dänemark, Deutschland, Japan und im Vereinigten Königreich vorgenommen. Es wird nicht erwartet, dass die länderspezifischen Änderungen sich auf die Gesamtergebnisse der Studie auswirken. <u>China</u> Version 4.1 vom 01.04.2021, nicht eingereicht • Zai Lab wurde als territorialer Repräsentant in China als argenx-Partner aufgenommen. • Das Protokoll wurde aktualisiert, um darauf hinzuweisen, dass lokale IgG-Messungen nicht mehr zulässig sind. • Die Messung von IgG-Subtypen wurde entfernt. • Das Protokoll wurde aktualisiert, um die Biomarkerforschung zu entfernen • Das Protokoll wurde dahingehend aktualisiert, dass ein zentrales Labor nicht für die Auswertung der klinischen Sicherheit verwendet werden kann

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Version 4.2 vom 15.04.2021 - Geringfügige Korrekturen wurden gegenüber der Version 4.1, die nicht eingereicht wurde, vorgenommen Version 4.3 vom 25.08.2021 - Die Biomarker Forschung wurde wieder zurück ins Protokoll genommen Version 4.4 vom 31.03.2022 - Eine Möglichkeit der häuslichen Krankenpflege wurde hinzugefügt. - Die COVID-19-Anpassungsmaßnahmen wurden aktualisiert. Version 5.2 vom 12.10.2022 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 5.0 übernommen <u>Dänemark</u> Version 3.1 vom 07.09.2020 - Die Überwachung der UEs nach den ersten 3 Injektionen wurde auf 1 Stunde erhöht. Version 4.1 vom 29.01.2021 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 4.0 übernommen <u>Deutschland:</u> Version 3.1 vom 13.05.2020 - Verlängerung des Nachbeobachtungszeitraums für die Sicherheit von 28 Tagen auf 42 Tage. - Das Protokoll wurde aktualisiert, um Teilnehmern mit klinischer Verschlechterung während der Stage B zu verbieten in die OLE, ARGX-113-1902 überzutreten. Version 4.1 vom 27.01.2021 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 4.0 übernommen Version 4.2 vom 03.02.2022 - Das Protokoll wurde aktualisiert, um deutschen Teilnehmern mit klinische Verschlechterung während der Stage zu erlauben, in die OLE überzutreten <u>Japan</u> Version 2.1 vom 24.01.2020 - Das Mindestalter für japanische Teilnehmer wurde aktualisiert (20 Jahre im Vergleich zu 18 Jahren für nicht-japanische Teilnehmer). - Zusätzliche PK-Proben wurden eingeschlossen. Version 3.1 vom 06.05.2020 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 3.0 übernommen Version 3.2 vom 14.07.2020 - Weitere Blut und Urin-Proben wurden eingeschlossen

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- Die Überwachung der UE nach jeder Injektion der Studienmedikation wurde auf mindestens 1 Stunde nach den ersten zwei Injektionen und auf mindestens 15 Minuten nach den übrigen Injektionen aktualisiert. Version 4.1 vom 17.12.2020 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 4.0 übernommen Version 4.2 vom 07.03.2022 - Das Erwachsenenalter in Japan wurde aktualisiert. <u>Vereinigtes Königreich</u> Version 2.1 vom 15.04.2020 - Das Protokoll wurde aktualisiert, sodass nur Teilnehmer, die von der Studienmedikation davon profitieren in Woche 48 in die OLE übergehen Version 3.1 vom 29.05.2020 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 3.0 übernommen Version 4.1 vom 31.01.2021 - Im Allgemeinen wurden wesentliche Änderungen des globalen Protokolls der Version 4.0 übernommen Version 4.2 vom 28.03.2022 - Das Protokoll wurde angepasst, um Patienten mit einer klinischen Verschlechterung während der Stage B zu erlauben in die OLE überzugehen. Änderungen, die nicht in den Änderungen des Studienprotokolls vor dem Database Lock festgehalten wurden und im Statistischen Analyse Plan (SAP) festgehalten wurden <u>Punkt 1:</u> Gemäß Protokoll ist die adjustierte INCAT-Verschlechterung definiert als die Anzahl der Tage von der ersten Dosis der doppelblinden (Stage B) die Studienmedikation bis zum ersten Auftreten einer der folgenden Ereignisse: - eine Erhöhung (d. h. Verschlechterung) des angepassten INCAT um 1 Punkt, wenn die Verschlechterung beim nächsten Besuch innerhalb eines Zeitfensters von 3 – 7 Tagen bestätigt wird; - eine Erhöhung des bereinigten INCAT um mindestens 2 Punkte, ohne dass eine Bestätigung beim nächsten Besuch erforderlich ist. Für die Zwecke dieser Analyse kann das Zeitfenster von 3 – 7 Tagen ignoriert werden, solange die adjustierte INCAT-Verschlechterung beim nächsten Besuch bestätigt wird. Die Zeitfensterbeschränkung von 3 – 7 Tagen im Protokoll wurde hauptsächlich aus Sicherheitsgründen hinzugefügt, um zu vermeiden, dass ein Teilnehmer, der sich zu verschlechtern beginnt, zu lange unbehandelt bleibt. Für die Beurteilung der klinischen Verschlechterung zum Zwecke der Wirksamkeit ist die Zeit zwischen der ersten Verschlechterung und der Bestätigung der Verschlechterung jedoch weniger kritisch, solange die Verschlechterung bestätigt wird.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		<u>Punkt 2:</u> Das Protokoll definiert die Sicherheit der Stage A/B (ITT-A/B) und die mITT der Stage B Populationen wie folgt: • Die Sicherheitspopulation der Stage A (ITT-A) umfasst alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation in Stage A erhielten. • Die Sicherheitspopulation der Stage B (ITT-B) umfasst alle Patienten, die mindestens 1 Dosis der Studienmedikation in Stage B erhielten • Die mITT-Population umfasst alle randomisierten Patienten, die mindestens 1 Dosis von der Studienmedikation in Stage B erhielten • Um sicherzustellen, dass alle Teilnehmer, die einen beliebigen Anteil (nicht unbedingt die volle Dosis einer Injektion) von der Studienmedikation in einer Stage erhielten, in den Stage A/B Sicherheits- und mITT-Analysen enthalten sind, wurden die Definitionen der Sicherheits- und mITT-Sets der Stage A/B aktualisiert, indem angegeben wurde, dass neben mindestens 1 Dosis der Studienmedikation auch Teilnehmer, die einen Teil einer Dosis der Studienmedikation erhalten haben, in diese Analysen einbezogen werden. <u>Punkt 3:</u> In Abschnitt 10.1.3 des Protokolls wird festgelegt, dass die Analyse der Sicherheitsdaten wie folgt dargestellt werden soll: • Stage A wird für die Sicherheitspopulation der Stage A (ITT-A) durchgeführt. • Stage B wird für die Sicherheitspopulation der Stage B (ITT-B) durchgeführt. • Stagen A und B kombiniert in der Sicherheitspopulation der Stage A (ITT-A). • Stagen A und B kombiniert in der Sicherheitspopulation der Stage B (ITT-B) Da die Expositionszeit für Patienten, die nicht von Stadium A nach B fortschreiten, begrenzt ist, wurde beschlossen, die kombinierten Analysen der Stage A und B basierend auf der Sicherheitsanalyse von Stage A nicht durchzuführen. Eine gepoolte Analyse der Daten aus den Studien 1802 und 1902 wird in der integrierten Zusammenfassung der Sicherheit durchgeführt werden. Änderungen des finalen SAP Es wurden keine Veränderungen vorgenommen. Der finale SAP basiert auf der letzten Version des Studienprotokolls und den entsprechenden Protokolländerungen, die oben aufgeführt sind.
4	Probanden / Patienten	
4a	Ein-/Ausschlusskriterien der Probanden / Patienten	Einschlusskriterien Patienten können nur dann in die Studie aufgenommen werden, wenn alle folgenden Kriterien zutreffen: 1. Fähigkeit, die Anforderungen der Studie zu verstehen, schriftliche Einwilligungserklärung abzugeben (einschließlich der Einwilligung zur

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		Nutzung und Weitergabe forschungsbezogener Gesundheitsinformationen), Bereitschaft und Fähigkeit, die Verfahren des Studienprotokolls einzuhalten (einschließlich der Studienvisiten). 2. Männlicher oder weiblicher Patient im Alter von 18 Jahren oder älter zum Zeitpunkt der Unterzeichnung der informierten Einwilligung. 3. Diagnose einer wahrscheinlichen oder definitiven CIDP gemäß den Kriterien der European Federation of Neurological Societies (EFNS) und der Peripheral Nerve Society (PNS) von 2010, fortschreitende oder schubförmige Formen der Erkrankung. 4. CIDP Disease Activity Status (CDAS) Score ≥ 2 beim Screening 5. Ein INCAT score ≥ 2 zur ersten Run-In Visite (RI-V1; für Patienten, die in die Run-in Periode eintreten) oder zu Stage A Baseline (A-V1; für behandlungsnaive Patienten mit einer dokumentierten Verschlechterung des gesamten adjustierten INCAT (aINCAT) Behinderungsscore innerhalb 3 Monaten vor dem Screening). Patienten mit einem INCAT score von 2 zum Studienbeginn, müssen diesen Score exklusiv beim Bein-Behinderungsscore erlangt haben; für Patienten mit einem INCAT Score von ≥ 3 zum Studienbeginn gab es keine spezifischen Anforderungen für die Arm-oder Bein-Scores. 6. Erfüllt eine der folgenden Behandlungsbedingungen: • Patient wird derzeit (d. h. innerhalb der letzten 6 Monate) mit gepulsten Kortikosteroiden, oralen Kortikosteroiden äquivalent zu Prednisolon/Prednison ≤ 10 mg/Tag, und/oder IVIg oder SCIG behandelt, und ist bereit, diese Behandlung zur ersten Run-In Visite (RI-V1) abubrechen; ODER • Ohne vorherige Behandlung (behandlungsnaiv); ODER • Die Behandlung mit Kortikosteroiden und/oder IVIg oder SCIG wurde mindestens 6 Monate vor dem Screening abgebrochen (Hinweis: Patienten, die mindestens 6 Monate nicht mit monatlichen oder täglichen Kortikosteroiden, IVIg oder SCIG behandelt wurden vor dem Screening werden mit behandlungsnaiven Patienten gleichgesetzt und als solche angesehen. 7. Frauen im gebärfähigen Alter, die bei der Vorsorgeuntersuchung einen negativen Schwangerschaftstest und eine negativer Urin-Schwangerschaftstest bis zu Baseline der Stage A (D1A) vorweisen. 8.a. Frauen im gebärfähigen Alter müssen eine akzeptable Verhütungsmethode anwenden, beginnend mit der Unterzeichnung der ICF bis zum Datum der letzten Dosis der Studienmedikation (siehe Abschnitt 11.3). Ausschlusskriterien Patienten werden von der Studie ausgeschlossen, wenn eines der folgenden Kriterien zutrifft: 1. Reine sensible atypische CIDP (EFNS/PNS-Definition von 2010). 2. Polyneuropathie anderer Ursachen, einschließlich der folgenden: • Multifokale motorische Neuropathie

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Monoklonale Gammopathie von ungewisser Bedeutung mit Anti-Myelin-assoziierten Glykoprotein-Immunglobulin M (IgM)-Antikörpern • Hereditäre demyelinisierende Neuropathie • Polyneuropathie, Organomegalie, Endokrinopathie, monoklonales Protein, und Haut-Veränderungs-Syndrome • Neuropathie des lumbosakralen radiculoplexus • Polyneuropathie höchstwahrscheinlich aufgrund von Diabetes mellitus • Polyneuropathie höchstwahrscheinlich aufgrund systemischer Erkrankungen • Drogen- oder toxininduzierte Polyneuropathie 3. Jede andere Krankheit, die die Anzeichen und Symptome des Patienten besser erklären könnte. 4. Jegliche Vorgeschichte von Myelopathie oder Hinweise auf zentrale Demyelinisierung. 5. Aktuelle oder frühere Vorgeschichte (innerhalb von 12 Monaten nach dem Screening) von Alkohol, Drogen oder Medikamenten Missbrauch. 6. Schwere psychiatrische Störung (z. B. schwere Depression, Psychose, bipolare Störung), Vorgeschichte von Suizidversuchen oder aktuelle Suizidgedanken, die nach Meinung des Prüfarztes ein unangemessenes Risiko für den Patienten darstellen oder die Einhaltung des Studienprotokolls beeinträchtigen könnte. (Hinweis: Beim Screening wird die Suizidalität anhand der Columbia-suicide severity rating scale (C-SSRS); Patienten mit einem hohen Suizidrisiko werden von der Studie ausgeschlossen (d. h. Patienten werden bei positiver Beantwortung der Fragen #4 und/oder #5 der Subskala Suizidgedanken ausgeschlossen [über die letzten 3 Monate]; und/oder eine positive Antwort auf die Subskala für suizidales Verhalten [im letzten Jahr]). Jede positive Antwort auf die obigen Fragen unter „Lebenszeit/Zeit, in der er/sie sich am meisten selbstmordgefährdet fühlte“ sollte sorgfältig auf ein aktuelles Suizidrisiko durch den Prüfarzt vor Studieneintritt geprüft werden. 7. Patienten mit klinisch signifikanten aktiven oder chronischen unkontrollierten bakteriellen, viralen oder Pilzinfektion beim Screening, einschließlich Patienten, die positiv auf ein aktives Virus-Infektion getestet wurden beim Screening mit: • Aktives Hepatitis-B-Virus (HBV): serologisches Panel Testergebnisse, die auf eine aktive (akute oder chronische) Infektion hinweisen; • Aktives Hepatitis-C-Virus (HCV): serologisch positiv für HCV-Ab; • Humanes Immundefizienzvirus (HIV)-positive Serologie, die mit einer Acquired Immune Deficiency Syndrome (AIDS)-definierende Erkrankung oder mit einer Anzahl von Cluster of Differentiation 4 (CD4) von ≤ 200 Zellen/mm³. 8. Gesamt-IgG-Spiegel < 6 g/L beim Screening. 9.a. Behandlungen folgender Art:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• Innerhalb von 3 Monaten (oder 5 Halbwertszeiten des Arzneimittels, je nachdem, welcher Zeitraum länger ist) vor dem Screening: Plasmaaustausch oder Immunadsorption, alle begleitenden Fc-haltigen Wirkstoffe oder andere biologische oder andere Prüfpräparate; • Innerhalb von 6 Monaten vor dem Screening: Rituximab, Alemtuzumab, alle anderen monoklonalen Antikörper, Cyclophosphamid, Interferon, Tumornekrosefaktor-alpha-Hemmer, Fingolimod, Methotrexat, Azathioprin, Mycophenolat, alle anderen immunmodulierenden oder immunsupprimierenden Medikamente und orale tägliche Kortikosteroide > 10 mg/Tag. (Hinweis: Patienten, die IVIg, SCIg, gepulste Kortikosteroide und orale tägliche Kortikosteroide ≤10 mg/Tag können eingeschlossen werden.) • Patienten, die verbotene Medikamente und Therapien einnehmen (oder einnehmen wollen) während des Prozesses. 10.a. Schwangere und stillende Frauen sowie Frauen, die während der Studie schwanger werden wollen. 11. Patienten mit anderen bekannten Autoimmunerkrankungen, die nach Auffassung des Prüfarztes eine genaue Beurteilung der klinischen Symptome der CIDP beeinträchtigen würde. 12.a. Patienten, die weniger als 28 Tage vor dem Screening einen abgeschwächten Lebendimpfstoff erhielten. Der Erhalt von inaktivierten, Untereinheiten-, Polysaccharid- oder Konjugatimpfstoff zu jeder Zeit vor dem Screening ist kein Ausschlusskriterium. 13. Patienten, die in der Vergangenheit bösartige Erkrankungen hatten, es sei denn, sie gelten als durch eine angemessene Behandlung geheilt ohne Nachweise für ein Rezidiv für ≥ 3 Jahre vor der ersten Verabreichung der Studienmedikation. Patienten mit folgenden Krebserkrankungen können jederzeit eingeschlossen werden: • Adäquat behandelter Basalzell- oder Plattenepithelkarzinom, • In situ-Karzinom des Gebärmutterhalses, • In situ-Karzinom der Brust oder • Zufälliger histologischer Befund von Prostatakrebs (TNM [Tumor, Knoten und Klassifikation der Metastasen] Stadium T1a oder T1b). 14. Patienten, die zuvor an einer Studie mit Efgartigimod teilgenommen haben und mindestens 1 Verabreichung der Studienmedikation erhalten haben. 15. Patienten mit bekannter Hypersensitivität gegen einen der Bestandteile der Studienmedikation. 16. Patienten mit klinischem Nachweis einer anderen signifikanten schweren Erkrankung oder Patienten, die sich kürzlich einer größeren Operation unterzogen haben oder eine größere Operation geplant haben oder aus einem anderen Grund, der die Ergebnisse der Studie zu verfälschen könnte oder den Patienten einem unangemessenen Risiko auszusetzen könnte.
4b	Studienorganisation und	Studienorganisation: Sponsor: argenx BV

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Ort der Studien- durchführung	Studiendurchführung: Insgesamt 146 Standorte in Österreich, Belgien, Bulgarien, China, Dänemark, Deutschland, Frankreich, Georgien, Israel, Italien, Japan, Niederlande, Polen, Rumänien, Russische Föderation, Serbien, Spanien, Taiwan, Türkei, der Ukraine, dem Vereinigten Königreich und den Vereinigten Staaten wurden Teilnehmer Stage A eingeschrieben.
5	Interventionen Präzise Angaben zu den geplanten Interventionen jeder Gruppe und zur Administration etc.	Stage A Efgartigimod 1 000 mg einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Stage B Efgartigimod 1000 mg oder Placebo einmal wöchentlich subkutan verabreicht. Die Formulierung von Efgartigimod wird in einer Durchstechflasche in einer Konzentration von 165 mg/ml oder 180 mg/ml (neue Konzentration) für Efgartigimod und 2000 U/ml für rHuPH20 (auch als ARGX-113/rHuPH20 bezeichnet). Jede Dosis von Efgartigimod enthält 1000 mg Efgartigimod. Es ist zu beachten, dass es eine Übergangsfrist geben wird, in der beide Formulierungen von Efgartigimod (mit Efgartigimod in einer Konzentration von 165 mg/ml oder 180 mg/ml) verwendet werden. Nach dieser Übergangszeit erhalten alle Patienten die Efgartigimod Formulierung mit Efgartigimod in der höheren Konzentration von 180 mg/ml. Die Formulierung mit der höhere Konzentration von Efgartigimod (180 mg/ml) reduziert das Dosierungsvolumen für jede subkutane Injektion. Placebo wird als Vehikel (mit 2000 U/ml rHuPH20) in einem Fläschchen als fertiges SC Formulierung bereitgestellt. Für beide Efgartigimod-Formulierungen (mit Efgartigimod in einer Konzentration von 165 mg /ml oder 180 mg/ml) steht ein entsprechendes Placebo zur Verfügung, dass das Placebo-Medikament in gleichen Volumen und in derselben Durchstechflasche wie das aktive Arzneimittel enthält.
6	Zielkriterien	
6a	Klar definierte primäre und sekundäre Zielkriterien, Erhebungszeitpunk- te, ggf. alle zur Optimierung der Ergebnisqualität verwendeten Erhebungsmethode n (z. B. Mehrfachbeobacht- ungen, Training der Prüfer) und ggf. Angaben zur	Stage A Primärer Endpunkt - Prozentsatz der Teilnehmer mit bestätigtem Nachweis einer ECI während Stage A (ECI-Responder) Sekundäre Endpunkte - Zeit bis zum ersten ECI während Stage A - Veränderung von der Baseline in Stage A im Laufe der Zeit während Stage A in: - aINCAT Score - Medical Research Council (MRC) Summenscore 24-item Inflammatory Rasch-built Overall Disability Scale (I-RODS) Score - Timed Up and Go (TUG) Test - Mittlere Griffkraft erhoben mittels Martin-Vigorimeter

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	Validierung von Erhebungsinstrumenten	• Expositionsbereinigtes Auftreten von Unerwünschten Ereignissen (UE) und schwerwiegende UE (SUEs) nach System Organ Class (SOC) und Preferred Term (PT) während Stage A (Hinweis: UEs die ab der ersten Dosis der Studienmedikation bis 28 Tage nach der letzten Dosis von Efgartigimod wurden als Behandlungsemergent angesehen. • Auftreten von klinisch signifikanten abnormalen Laborwerten während Stage A (zuzüglich zu UEs und klinische abnormalen Laborwerten wurden auch Veränderungen im Elektrokardiogramm und Vitalparametern deskriptiv analysiert) • Vordosis Efgartigimod Serum-Konzentrationen im Zeitverlauf während der Stage A • Veränderungen des Serum-IgG-Spiegels (Gesamt-IgG) im Laufe der Zeit während der Stage A • Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit und Titer von Antidrug-Antikörper (ADA) gegen Efgartigimod und Antikörper gegen rHuPH20 in Stage A • Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (NAb) gegen Efgartigimod und Titer von NAb gegen rHuPH20 während der Stage A • Veränderung zu Stage A Baseline über den Zeitverlauf von Stage A in EQ-5D-5L <u>Stage B</u> Primärer Endpunkt • Zeit bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung (definiert durch die Zeit von der ersten Dosis einer doppelblinden Studienmedikation bis zur ersten aINCAT-Verschlechterung [Anstieg um ≥ 1 Punkt] im Vergleich zu Baseline in Stage B) Sekundäre Endpunkte • Zeit bis zum Fortschreiten der CIDP-Erkrankung (definiert als die Zeit von der ersten Dosis der doppelblinden Studienmedikation bis zur ersten Abnahme des I-RODS-Scores ≥ 4 Punkte im Vergleich zu Baseline im Stadium B unter Verwendung der zentilen Metrik) • Prozentsatz der Teilnehmer mit verbessertem Funktionsniveau im Vergleich zu Baseline der Stage B, gemessen an einem Anstieg des 24-Punkte-I-RODS-Scores bis Woche 48 (Anstieg um ≥ 4 Punkte unter Verwendung der zentilen Metrik) • Veränderung gegenüber der Baseline der Stage B im Laufe der Zeit: ○ aINCAT-Score ○ MRC-Summenscore ○ 24-item I-RODS-Score ○ TUG-Test ○ Mittlere Griffkraft erhoben mittels Martin-Vigorimeter • Veränderung gegenüber der Baseline in Stage A im Laufe der Zeit (für Teilnehmer, die Efgartigimod erhielten) in: ○ aINCAT-Score

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		- o MRC-Summenscore - o 24-item I-RODS-Score - o TUG-Test - o Mittlere Griffkraft erhoben mittels Martin-Vigorimeter • Zeit bis zur ersten Verringerung der 24-item I-RODS-Punktzahl um 10 % während der Stage B • Auftreten von AE und SAE durch SOC und PT während der Stage B • Auftreten klinisch signifikanter abnormaler Laborwerte in Stage B • Vordosis Efgartigimod Serum-Konzentrationen im Zeitverlauf während der Stage B • Veränderungen des Serum-IgG-Spiegels (Gesamt-IgG) im Laufe der Zeit während der Stage B • Prozentualer Anteil der Teilnehmer mit und Titer von Antidrug-Antikörper (ADA) gegen Efgartigimod und Antikörper gegen rHuPH20 in Stage B • Vorhandensein von neutralisierenden Antikörpern (NAb) gegen Efgartigimod und Titer von NAb gegen rHuPH20 während der Stage B • Veränderung zu Stage B Baseline über den Zeitverlauf von Stage B in EQ-5D-5L
6b	Änderungen der Zielkriterien nach Studienbeginn, mit Begründung	In der CSP-Version 4.0 wurde die Definition des Endpunkts „ECI“ aktualisiert. So konnte bei Teilnehmern ohne Änderung des INCAT während der Run-In Periode auch über den I-RODS und/oder die mittlere Griffkraft eine klinischen Verschlechterung nachgewiesen werden. Im SAP wurde nach der letzten Protokollanpassung zusätzlich eine kleine Anpassung zur Auswertung der adjustierten INCAT-Verschlechterung vorgenommen. Bei Patienten, die eine Verschlechterung in Form von 1 Punkt des aINCAT haben, muss die Verschlechterung bei der nächsten Visite bestätigt werden. Im CSP ist hierfür ein Zeitfenster von 3 – 7 Tagen angegeben worden. Für die Zwecke der Analyse kann das Zeitfenster von 3 – 7 Tagen ignoriert werden, solange die adjustierte INCAT-Verschlechterung beim nächsten Besuch bestätigt wird. Die Zeitfensterbeschränkung von 3 – 7 Tagen im Protokoll wurde hauptsächlich aus Sicherheitsgründen hinzugefügt, um zu vermeiden, dass ein Teilnehmer, der sich zu verschlechtern beginnt, zu lange unbehandelt bleibt. Für die Beurteilung der klinischen Verschlechterung zum Zwecke der Wirksamkeit ist die Zeit zwischen der ersten Verschlechterung und der Bestätigung der Verschlechterung jedoch weniger kritisch, solange die Verschlechterung bestätigt wird.
7	Fallzahl	
7a	Wie wurden die Fallzahlen bestimmt?	Es war geplant, dass ca. 360 Teilnehmer im Alter von 18 Jahren und älter in die Stage A aufgenommen werden. Überlegungen zur Stichprobengröße für Stage B: Wenn die Hypothese aufgestellt wird, dass die Ereignisrate von Efgartigimod zu Placebo 0,50 beträgt (d. h. eine Hazard Ratio von 0,50), dann sind 88 Ereignisse erforderlich, um 90 % Power bei einem 1-seitigen Alpha-Level von 0,025 unter Verwendung eines Log-Rank-Test bereitzustellen. Ein Ereignis ist

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		definiert als eine adjustierte INCAT-Erhöhung während der Stage B (eine Erhöhung [Verschlechterung] um 1 Punkt muss bei einem darauffolgenden Besuch 3 – 7 Tage nach der ersten Erhöhung der adjustierten INCAT-Punktzahl um 1 Punkt bestätigt werden. Für Teilnehmer mit einer Steigerung von 2 oder mehr Punkten auf dem adjustierten INCAT im Vergleich zu Stage B ist keine Bestätigung erforderlich). Die Ereignisse werden verblindet überwacht, um sicherzustellen, dass die Studie ausreichend aussagekräftig ist. Die erwartete Stichprobengröße wurde berechnet für verschiedene Szenarien für die mediane Zeit bis zum Ereignis für den Placebo-Arm, unter der Annahme einer maximalen Nachbeobachtungszeit von 48 Wochen für jeden Teilnehmer, einer Anwerbungsrates von 4 Teilnehmern pro Monat während der ersten 6 Monate und einer Anwerbungsrates von 7,8 Teilnehmern pro Monat danach. Um eine ausreichende Anzahl von Patienten zu erhalten, die in Stage B randomisiert werden, müssten bis zu 360 Patienten in Stage A aufgenommen werden. Die Patienten werden weiterhin in Stage B randomisiert, bis 88 Ereignisse gemäß der Berechnung der Stichprobengröße beobachtet werden, die Studie endet, wenn das 88. Ereignis beobachtet wird.
7b	Falls notwendig, Beschreibung von Zwischenanalysen und Kriterien für einen vorzeitigen Studienabbruch	Nachdem insgesamt 30 Patienten die letzte Visite der Stage A (EOSA) erreicht hatten, wurde eine Interims-Analyse durchgeführt. Der Anteil der Patienten mit einem bestätigten ECI wurde mit einem exakten einseitigen unteren Clopper-Pearson 90 %-Konfidenzintervall. Um über die Fortsetzung der Studie zu entscheiden wurde eine unverbindliche Regel aufgestellt. Wenn 9 oder weniger der 30 ersten Patienten eine bestätigte ECI aufweisen, wird das einseitige untere 90 % Clopper Pearson KI die Rate von 21 % nicht exkludieren und der Abbruch der klinischen Studie wird empfohlen. Die Entscheidung über die Fortsetzung der Studie wird von einem unabhängigen Data and Safety Monitoring Board (DSMB) beraten und die endgültige Entscheidung wird vom Sponsor getroffen. Daten zu Aktivität, PD, PK, Immunogenität und Sicherheit werden in der einarmigen, offenen Phase A deskriptiv dargestellt. Nach der Interimsanalyse wurde eine „Go“-Entscheidung verkündet. Die Zwischenanalyse umfasste nur Daten der Stage A.
8	Randomisierung, Erzeugung der Behandlungsfolge	
8a	Methode zur Generierung der zufälligen Zuteilung	Alle berechtigten Teilnehmer wurden zentral in einem Verhältnis von 1 : 1 in die doppelblinden Studienarme randomisiert. Es wurde für die Zuweisung interaktive Response-Technologie zu Studienbeginn der Stage B verwendet.
8b	Einzelheiten (z. B. Blockrandomisierung, Stratifizierung)	In der offenen Stage A erhalten alle Patienten Efgartigimod. In der Stage B werden die Patienten randomisiert und erhalten im Verhältnis 1 : 1 doppelblind subkutan Efgartigimod, oder Placebo. Die Patienten werden entsprechend ihrer vorherigen CIDP-Medikation und der Abnahme des adjustierten INCAT während der Stage A wie folgt stratifiziert:

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		• vorherige CIDP-Medikation beim Screening: - o Behandlungsnaiv (siehe Einschlusskriterien für Definition) - o gepulste Kortikosteroid-Behandlung oder orale Kortikosteroide äquivalent zu Prednisolon/ Prednison ≤ 10 mg/Tag - o IVIg oder SCIg Behandlung • Adjustierter INCAT Score - o Keine Veränderung des adjustierten INCAT Scores während der Stage A - o Abnahme des adjustierten INCAT Scores von ≥ 1 Punkt während der Stage A Mit Ausnahme der Entblindung aus Sicherheitsgründen ist Stage B während des gesamten randomisierten Zeitraums doppelblind hinsichtlich der Behandlungszuweisung, selbst wenn der Patient die Studie abbricht oder in die OLE ADHERE+/ARGX-113-1902 eintritt. Die Behandlung, die jeder Patient erhält, wird nicht an den Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, den Patienten, den Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) weitergegeben. Die Studie wird nach der endgültigen Datenbanksperre entblindet.
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	Es wurde für die Zuweisung interaktive Response-Technologie zu Studienbeginn der Stage B verwendet. Mit Ausnahme der Entblindung aus Sicherheitsgründen ist Stage B während des gesamten randomisierten Zeitraums doppelblind hinsichtlich der Behandlungszuweisung, selbst wenn der Patient die Studie abbricht oder in die OLE ARGX-113-1902 eintritt. Die Behandlung, die jeder Patient erhält, wird nicht an den Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, den Patienten, den Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) weitergegeben. Die Studie wird nach der endgültigen Datenbanksperre entblindet.
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?	Nach Bestätigung, dass die Patienten geeignet sind, an der Studie teilzunehmen, und nachdem die Patienten die Kriterien erfüllten, um in Stage B überzutreten wurde die Randomisierung durchgeführt. Es wurde für die Zuweisung interaktive Response-Technologie zu Studienbeginn der Stage B verwendet.
11	Verblindung	
11a	Waren a) die Probanden /	a) Die Patienten waren verblindet b) Die behandelnden Ärzte waren verblindet

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	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?	c) Die bewertenden Ärzte und der Prüfarzt waren verblindet
11b	Falls relevant, Beschreibung der Ähnlichkeit von Interventionen	Efgartigimod ist eine sterile, klare bis opaleszierende, gelbliche Lösung für SC-Injektion. Placebo wird als sterile, farblose, klare Injektionslösung in Glasfläschchen mit der gleichen Formulierung wie die Injektionslösung Efgartigimod, jedoch ohne den aktiven Wirkstoff, bereitgestellt. Die Fläschchen für die doppelblinde Stage B werden mit einer Blendhülle verdeckt. Das geschulte und autorisierte Personal verwendet eine bernsteinfarbene Spritze für die Zubereitung und Verabreichung der Studienmedikation. Die Verabreichung wird dann von den Mitarbeitern vor Ort durchgeführt, die die Spritze vorbereitet haben.
12	Statistische Methoden	
12a	Statistische Methoden zur Bewertung der primären und sekundären Zielkriterien	<u>Stage A</u> Alle Wirksamkeitsendpunkte der Stage A werden anhand der ITT-A-Population analysiert. Es wird eine Häufigkeitstabelle für die Anzahl und den Prozentsatz der bestätigten ECI-Responder erstellt, einschließlich eines exakten zweiseitigen Clopper-Pearson 95 %-KI. Die Anzahl und der Prozentsatz der bestätigten ECI-Responder werden auch durch vorherige CIDP-Medikation beim Screening (exaktes zweiseitiges Clopper-Pearson 95%-KI) und durch Verschlechterung während der Run-In-Phase tabellarisch dargestellt. Der Nenner ist die Anzahl aller Teilnehmer im ITT-A-Analysesatz. Es wird eine Häufigkeitstabelle für die kumulative Anzahl und den Prozentsatz der Teilnehmer erstellt, die beim aktuellen oder bei einem früheren Analysebesuch eine ECI bestätigt hatten, aufgeführt nach dem Analysebesuch. Der Nenner für die Berechnung des kumulierten Prozentsatzes ist die Anzahl der Teilnehmer am ITT-A-Analyse-Set. Die Zeit bis zum ersten bestätigten ECI wird mittels einer Kaplan-Meier-Time-to-Event-Analyse analysiert. Für alle Teilnehmer und nach

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		vorheriger CIDP-Medikation beim Screening werden separate Tabellen vorbereitet. In den Tabellen wird folgendes gezeigt: • Anzahl und Prozentsatz der Ereignisse; • Anzahl und Prozentsatz der zensierten Beobachtungen: insgesamt und nach Zensurgründen; • 25. Perzentil, Median und 75. Perzentil mit 95% KI. • Geschätzter Prozentsatz der Teilnehmer mit bestätigter ECI in Woche 12 mit einem Konfidenzintervall von 95 %. Die Kaplan-Meier-Time-to-Event-Analyse für alle Teilnehmer und sortiert nach vorheriger CIDP-Medikation beim Screening wird für die Zeit bis zur ersten Verbesserung wiederholt. Es wird eine Kreuztabelle für die Art der Verschlechterung der ECMD während der Run-In-Phase im Vergleich zur Art der anfänglichen bestätigten ECI in Stage A erstellt. Der Nenner für den Prozentsatz ist die Gesamtzahl der Teilnehmer pro Art der ECMD-Verschlechterung während der Run-In-Phase und im ITT-A-Analysesatz. Der adjustierte INCAT-Behinderungs-Score, die MRC-Summscores, der zentile I-RODS-Score, der TUG-Test-Score und die mittlere Griffkraft (dominante Hand und nicht-dominante Hand) werden bei jedem Analysebesuch und bei der letzten Bewertung mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Aktuelle Werte und Änderungen gegenüber Baseline werden tabellarisch dargestellt. Änderungen gegenüber Baseline werden unter Bezugnahme auf die Stage A Baseline für die Bewertungen der Stage A berechnet. Run-in-Bewertungen werden in den Wirksamkeitstabellen nicht angezeigt. Alle ECI-bezogenen Daten werden aufgelistet, einschließlich der Art und Weise der ECMD während der Run-In-Phase und der Zeit bis zur ersten Verbesserung und der Zeit bis zur ersten bestätigten ECI. Verbesserungen (Verringerung von INCAT ≥ 1; Erhöhung von IRODS ≥ 4; Erhöhung der mittleren Griffkraft ≥ 8 kPa an beiden Händen) gegenüber Stage A werden ebenfalls in den Auflistungen gekennzeichnet. Die ECI-Gesamtbewertung durch den Prüfer wird ebenfalls aufgeführt. Für die anderen Wirksamkeitsendpunkte werden separate Auflistungen erstellt. <u>Stage B</u> Primärer Endpunkt Hazard Ratio für Efgartigimod im Vergleich zum Placebo-Modell mit Wald-Typ 95 % KI. Alle Wirksamkeitsendpunkte der Stage B werden für die mITT-Population analysiert, mit Ausnahme der Sensitivitätsanalysen zur PP. Statistische Vergleiche werden unter Verwendung von zweiseitigen Tests auf dem Signifikanzniveau von 0,05 durchgeführt. Die Zeit bis zur ersten adjustierten INCAT-Verschlechterung im Vergleich zu Baseline der Stage B wird mit einem Cox-proportionalen Hazard-Modell analysiert mit einem festen kategorialen Effekt für die Behandlung (mit Placebo als Referenz). Das Modell wird nach vorheriger CIDP-Medikation und der Abnahme des adjustierten INCAT während der Stage A stratifiziert. Die Hazard Ratio für Efgartigimod im Vergleich zu Placebo wird zusammen mit dem

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		entsprechenden Wald-Typ 95% KI und dem zweiseitigen p-Wert auf dem Signifikanzniveau von 0,05 berechnet. Der primäre Endpunkt wird unter Verwendung dieses p-Werts für die Hazard Ratio getestet (Testen von H_0: $HR = 1$). Die Annahme der proportionalen Hazard (PH) wird innerhalb jedes Stratum mithilfe eines Log-Log-Diagramms der Überlebensfunktion und durch das Plotten der Schoenfeld-Restwerte über die Zeit bewertet. Im Falle einer erheblichen Abweichung von der PH-Annahme können zusätzliche Analysen in Betracht gezogen werden, um die Robustheit der Analyse zu bewerten. Wenn eine Interaktion zwischen Behandlung und Zeit offensichtlich ist, kann eine stückweise Überlebensanalyse implementiert werden, um den Behandlungseffekt (HR) über die Zeit zu beschreiben. Wenn es als anwendbar erachtet wird, kann die HR über die Zeit basierend auf dem Verhältnis der geglätteten instantanen Hazard in der Behandlungs- und der Placebo-Gruppe bewertet werden. Genauer gesagt werden Diagramme erstellt mit $[(1 \text{ minus Verhältnis (EFG/Placebo) der geglätteten instantanen Hazard nach Zeit } t) \times 100 \text{ \%}]$ und begleitenden punktuellen und simultanen $(1 - \alpha) \times 100 \text{ \%}$ CIs über die Zeit seit Beginn der Stage B. Eine Kaplan-Meier-Zeit-bis-Ereignis-Analyse für die Zeit bis zur ersten adjustierten INCAT-Verschlechterung wird ebenfalls bereitgestellt. Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse und zensierten Beobachtungen (insgesamt und nach Zensierungsgrund), Median und Perzentile mit 95 % KI sowie der Log-Rank-Test (stratifiziert nach vorheriger CIPD-Medikation und Abnahme des adjustierten INCAT während der Stage A) werden bereitgestellt. Darüber hinaus wird der geschätzte Prozentsatz der Teilnehmer mit adjustierter INCAT-Verschlechterung in Woche 24 und Woche 48 mit einem 95 %-KI bereitgestellt. Die Kaplan-Meier-Analyse des primären Endpunkts für die Zeit bis zur ersten adjustierten INCAT-Verschlechterung wird nach Quartilen jedes Expositions- und Total-IgG-Parameters, der aus dem PK/PD-Modell der Population abgeleitet wurde, wiederholt, wie in den Abschnitten 4.2 und 4.3 beschrieben. Die Analyse wird separat für die Behandlungsgruppen Efgartigimod und Placebo präsentiert. Der Anteil der Teilnehmer mit adjustierter INCAT-Verschlechterung wird zwischen den Behandlungsgruppen über den Risikounterschied mit einem exakten 95 %-KI und einem Fisher-Exact-Test verglichen. Die Zeit bis zur ersten CIDP-Krankheitsprogression wird unter Verwendung eines Cox-proportionalen Hazard-Modells analysiert, einschließlich der Bewertung und Testung der PH-Annahme. Diese Analyse wird insgesamt und nach Stratifikationsfaktoren durchgeführt, aber p-Werte werden nur für die Gesamtanalyse berichtet. Darüber hinaus wird die Zeit bis zur ersten CIDP-Krankheitsprogression unter Verwendung einer Kaplan-Meier-Zeit-bis-Ereignis-Analyse analysiert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse und zensierten Beobachtungen (insgesamt und nach Zensierungsgrund), Median und Perzentile mit 95 %-KI werden bereitgestellt. Darüber hinaus wird der geschätzte Prozentsatz der Teilnehmer mit CIDP-Krankheitsprogression in Woche 24 und Woche 48 mit einem 95 %-KI bereitgestellt. Diese Analyse wird insgesamt und nach Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Das verbesserte Funktionsniveau wird unter Verwendung eines exakten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		logistischen Regressionsmodells mit festem kategorialen Effekt für die Behandlung und stratifiziert nach Stratifikationsfaktoren analysiert. Das Odds Ratio für Efgartigimod im Vergleich zu Placebo wird zusammen mit seinem 95 %-KI und dem zweiseitigen p-Wert (exakter Clopper-Pearson-Test) berichtet. Diese Analyse wird insgesamt und nach Stratifikationsfaktoren durchgeführt. Die Zeit bis zu einer 10 %igen Abnahme im I-RODS wird unter Verwendung einer Kaplan-Meier-Zeit-zu-Ereignis-Analyse analysiert. Die Anzahl und der Prozentsatz der Ereignisse und zensierten Beobachtungen (insgesamt und nach Zensierungsgrund), Median und Perzentile mit 95 %-KI werden bereitgestellt. Der adjustierte INCAT-Behinderungsscore, die MRC-Summencores, der zentile I-RODS-Score, der TUG-Test-Score und die mittlere Griffkraft (dominante Hand und nicht-dominante Hand) werden bei jedem Analysebesuch mittels deskriptiver Statistik zusammengefasst. Aktuelle Werte, Änderungen gegenüber der Baseline der Stage A und Änderungen gegenüber der Baseline der Stage B werden tabellarisch dargestellt. Für alle sekundären Endpunkte wird eine ähnliche Tabelle erstellt, die jedoch die aktuellen Werte, Änderungen gegenüber der Baseline der Stage A und Änderungen gegenüber der Baseline der Stage B auf die Zeitpunkte Baseline Stage A, Baseline Stage B und letzte Bewertung beschränkt. Für den adjustierten INCAT-Behinderungsscore wird eine ähnliche Tabelle erstellt, die jedoch die aktuellen Werte und Änderungen gegenüber der Baseline der Stage A bei der Baseline der Stage A und bei der besten Verbesserung zeigt. Deskriptive Statistiken für den adjustierten INCAT werden nach Stratifikationsfaktoren wiederholt. Wenn eine COVID-19-Infektion bei > 10 % der mITT-Teilnehmer auftritt, können Zusammenfassungen hinzugefügt werden, um die Auswirkungen von COVID-19 auf die Wirksamkeitsanalyse zu untersuchen. Alle Wirksamkeitsdaten werden aufgelistet, einschließlich abgeleiteter Endpunkte.
12b	Weitere Analysen, wie z. B. Subgruppenanalysen und adjustierte Analysen	<u>Stage A</u> Als Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts von Stage A wird eine Häufigkeitstabelle für die Anzahl und den Prozentsatz der bestätigten ECI-Responder (mit exaktem zweiseitigem Clopper-Pearson 95 %-KI) bereitgestellt, die nur Teilnehmer einschließt, die nicht mehr in Stage A aktiv waren, als das 88. Ereignis in Stage B eintrat. Diese Tabelle auch nach vorheriger CIDP-Medikation beim Screening erstellt. Eine zweite Sensitivitätsanalyse des primären Endpunkts von Stage A umfasst eine Häufigkeitstabelle für die Anzahl und den Prozentsatz der bestätigten ECI-Responder, wie vom Prüfarzt bewertet (mit exaktem zweiseitigem Clopper-Pearson 95 %-KI). Diese Tabellen werden als Sensitivitätsanalyse wiederholt, wobei nur Teilnehmer eingeschlossen werden, die nicht mehr in Stage A aktiv waren, als das 88. Ereignis eintrat. Eine weitere Sensitivitätsanalyse wird durchgeführt, indem eine alternative Zensierungsmethode angewendet wird (Teilnehmer, die vor dem Auftreten

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
		eines bestätigten ECI aus anderen Gründen als dem Auftreten des 88. Ereignisses in Stage B ausscheiden, werden in Woche 12 zensiert). Deskriptive Statistik für sekundäre Endpunkte, mit Ausnahme von MRC und TUG, werden nach Subgruppen wiederholt. <u>Stage B</u> Ein Cox-Proportional-Hazard-Modell und eine Kaplan-Meier-Analyse für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung des adjustierten INCAT werden wiederholt (Sensitivitätsanalysen): - Die Analyse wird in der PP-Population wiederholt; - Die Analyse wird in der mITT-Population wiederholt, jedoch unter Ausschluss von Teilnehmern, die in Stage A keine bestätigte ECI hatten; - Die Analyse wird unter Verwendung der Sensitivitätsendpunkte für die Zeit bis zur ersten Verschlechterung (Extremfallanalyse, Mischfallanalyse, basierend auf der Bewertung des Prüfarztes) wiederholt; Die Analyse wird unter Verwendung der tatsächlichen Stratifizierungswerte wiederholt. Die Analyse wird nach Stratifizierungsfaktoren wiederholt: Vorherige CIPD-Medikation beim Screening: behandlungsnaiv / Kortikosteroide / IVIg oder SCIg; Abnahme des adjustierten INCAT in Phase A: keine Änderung / Abnahme von ≥ 1 Punkt; Hinweis: Die Stratifizierung, nach der die Analyse wiederholt wird, wird nicht im Cox-Proportional-Hazard-Modell enthalten sein. Die Analyse wird nach Subgruppen wiederholt.
Resultate		
13	Patientenfluss (inklusive Flow-Chart zur Veranschaulichung im Anschluss an die Tabelle)	Insgesamt wurden 629 Teilnehmer gescreent, und 342 traten in die Studie ein. Davon begannen 36 direkt mit Stage A, während 306 mit der Run-in-Phase starteten, von denen 286 in Stage A eintraten. Insgesamt nahmen 322 Teilnehmer an Stage A teil. Während dieser Phase brachen 101 Teilnehmer (31,4 %) die Studie ab. In Stage B wurden 221 Teilnehmer (68,6 %) im Verhältnis 1 : 1 randomisiert, wobei 111 im Efgartigimod-Arm und 110 im Placebo-Arm waren.
13a	Anzahl der Studienteilnehmer für jede durch Randomisierung gebildete Behandlungsgruppe, die a) randomisiert wurden, b) tatsächlich die geplante Behandlung/Interv	a) In der Studie wurden insgesamt 221 Teilnehmer randomisiert, wobei 111 Teilnehmer der Efgartigimod-Gruppe und 110 Teilnehmer der Placebo-Gruppe zugeordnet wurden. b) Die mITT-Population umfasst alle 221 randomisierten Teilnehmer, die mindestens eine Dosis des Prüfpräparats in Stage B erhalten haben. c) Die Analyse des primären Zielkriteriums basiert auf der mITT Population. Es wurden alle 221 randomisierten Teilnehmer in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt.

Item ^a	Charakteristikum	Studieninformation
	ention erhalten haben, c) in der Analyse des primären Zielkriteriums berücksichtigt wurden	
13b	Für jede Gruppe: Beschreibung von verlorenen und ausgeschlossenen Patienten nach Randomisierung mit Angabe von Gründen	Im Efgartigimod-Arm brachen 12 Teilnehmer die Studie ab: - Teilnehmer aufgrund von UE (3) - Aufgrund verbotener Medikation (2) - Protokollverletzung (1) - Abbruch durch Patient (3) - Andere (3) Im Placebo-Arm brachen 10 Teilnehmer die Studie ab: - Fehlende Wirksamkeit (1) - Aufgrund verbotener Medikation (1) - Protokollverletzung (1) - Abbruch durch Patient (3) - Tod (1) - Lost to follow up (2) - Entscheidung des Sponsors (1)
14	Aufnahme / Rekrutierung	
14a	Nähere Angaben über den Zeitraum der Studienaufnahme der Probanden / Patienten und der Nachbeobachtung	Der erste Patient wurde am 15. April 2020 in die Studie aufgenommen. Der letzte Patient hat seine letzte Visite am 11. Mai 2023 abgeschlossen. Die Nachbeobachtung erfolgte für 28 Tage nach der letzten Dosis des Prüfpräparats, falls der Teilnehmer nicht in die Open-Label-Erweiterungsstudie überging.
14b	Informationen, warum die Studie endete oder beendet wurde	Die Studie wurde beendet, als das 88. Ereignis in Stage B erreicht wurde, was gemäß der Stichprobengrößenberechnung der geplante Endpunkt war.
a: nach CONSORT 2010 Alle verwendeten Abkürzungen werden im Abkürzungsverzeichnis erläutert.		

Stellen Sie für jede Studie den Patientenfluss in einem Flow-Chart gemäß CONSORT dar.

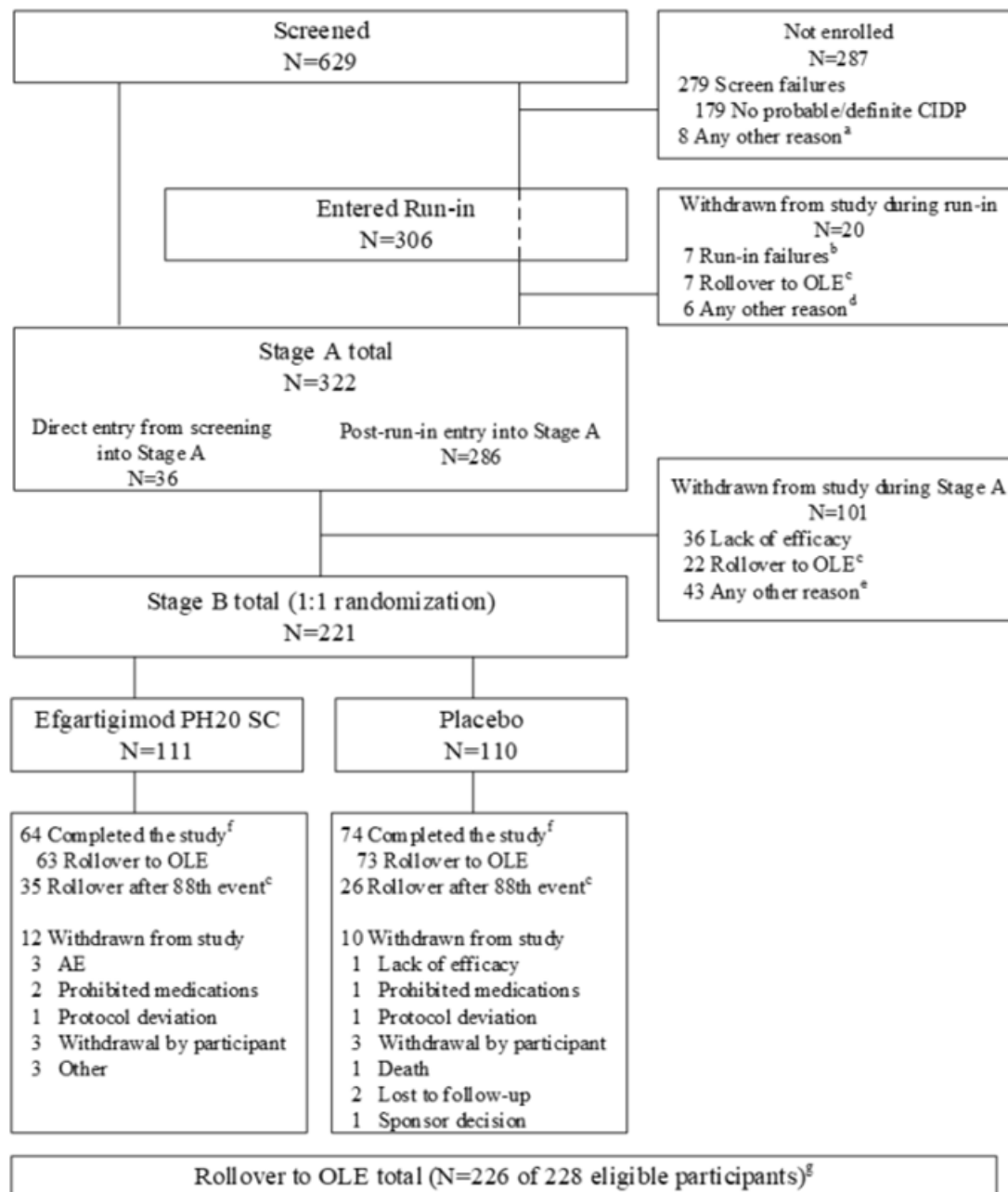
Figure 2: Participant Disposition

Abbildung 4-45: Patientenfluss in der Studie ADHERE

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. Quellspezifische 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 4-124 (Anhang): Bewertungsbogen zur Beschreibung von Verzerrungsaspekten für Studie ADHERE - Stage B

Studie: ADHERE

Tabelle: Liste der für die Bewertung herangezogenen Quellen

Genaue Benennung der Quelle	Kürzel
<u>ADHERE:</u> A Phase 2 Trial to Investigate the Efficacy, Safety, and Tolerability of Efgartigimod PH20 SC in Adult Patients With Chronic Inflammatory Demyelinating Polyneuropathy (CIDP)	A
<u>ClinicalTrials.gov:</u> NCT04281472 [34]	B
<u>EU-CTR:</u> 2019-003076-39 [35]	C

A Verzerrungsaspekte auf Studienebene – Stage B:

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:

Studiendesign:

Stage A: einarmig, open-label

Stage B: zweiarmig, parallel, Placebo-kontrolliert

Allokation (Stage B): Randomisiert (Zuteilungsverhältnis 1 : 1)

Verblindung (Stage B): doppelt-verblindet

Quelle: A

1.

für randomisierte Studien: Adäquate Erzeugung der Randomisierungssequenz☒ **ja** ☐ **unklar** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

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:

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:

Mit Ausnahme der Entblindung aus Sicherheitsgründen ist ADHERE während des gesamten randomisierten Zeitraums (Stage B) doppelblind hinsichtlich der Behandlungszuweisung, selbst wenn der Patient die Studie abbricht oder in die OLE ARGX-113-1902 eintritt. Die Behandlung, die jeder Patient erhält, wird nicht an den Patienten, den bewertenden Arzt, den behandelnden Arzt, den Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, den Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) weitergegeben. Die Studie wird nach der endgültigen Datenbanksperrung entblindet.

Quelle: A

behandelnde bzw. weiterbehandelnde Personen:☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.

Quelle: A

4. **Ergebnisunabhängige Berichterstattung aller relevanten Endpunkte**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

5. Keine sonstigen (endpunktübergreifenden) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können☒ **ja** ☐ **nein**Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse auf Studienebene (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):☒ **niedrig** ☐ **hoch**Begründung für die Einstufung:

Die multizentrische ADHERE-Studie gliedert sich in zwei Behandlungsphasen. Für die Darstellung der Ergebnisse im vorliegenden Modul ist ausschließlich Stage B relevant, da nur für diese Stage komparative Daten vorliegen. Stage B ist eine randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase mit einer Dauer von bis zu 48 Wochen. Die Patienten wurden auf die beiden Behandlungsarme Efgartigimod und Placebo im Verhältnis 1 : 1 randomisiert. Die Randomisierung erfolgte mittels interaktiver Response-Technologie. Die Patienten werden entsprechend ihrer vorherigen CIDP-Medikation und der Abnahme des adjustierten INCAT während der Stage A stratifiziert. Patienten und behandelnde, sowie bewertende Ärzte waren verblindet. Darüber hinaus wurden keine Aspekte oder Hinweise identifiziert, die das Verzerrungspotenzial beeinflussen oder auf eine ergebnisgesteuerte Berichterstattung hindeuten könnten. Somit wird das Verzerrungspotenzial für diese Studie als niedrig eingestuft.

B Verzerrungsaspekte auf Endpunktebene pro Endpunkt – Stage B:Endpunkt: Anzahl der Todesfälle**1. Verblindung der Endpunkterheber**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine**☒ ja ☐ unklar ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:**4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können**☒ ja ☐ neinAngaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:**Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):**☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren

hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts Todesfälle ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.

Quelle: A

Endpunkt: aINCAT**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts aINCAT ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: I-RODS**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts I-RODS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: Mittlere Griffkraft**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts Mittlere Griffkraft ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: MRC-Summenscore**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts MRC-Summenscore ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: TUG-Test**1. Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

2. Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

3. Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

4. Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts TUG-Test ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: BPI-SF**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts BPI-SF ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: RT-FSS**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts RT-FSS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: HADS**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts HADS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: PGIC**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts PGIC ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: EQ-5D VAS**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Für die Analyse des Endpunkts EQ-5D VAS ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

Endpunkt: Sicherheit**- Verblindung der Endpunkterheber**

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; obligate Begründung für die Einstufung:

Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums, der Sponsor oder die vom Sponsor benannte Auftragsforschungsorganisation (CRO) sind während des gesamten Zeitraums der randomisierten Stage B verblindet.
Quelle: A

- Adäquate Umsetzung des ITT-Prinzips

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Ergebnisunabhängige Berichterstattung dieses Endpunkts alleine

☒ ja ☐ unklar ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls unklar oder nein, obligate Begründung für die Einstufung:

- Keine sonstigen (endpunktspezifischen) Aspekte, die zu Verzerrungen führen können

☒ ja ☐ nein

Angaben zum Kriterium; falls nein, obligate Begründung für die Einstufung:

Einstufung des Verzerrungspotenzials der Ergebnisse des Endpunkts (ausschließlich für randomisierte Studien durchzuführen):

☒ niedrig ☐ hoch

Begründung für die Einstufung:

Das Verzerrungspotenzial wurde auf Studienebene in Stage B als niedrig eingeschätzt. Das ITT-Prinzip wurde angemessen umgesetzt. Es gibt keine Hinweise auf ergebnisgesteuerte Berichterstattung oder andere Faktoren, die das Verzerrungspotenzial erhöhen könnten. Der Patient, der bewertende Arzt, der behandelnde Arzt, der Prüfarzt, das Personal des Prüfzentrums sowie der Sponsor waren hinsichtlich der Studienbehandlung verblindet. Bei der Erfassung und Klassifizierung der UE werden objektive und standardisierte Kriterien angewendet. Alle relevanten Analysen werden vollständig und unabhängig von den Ergebnissen berichtet. Für die Analyse der UE ist daher von einem niedrigen Verzerrungspotential auszugehen.
Quelle: A

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:

Anhang 4-G: Alle Analysen zu Stage B

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.

Anhang 4-H: Supportive Analysen zu Stage A und Stage AB

Dieser Anhang wird als zusätzliches Dokument beigelegt.